



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej
do mikromacierzy (aCGH)**
Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.4.2018

Data ukończenia: 20 lutego 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	<i>Association for Clinical Cytogenetics</i>
aCGH	badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. <i>Array comparative genomic hybridization</i>)
ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z brakiem koncentracji uwagi (ang. <i>attention-deficit hyperactivity disorder</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Ag-NOR	klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
AGREE II	narzędzie oceny jakości wytycznych (ang. <i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
arrayCGH	badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. <i>Array comparative genomic hybridization</i>)
ASD	zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. <i>Autism spectrum disorder</i>)
BAC	szuczny chromosom bakteryjny (ang. <i>bacterial artificial chromosome</i>)
BACS-on-Beads	technika kariotypowania molekularnego BACs-on-BEADs (BoBs), badanie charakteryzujące się znacznie większą możliwością szybkiej jednoczesowej oceny występowania najczęściej poszukiwanych aneuploidii, 9 klasycznych mikrodelecji, oraz aberracji subtelerowych (ST) i okołocentromerowych wszystkich 46 chromosomów (ang. <i>(Bacterial Artificial Chromosomes – BACs, –on-Beads)</i>)
CAKUT	wady rozwojowe układu moczowego (ang. <i>Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract</i>)
CBG	klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
CCMG	<i>Canadian College of Medical Geneticists</i>
CDLK5	gen, w którym zidentyfikowano mutacje związane z atypową formą zespołu Retta
CE-IVD	certyfikat medyczny zgodny z Dyrektywą Unii Europejskiej 98/79/WE dotyczący zakresu badań genetycznych, tzn. niehematologicznych nowotworów nabytych
CGH	porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. <i>comparative genomic hybridization</i>)
CH	naczyniak limfatyczny torbielowaty „cystic hygroma”
CHD	plody z izolowanymi lewostronnymi wrodzonymi wadami serca
CI	przedział ufności najczęściej określa się mianem 95% (ang. <i>Confidence Interval</i>)
C-Ig-FISH	test genetyczny (zestaw sond) (ang. <i>Cytoplasmic Immunoglobulin FISH</i>)
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments, USA
CMA	badania genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych (CMA), jako badania obejmujące wszystkie typy analiz opartych na macierzach (ang. <i>chromosomal microarray analysis</i>)
CNV	zmiana liczby kopii fragmentów genomu (ang. <i>copy numer variation</i>)
CVS	biopsja kosmówki (ang. <i>chorionic villus sampling</i>)
DHB	<i>District Health Boards, Nowa Zelandia</i>
DMG	Zakład Genetyki Medycznej, Norwegia (ang. <i>Department of Medical Genetics</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy, genotyp
EDTA	kwas wersenowy, kwas edetynowy, komplekson II (łac. <i>Acidum edeticum</i>)
EOF	Ministerstwo ds. rozwoju, Krajowej Organizacji ds. Leków, Grecja

EUROCAT	Europejski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych monitorujący występowanie wad wrodzonych w Europie i na świecie.
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridisation</i>)
FUGE	programu Functional Genomics Norweskiej Rady ds. Badań Naukowych
GDD	ogólne niepełnosprawności intelektualne (ang. <i>global developmental delay</i>)
GIN	baza <i>Guidelines International Network</i>
GTG	wybarwiane odczynnikami Giemsy (metoda GTG) lub Wrighta (metoda GTW) po trawieniu proteolitycznym
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HFE	gen znajdujący się na chromosomie 6
hGH	ludzki hormon wzrostu (ang. <i>human growth hormone</i>)
HGSA	<i>The Human Genetics Society of Australasia</i>
HRBT	klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
IANZ	<i>International Accreditation New Zealand</i>
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. <i>insulin-like growth factor</i>)
ISH	hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>in situ hybridisation</i>)
IUGR	wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (ang. <i>intrauterine growth retardation</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
kpz	tysiąc par zasad
KPZ	karta problemu zdrowotnego
LCR	duplikacje segmentalne (ang. <i>low-copy repeats</i>)
LD	trudności w uczeniu się (ang. <i>Learning disability</i>)
MBS	federalny koszyk świadczeń Medicare w Australii
MCG	Centrum Medyczne Genetyki Medycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Wilnie Klinika Santary (PI Vul Santaros Hospital Medical Genetics Centrum), Litwa
MECP2	gen położony na dłuższym ramieniu chromosomu X w locus q28
MLPA	amplifikacja sond zależna od ligacji (ang. <i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
mtDNA	mitochondrialny DNA
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NHS	<i>National Health Service</i> , Wielka Brytania
NI	niepełnosprawność intelektualna
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
NMC	<i>The Norwegian Microarray Consortium</i>
NPHMOS	<i>The National Public Health and Medical Officer Service</i> , Węgry

NPV	wartość predykcyjna ujemna (ang. <i>negative predictive value</i>)
NSD1	gen kodujący białko NSD1 o aktywności metylotransferazy histonów
NSGC	<i>National Society of Genetic Counselors</i>
NT	przezierność karkowa (ang. nuchal translucency)
OGYÉI	<i>The National Institute of Pharmacy and Nutrition, Węgry</i>
OMIM	internetowy katalog opisanych fenotypowo chorób i zespołów monogenowych V.Mc Kusicka, Online Mendelian Inheritance of Men, www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
pCNC	wskaźnik wykrywalności submikroskopowych zmian liczby kopii, które są istotne klinicznie
PCR	technika łańcuchowej syntezy fragmentów DNA (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PGD	preimplantacyjna diagnostyka genetyczna
PPV	wartość predykcyjna dodatnia (ang. <i>positive predictive value</i>)
p-r	opóźnienie psycho-ruchowe
PRWWR	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
PTEN	ludzkie białko kodowane przez gen supresorowy PTEN zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 10
RACGP	<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>
RAD	szybki wykrywanie aneuploidii (ang. <i>rapid aneuploidy detection</i>)
Rapid-FISH	szybka metoda wykrywania najczęstszych liczbowych aberracji chromosomowych (ang. <i>fast and reliable method of detecting common numerical chromosomal aberrations in prenatal diagnosis</i>)
RBG	klasykne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją, tj. losowym doбором pacjentów do grupy kontrolnej i eksperymentalnej (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SCN1A	gen kodujący podjednostkę alfa1 kanału sodowego powiązany z różnymi typami padaczek
SD	odchylenie standardowe
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SNP	polimorfizm pojedynczych nukleotydów (ang. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
SNS	Ministerstwa ds. zdrowia, Portugalia
SNV	pojedynczy nukleotyd (ang. <i>single nucleotide variation</i>)
SOK	świadczania odrębnie kontraktowane
sSMC	małe nadliczbowe chromosomy markerowe (ang. <i>Small supernumerary marker chromosomes</i>)
ST	aberracje subtelomerowe
STR	krótkie powtórzenia tandemowe (ang. <i>short tandem repeats</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
UBE3A	genu kodujący enzym – ligazę ubikwityny, zlokalizowany w regionie 15q11.2-q13, podłoże genetyczne zespołu Angelmana
UE	Unia Europejska
UKGTN	<i>United Kingdom Genetic Testing Network</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WES	sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing)
WGS	sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)
WRGL	<i>Wellington Regional Genetics Laboratory, Nowa Zelandia</i>
WTP	<i>willingness-to-pay threshold</i>
WUM	Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
VNTR	zmienna liczba powtórzeń tandemowych (ang. <i>variable number of tandem repeats</i>)
VOUS	warianty kopii o niepewnym znaczeniu
QF-PCR	metoda opierająca się na wykorzystaniu, jako markerów, sekwencji krótkich powtórzeń tandemowych (STR) znakowanych fluorescencyjnie (ang. quantitative fluorescence PCR)
Q-PCR	PCR w czasie rzeczywistym (ang. <i>quantitative PCR</i>)
QFQ	klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	7
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	9
2. Streszczenie raportu.....	10
3. Przedmiot i historia zlecenia	19
4. Problem decyzyjny	22
4.1. Problem zdrowotny	22
4.2. Oceniana technologia medyczna.....	25
4.2.1. Informacje ogólne.....	25
4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	27
4.2.3. Alternatywne technologie medyczne.....	28
4.2.4. Rekomendacje kliniczne.....	30
4.2.5. Rozwiązania międzynarodowe	45
4.3. Opinie ekspertów klinicznych	49
4.3.1. Wskazania w których możliwe jest stosowanie proponowanej metody	50
4.3.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	54
4.3.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia	54
4.3.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli	55
4.3.5. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego	56
4.3.6. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.	58
4.3.7. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce	61
4.3.8. Metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	63
4.3.9. Najtańsza metoda diagnostyczna stosowana w Polsce.....	64
4.3.10. Metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce.....	64
4.3.11. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce	66
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	72
5.1. Opis metodyki	72
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	72
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy	72
5.3. Wyniki.....	98
5.3.1. Przeglądy systematyczne.....	98
5.3.2. Badania pierwotne.....	105
5.4. Ograniczenia.....	116
5.4.1. Przeglądy systematyczne.....	116
5.4.2. Badania pierwotne.....	117

5.5. Inne źródła.....	118
6. Analiza ekonomiczna.....	122
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	127
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	127
7.2. Opinia Prezesa NFZ.....	130
7.3. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ.....	131
7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji	131
7.4.1. Metodyka oszacowania	131
7.4.2. Oszacowanie łącznie dla wszystkich subpopulacji	132
7.4.3. Pacjenci z mnogimi strukturalnymi wadami wrodzonymi	135
7.4.4. Pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną o podejrzanym podłożu genetycznym ..	138
7.4.5. Pacjenci z zaburzeniami rozwoju i zachowania	141
7.4.6. Pacjenci z padaczką o podejrzanym podłożu genetycznym	144
7.4.7. Pacjentki objęte genetycznymi badaniami prenatalnymi.....	147
7.4.8. Podsumowanie.....	148
7.4.9. Ograniczenia:.....	149
8. Ocena proponowanego modelu świadczenia.....	151
9. Piśmiennictwo.....	153
10. Załączniki	158
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	158
10.2. Diagram selekcji badań	163
10.2.1. Przeglądy systematyczne i badania RCT.....	163
10.2.2. Badania pierwotne.....	164
10.3. Publikacje wykluczone	164

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

30.01.2018 r., IK.1089073.2017/DS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Minister Zdrowia

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 30.01.2018 r. (znak: IK.1089073.2017/DS) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie do zakwalifikowania poniższych świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy. Jednocześnie przekazano Karty Problemu Zdrowotnego oraz wskazanie terminu realizacji zlecenia wynoszącego 270 dni od dnia jego otrzymania.

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia: „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)

- 1) w diagnostyce genetycznie uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/ strukturalnych mnogich wad wrodzonych;
- 2) w diagnostyce prenatalnej przy nieprawidłowościach rozwoju”,

jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

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 wyznakowane 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. [Drewa 2015]

Metoda CGH do mikromacierzy (arrayCGH) umożliwia ocenę całego genomu (kariotypu) z rozdzielczością nieosiągalną innymi metodami. Jest to metoda badawcza i diagnostyczna umożliwiająca identyfikację rearanżacji chromosomowych pod postacią mikrodelecji lub mikroduplikacji, które są niewykrywalne klasycznymi metodami cytogenetycznymi.

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 leczenie, 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.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przekazanych opinii ekspertów oraz odnalezionych wytycznych klinicznych, jako technologie alternatywne dla aCGH zidentyfikowano fluorescencyjną hybrydyzację in situ (FISH), klasyczne badanie cytogenetyczne (badania kariotypu), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) oraz Q-PCR (quantitative PCR). Wszystkie z wymienionych alternatywnych technologii medycznych są w chwili obecnej objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W KPZ oraz w opiniach eksperckich wskazano, iż aCGH zastąpi obecnie wykonywane świadczenia. W opinii ekspertów ograniczeniem technologii alternatywnych jest fakt ich znacznej selektywności (MLPA, FISH, qPCR) oraz niedostatecznej rozdzielczości (badanie kariotypu metodą klasyczną). Rutynowa ocena kariotypu nie identyfikuje submikroskopowych aberracji chromosomowych, które są coraz częściej stwierdzaną przyczyną wrodzonych wad mnogich, przypadków niepełnosprawności intelektualnych czy cech dysmorfii, natomiast pozostałe techniki są metodami selektywnymi, czyli ukierunkowanymi na konkretne zespoły genetyczne.

Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wykonano wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opublikowanych w języku angielskim przez organizacje, towarzystwa naukowe oraz zagraniczne agencje HTA, dotyczących standardów postępowania w diagnostyce genetycznej oraz w następujących wskazaniach:

- zaburzenia ze spektrum autyzmu,
- nieprawidłowości chromosomalne,
- padaczki,
- niepełnosprawność intelektualna,
- zaburzenia rozwoju,
- badania prenatalne.

W wyniku wyszukiwania **rekomendacji klinicznych** odnaleziono rekomendacje:

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) zalecają przeprowadzenie 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 przeprowadzanie 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 obejmuje: 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 ciąży 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, ESGH 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'Byrne 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.

Rozwiązania międzynarodowe

W dniach 29.01–6.02.2019 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne zaleceń i rozwiązań międzynarodowych dotyczących stosowania badania metodą porównawczej hybrydyzacji do mikromacierzy (aCGH) dla następujących krajów: Australii, Belgii, Norwegii, USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Francji, Nowej Zelandii, Szwecji, Finlandii, Danii, Litwy, Łotwy, Estonii, Węgier, Bułgarii, Chorwacji, Grecji, Portugalii, Rumunii i Słowacji. Wyszukiwanie przeprowadzono głównie na stronach rządowych (np. ministerstw ds. zdrowia) lub agencji HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „aCGH”, „array CGH”, „chromosomal microarray”, „genetic test”.

W ramach **przeгляdu 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 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. Jednocześnie 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.

Opinie eksperckie

W toku prac wystąpiono do 13 ekspertów z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych. Uzyskano 6 opinii.

- Wszyscy eksperci w przekazanych opiniach są za finansowaniem badania metodą aCGH ze środków publicznych w ramach opieki ambulatoryjnej, podając jako główne argumenty:
 - zwiększenie efektywności diagnostycznej (aCGH w jednym badaniu wykrywa wszystkie: aberracje liczby chromosomów, niezrównoważone klasyczne aberracje chromosomowe, zmiany genomowe – mikrodelecje i mikroduplikacje submikroskopowe (zmiany typu CNVs),
 - skrócenie procesu diagnostycznego,
 - redukcję kosztów całościowej diagnostyki klinicznej (finalnie koszty diagnostyki obniżają się dzięki możliwości wykonania jednego badania (skrócenie 'odysei diagnostycznej', polegającej na wykonywaniu krok po kroku testów genetycznych z wykorzystaniem wielu czaso- i kosztochłonnych metod analizy),
 - zwiększenie efektywności poradnictwa genetycznego w rodzinach.
- Eksperci wskazują zasadność objęcia finansowaniem badania metodą aCGH zarówno w zakresie ekonomicznym (zaprzestanie nieskutecznej, kosztownej diagnostyki) jak i społecznym. W opinii ekspertów postawienie rozpoznania oznaczna dla rodziny pacjenta zmniejszenie stresu wynikającego z braku wiedzy o przyczynach choroby, leku o kolejne potomstwo i o ryzyko powtórzenia się choroby u innych członków rodziny.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w części: M. Badania genetyczne, lp. 915; „Badania metodami biologii molekularnej” w chwili obecnej nie obejmuje metody aCGH.
- Badanie aCGH nie jest technologią medyczną terapeutyczną, ale diagnostyczną, zatem istotność wnioskowanej technologii medycznej polega na ustaleniu ściśle określonego genetycznego podłoża choroby

umożliwia wprowadzenie adekwatnej terapii i rehabilitacji, a w przypadku diagnostyki prenatalnej jest kluczowe dla sposobu prowadzenia ciąży, w tym podejmowania terapii wewnątrzmacicznych.

- Technologiami alternatywnymi do badania aCGH, stosowanymi obecnie w Polsce są:
 - klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów);
 - cytogenetyczne badania molekularne (obejmujące FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH);
 - badania wybranymi metodami biologii molekularnej (QF-PCR; MLPA).
- Metodą diagnostyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją według ekspertów jest:
 - klasyczne badanie kariotypu,
 - badanie FISH oraz MLPA (oprócz przypadków silnego podejrzenia znanych aberracji chromosomowych lub weryfikacji wyniku badania aCGH),

Jest to związane z faktem ich znacznej selektywności (MLPA, FISH) oraz niedostatecznej rozdzielczości (badanie kariotypu metodą klasyczną).

- Metodą diagnostyczną najskuteczniejszą w przypadku wskazań podanych przez ekspertów, jest według nich badanie aCGH.
- Nie jest możliwe jednoznaczne określenie najtańszej technologii pozwalającej na kompleksową diagnostykę we wskazaniach zaproponowanych przez ekspertów. Ze wszystkich technologii alternatywnych podanych przez ekspertów najtańsze jest badanie FISH (około 500zł) oraz MLPA (około 500–600 zł).
- Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce jest badanie aCGH.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Ocena skuteczności klinicznej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) w diagnostyce genetycznej uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/strukturalnych mnogich wad wrodzonych oraz w diagnostyce prenatalnej przy nieprawidłowościach rozwoju została przeprowadzona zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeprowadzono systematyczny przegląd opracowań pierwotnych i wtórnych przeszukując bazy danych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 6 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2009–2015: Sagoo 2009, Hillman 2011, Callaway 2013, Grande 2015, Jansen 2015, Saldarriaga 2015. Włączone do analizy przeglądy systematyczny zostały poddany ocenie za pomocą skali AMSTAR2. Poddane ocenie przeglądy zostały uznane za przeglądy systematyczne o krytycznie niskiej jakości.

Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych:

1. Grande 2015

- Wyniki metaanalizy wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 5.0% (95% CI, 2.0–8.0%), I²=85%. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.
- Analiza warstwowa wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów z izolowaną zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 4.0% (95%CI, 2.0–7.0%) I²=79%. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.
- Wyniki analizy warstwowej wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową z towarzyszącymi innymi zmianami w USG oraz prawidłowym

wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 7.0% (95% CI, 2.0–12.0%) $I_2 = 79\%$. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.

2. Jensen 2015

- Przyrost wydajności diagnostycznej metody aCGH względem klasycznego kariotypu w przypadku wykrywania nieprawidłowości u płodów zarówno z izolowanymi jak i nieizolowanymi wadami serca, po wykluczeniu aneuploidii lub mikrodelecji 22q11, wyniósł 6,95% (95% CI: 5,31%–8,59%) przy heterogeniczności $I_2=0\%$. Wynik nie jest istotny statystycznie.
- Przyrost 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 wyniósł, 3,44% (95% CI: 0,27%–6,62%) przy heterogeniczności $I_2=52\%$. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3. 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%) związane z wysoką heterogenicznością (odpowiednio $I_2=84\%$ oraz 81%). Wynik jest istotny statystycznie.
- Iloraz wiarygodności wyniku negatywnego wyniósł 0,032 (95% CI: 0,017–0,058), a pozytywny wskaźnik wiarygodności 71 (95% CI: 31–161) przy wysokiej heterogeniczności (odpowiednio $I_2=66\%$ oraz 81%). Wynik jest 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 istotny statystycznie) związaną z niską heterogenicznością ($I_2=0\%$).
- 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) przy niskiej niejednorodności ($I_2=0–16\%$) – wynik istotny statystycznie.

4. Callaway 2013

- Z uwagi na brak analizy statystycznej, brak możliwości omówienia istotności statystycznej wyników.
- W zależności od wskazań do wykonania badania aCGH uzyskano następujące odsetki wykrytych zmian (przy prawidłowym kariotypie):
 - Diagnostyka z 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%).

5. 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%) (wysoka heterogeniczność).
- 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) (wysoka heterogeniczność).
- 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%) (wysoka heterogeniczność).
- 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) (wysoka heterogeniczność).

6. Sagoo 2009

- Odsetek wyników prawdziwie pozytywnych u pacjentów z nieprawidłowościami będącymi przyczyną występujących objawów: 10% (95% przedział ufności: 8-12%), $I^2=71,8\%$, $p<0,001$. Wynik jest istotny statystycznie.
- Ogólny wynik fałszywie dodatni w przypadku pacjentów z nieprawidłowościami genetycznymi nie będącymi przyczyną występujących objawów był następujący: 7% (95% przedział ufności: 5-10%), $I^2=90,9\%$, $p<0,001$. Z wyłączeniem badania Miyake: 6 (4%, 8%) $I^2=85,4\%$, $p<0,001$. Wynik jest istotny statystycznie.

Charakterystyka badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania pierwotne dotyczące badań metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH). Do analizy skuteczności diagnostycznej włączono 32 badania pierwotne opublikowanych w latach 2010-2019. Włączone badania pierwotne dotyczyły kilku obszarów/wskazań: badania pierwotne dotyczące diagnostyki prenatalnej i wykrywania aberracji chromosomowych, badania pierwotne dotyczące wykrywania aberracji chromosomowych u pacjentów z padaczkami o nieustalonej etiologii lub z/bez wad wrodzonych/cech dysmorficznych, badania pierwotne dotyczące diagnostyki postnatalnej u pacjentów z opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną i/lub innymi wadami wrodzonymi, badania pierwotne dotyczące diagnostyki postnatalnej w różnych wskazaniach i diagnostyce zróżnicowanych aberracji chromosomowych. Nie odnaleziono badań z grupami kontrolnymi ukierunkowanymi na porównanie aCGH z komparatorami¹.

Podsumowanie wyników badań pierwotnych

We wszystkich 32 analizowanych badaniach pierwotnych głównym ocenianym punktem końcowym była liczba wariantów kopii (CNV) wykryta podczas badania aCGH.

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:

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.

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%. 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. We wszystkich 5 badaniach aCGH wykrywało więcej zmian niż kariotypowanie.

Analiza wpływu na budżet

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:

¹ jedynie w badaniu Maya 2017 w celu oceny różnych poziomów odcięcia przezierności karkowej wyodrębniono grupę kontrolną płodów dla których $NT \leq 2,9$ mm

- 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 podejrzanym 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 podejrzanym 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**

Ocena proponowanego modelu świadczenia

- Model świadczenia zaprezentowany w KPZ jest nieprecyzyjny w zakresie populacji docelowej.
- 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.

- Brak informacji o dacie powstania KPZ i aktualności przedstawionej wyceny procedury.
- Przeprowadzona analiza cen badań metodą aCGH wykonywanych na rynku komercyjnym wykazała rozbieżności między cenami rynkowymi a wycena zaproponowana w KPZ. W związku z tym, zdaniem analityków Agencji, zasadne jest przeprowadzenie procesu taryfikacji wnioskowanej metody.
- W KPZ zaproponowano następujący skutek prawny kwalifikacji świadczenia:
„Wprowadzenie do załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), w części: M. Badania genetyczne, lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne” nowej pozycji pt. „badania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy”
Zdaniem analityków Agencji powyższy skutek prawny zakwalifikowania badania metodą aCGH jako gwarantowanego w ramach AOS nie wpłynie znacząco na dostępność tego badania dla pacjentów. Przyczyną jest zidentyfikowana w toku prac analitycznych istotna 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 analityków należy rozważyć wydzielenie odrębnego produktu rozliczeniowego, dedykowanego badaniu metodą aCGH.
- W opinii ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje, w wypadku objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii istotnym zagadnieniem jest zapewnienie odpowiedniej jakości wykonywanych badań. W związku z tym sugeruje się rozważenie wprowadzenia szeregu kryteriów jakości, np. w zakresie wymaganej minimalnej rozdzielczości stosowanych mikromacierzy, niezbędnego personelu, formy wydawania wyników, czy też zewnętrznej certyfikacji jednostek wykonujących badanie.
- W opinii analityków Agencji, w wypadku pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej wskazania „diagnostyka prenatalna”, należy rozważyć włączenie wnioskowanego świadczenia do programu badań prenatalnych w ramach programów zdrowotnych.
- KPZ określa warunki realizacji świadczenia, jednak nie precyzuje możliwości realizacji badania w dostępie. Eksperti wskazują tę drogę realizacji badań genetycznych jako często stosowaną.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.), pismem z dnia 30.01.2018 r. (znak: IK.1089073.2017/DS) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie do zakwalifikowania poniższych świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:

- 1) Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy;
- 2) Profil ekspresji genów – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom;
- 3) C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) test genetyczny;
- 4) Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym;
- 5) Badanie całokomowe z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych;
- 6) Badanie metodą BACS-on-Beads – w diagnostyce prenatalnej nieprawidłowości rozwoju i wad strukturalnych płodu;
- 7) Badanie metodą Rapid-FISH (szybkiej fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) w diagnostyce wybranych aneuploidii;
- 8) Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych;
- 9) Test genetyczny – (szybka, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ), badanie prenatalne w kierunku aneuploidii, zestaw sond;
- 10) MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzzeniowej;
- 11) Analiza 40 lub więcej amplikonów lub więcej niż 9kb sekwencji kodującej badanego genu lub analiza kilku genów lub zastosowanie mikromacierzy (metylacyjne, ekspresyjne, chip-on-chip);
- 12) Prosta diagnostyka niezwiązana z określoną jednostką chorobową (np. badania bliźniąt, analiza sprzężeń, analiza STR – krótkie powtórzenia tandemowe, VNTR – zmienna liczba powtórzeń tandemowych).

Jednocześnie przekazano Karty Problemu Zdrowotnego oraz wskazanie terminu realizacji zlecenia wynoszącego 270 dni od dnia jego otrzymania.

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia: „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)

- 1) w diagnostyce genetycznie uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/ strukturalnych mnogich wad wrodzonych;
- 2) w diagnostyce prenatalnej przy nieprawidłowościach rozwoju”,

jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W piśmie z dnia 13 listopada 2018 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (znak pisma: WS.430.4.2018.ACh) przekazała Ministerstwu Zdrowia informacje dotyczące stanu realizacji ww. zlecenia. Jednocześnie zwrócono uwagę na potrzebę opracowania we współpracy z Konsultantem Krajowym w dziedzinie genetyki klinicznej, prof. dr hab. Marią Sasiadek dokładnego harmonogramu prac związanych z dalszą realizacją zlecenia.

Nawiązując do powyższego pisma, w dniu 5 grudnia 2018 r. przesłano do MZ informację odnośnie do planowanego harmonogramu dalszych prac nad ww. zleceniem (znak pisma: WS.430.4.2018.AR). Harmonogram opracowano w oparciu o wstępne założenie, iż prace nad każdą kolejną kartą problemu zdrowotnego potwierają

około 1,5 miesiąca, w zależności od związanego z nimi zakresu prac analitycznych. Następnie pismem z dnia 4 lutego 2019 r. doprecyzowano harmonogram prac informując, które świadczenia zostaną ocenione jako pierwsze. Przekazany harmonogram został ustalony przy współpracy z Konsultantem Krajowym w dziedzinie genetyki klinicznej prof. dr hab. Marię Sasiadek. Ustalono, iż prace analityczne nad kwalifikacją *Badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)* jako świadczenia gwarantowanego z zakresu AOS zostaną zakończone do dnia 25 lutego 2019 r.

W dniu 7 lutego 2019 r. zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o zaakceptowanie ujednoczonego brzmienia problemu decyzyjnego wynikającego z KPZ jako: *zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:*

- 1) *W diagnostyce postnatalnej u pacjentów o złożonym obrazie klinicznym, dla których nie ma diagnostyki celowanej:*
 - a) *genetycznie uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania (w tym zaburzeń ze spektrum autyzmu),*
 - b) *niepełnosprawności intelektualnej,*
 - c) *cech dysmorficznych,*
 - d) *strukturalnych mnogich wad wrodzonych,*
 - e) *padaczek,*
 - f) *cech wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu u noworodka;*
- 2) *W diagnostyce prenatalnej w wypadku występowania wad, które nie wskazują na liczbowe lub znane duże strukturalne aberracje chromosomowe możliwe do wykrycia metodami konwencjonalnymi, tj:*
 - a) *mnogich wad wrodzonych,*
 - b) *izolowanej dużej wady wrodzonej przy obecności „małych markerów” (rozumianych jako cechy ultrasonograficzne, które nie stanowią żadnej wady, są wariantami normy, a ich występowanie jest częstsze u płodów z aberracjami chromosomowymi niż u płodów zdrowych),*
 - c) *znacznego wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (ang. IUGR – intrauterine growth retardation)*

– *jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.*

W dniu 19 lutego 2019 r. otrzymano do wiadomości Prezesa Agencji pismo od Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej prof. dr hab. Marii Małgorzaty Sasiadek do Ministerstwa Zdrowia, w którym Pani Profesor odniosła się ujednoczonego brzmienia problemu decyzyjnego wynikającego z KPZ. W piśmie zaproponowane zostało uściślenie wskazań do diagnostyki metodą aCGH:

- zamiast „niepełnosprawności intelektualnej” zaproponowano „niepełnosprawność intelektualna ze współistniejącymi: wadami wrodzonymi lub/i cechami dysmorficznymi oraz rodzinną niepełnosprawność intelektualna”
- zamiast „padaczek” zaproponowano „padaczki ze współistniejącymi: wadami wrodzonymi lub/i cechami dysmorficznymi oraz ciężkie lekooporne padaczki o nieustalonej etiologii”

W trakcie prac analitycznych w dniu 7 grudnia 2018 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych zakwalifikowania świadczenia *Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)* jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla systemu opieki zdrowotnej, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (pismo znak: WS.430.4.2018.WL). W odpowiedzi w dniu 3 stycznia 2019 r. otrzymano opinię stwierdzającą, iż skutek finansowy wprowadzenia świadczenia gwarantowanego jest akceptowalny dla płatnika. Jednocześnie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zwrócił uwagę, iż, wprowadzając nowe świadczenie gwarantowane do wykazu, należy jednoznacznie wskazać kryteria definiujące populację, dla której przeznaczone jest badanie (pismo znak: DSOZ.401.9.2019).

Jednocześnie, w dniu 10 grudnia 2018 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z pytaniem czy badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) jest aktualnie rozliczane w ramach części M. załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz.357, z późn. zm.) (pismo znak: WS.430.4.2018.WL). 9 stycznia 2019 r. otrzymano odpowiedź, iż badania genetyczne wykonywane ambulatoryjnie u pacjentów z chorobami nienowotworowymi rozliczane są poprzez produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, który nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod badawczych, a w chwili obecnej nie ma produktu rozliczeniowego przewidzianego do odrębnego rozliczania procedury aCGH (pismo znak: DSOZ.401.18.2019).

Równocześnie o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

- prof. dr hab. Maria Małgorzata Sęsiadek, Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej;
- prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej;
- prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej;

[REDACTED]

[REDACTED]

- prof. dr hab. n. med. Cezary Cybulski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej;
- prof. dr hab. n. med. Mirosław Bik-Multanowski, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski. Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii
- prof. dr hab. Mirosław Wielgoś, Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 6 ekspertów.

W ramach procesu analitycznego konsultowano się osobiście, telefonicznie bądź przeprowadzono telekonferencję z następującymi ekspertami:

- prof. dr hab. Marią Małgorzatą Sęsiadek, Konsultantem Krajowym w dziedzinie genetyki klinicznej, w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących Karty Problemu Zdrowotnego.
- [REDACTED]
- prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej;
- [REDACTED].

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Udział czynników genetycznych w procesach chorobowych u człowieka jest zróżnicowany. Czas wystąpienia objawów choroby, jej intensywność oraz przebieg często zależą od czynników genetycznych i środowiskowych. Konsekwencją rozwoju wiedzy o genetyce człowieka jest wprowadzenie do codziennej praktyki lekarskiej metod badawczych z zakresu biologii i cytogenetyki molekularnej. Metody te wykorzystywane są w praktyce klinicznej zarówno w zakresie diagnostyki, jak i leczenia chorób, w profilaktyce chorób dziedzicznych, nowotworowych, psychicznych, układu krążenia oraz dysfunkcji neurologicznych i zaburzeń rozwoju.

Badanie dziedziczenia predyspozycji genetycznych do rozwoju chorób staje się źródłem problemów diagnostyczno-interpretacyjnych oraz etycznych i prawnych. We współczesnej medycynie istotne jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, jaką funkcję pełnią określone geny w ekspresji klinicznej danej choroby.

Realizacja informacji genetycznej organizmu (genotypu) to złożony proces polegający na wzajemnej interakcji poszczególnych genów oraz interakcji między genotypem a czynnikami środowiskowymi. Tylko część zapisanych w DNA (genotypie) informacji ulega ujawnieniu, czyli ekspresji fenotypowej. W tym procesie genotyp warunkuje możliwość wystąpienia określonych cech organizmu, a fenotyp stanowi zespół ujawnionych cech danego organizmu. Choroba genetyczna to odchylenie od stanu prawidłowego na skutek zmiany w zapisie lub przekazywaniu informacji zapisanej w DNA. Jeżeli zmiana ta dotyczy informacji zawartej w komórkach rozrodczych (komórka jajowa lub plemnik) i jest przekazywana z pokolenia na pokolenie, to mamy do czynienia z chorobą dziedziczną. Jeżeli mutacja występuje w komórkach somatycznych, mamy do czynienia z chorobami niedziedzicznymi, jak np. większość chorób nowotworowych.

Wyróżniamy trzy grupy chorób genetycznych z uwzględnieniem typu i lokalizacji zmian w DNA oraz zasady ich dziedziczenia:

- choroby monogenowe
- aberracje chromosomowe
- choroby poligenowe.

Etiologia i patogenez

Diploidalny genom człowieka, obecny w jądrze każdej komórki, utworzony jest przez dwie identyczne nici DNA, zawierające po około 3 miliardy par zasad. Sekwencje DNA określające w naszym genomie 20–25 tys. genów, a także pseudogeny oraz fragmenty regulacyjne stanowią tylko niewielką jego część. Geny kodujące białka zajmują ok. 2% naszego genomu. Większość genomu człowieka stanowią powtarzalne (repetytywne) sekwencje nukleotydów: tandemowe, satelitarne, mikro- i minisatelitarne oraz inne. Znaczenie większości z nich nie zostało do końca poznane. Około 4–5% genomu to sekwencje powtórzone (ang. *repeats*), obecne w wielu kopiach. Fragmenty DNA o wielkości przekraczającej tysiąc par zasad (1kpz) i zawierające w ponad 90% sekwencje identyczne określa się mianem duplikacji segmentalnych, określanych także jako „low-copy repeats” (LCR).

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest to, że w regionach tych w trakcie podziałów mejotycznych komórki może dochodzić w wyniku nieallelicznej rekombinacji homologicznej do rearanżacji genomowych. Rearanżacje te przejawiają się szerokim zakresem objawów klinicznych określanych jako choroby genomowe. Identyfikacja tych rearanżacji jest obecnie możliwa dzięki coraz szerzej stosowanej technologii mikromacierzy (aCGH, SNP).

Wyniki przeprowadzanych w ostatnich latach badań potwierdzają ogromną zmienność w obrębie genomu ludzkiego. Tę zmienność genetyczną tworzą zarówno zmiany dotyczące pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide variation, SNV*), jak i zmiany struktury genomu pod postacią zmian liczby kopii fragmentów genomu (ang. *copy number variation, CNV*). Zmienność ta ma znaczenie w kształtowaniu zmienności fenotypu niektórych chorób genetycznych oraz predyspozycji do ich rozwoju, a także w procesach ewolucyjnych. [Kawalec 2015]

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Najczęściej występujące objawy kliniczne aberracji chromosomowych to: opóźnienie rozwoju somatycznego, dysmorfia w budowie ciała, mnogie wady rozwojowe i niepełnosprawność intelektualna. Specyficzny zestaw cech dysmorficznych, wad rozwojowych i opóźnienia rozwoju umysłowego, związany z określoną aberracją chromosomową, nazywany jest zespołem chromosomowym.

Obraz kliniczny określonej aberracji chromosomowej zależy przede wszystkim od rodzaju i charakteru nieprawidłowości, a także od tego, czy aberracja występuje we wszystkich komórkach lub tkankach organizmu, czy też w mozaice z komórkami prawidłowymi. Zakres objawów mozaikowości może zależeć od proporcji komórek prawidłowych i nieprawidłowych. Można jednak przyjąć pewne uogólnienia dotyczące skutków klinicznych aberracji. Są one następujące:

- obecność dodatkowego materiału chromosomowego (duplikacja) przejawia się zazwyczaj mniej groźnymi skutkami klinicznymi niż brak tego samego materiału (delecja); trisomie mają słabsze skutki niż monosomie;
- dodatkowy materiał chromosomów autosomalnych wywołuje cięższe objawy kliniczne, aniżeli dodatkowy materiał chromosomów płci; w przypadku chromosomu X może to wynikać z inaktywacji dodatkowego chromosomu X;
- monosomie autosomów są letalne;
- również monosomia chromosomu X jest zazwyczaj letalna we wczesnym okresie życia płodowego.

Skutki kliniczne aberracji chromosomowych wynikają z braku równowagi genetycznej, której przyczyną są zwykle zmiana dawki genów i zaburzenia ich funkcji regulatorowych. Zrównoważone aberracje chromosomowe, tzn. takie, których powstawaniu nie towarzyszy utrata lub zwiększenie ilości materiału chromosomowego, nie mają zazwyczaj wpływu na cechy fenotypowe. Mogą natomiast zmniejszać zdolność do prokreacji i zwiększać ryzyko wystąpienia niezrównoważonej aberracji chromosomowej u potomstwa. Ograniczenia w prokreacji objawiają się najczęściej występowaniem poronień samoistnych we wczesnym okresie ciąży.

[Bal 2008]

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.

Diagnostyka

Diagnostyka chorób genetycznych opartych o analizę DNA jest niezależna od znajomości patogenezы i ekspresji klinicznej badanego genu. Jej specyficzność nie ogranicza się do badanej tkanki. Wszystkie choroby, które można rozpoznać postnatalnie, można też identyfikować w okresie prenatalnym.

Metody analizy genomu człowieka:

- 1) Klonowanie DNA – wyodrębnienie i namnożenie fragmentów kwasów nukleinowych za pośrednictwem tzw. wektorów;
- 2) Hybrydyzacja – wykorzystanie zjawiska tworzenia dwuniciowych kompleksów między komplementarnymi jednoniciowymi odcinkami kwasów nukleinowych. Metoda ta umożliwia lokalizację określonej sekwencji nukleotydów w długiej cząsteczce badanego DNA i porównanie różnych fragmentów kwasów nukleinowych. Jednym z elementów procesu hybrydyzacji jest tzw. sonda molekularna. Jest nią fragment DNA otrzymany przez klonowanie lub syntezę chemiczną o ściśle określonej sekwencji nukleotydów. Sekwencja ta może być specyficzna i mieć dzięki temu znaczenie diagnostyczne dla określonej choroby. Sonda rozpoznaje tylko te sekwencje w nici DNA, które są komplementarne do nukleotydów obecnych w sondzie. Zjawisko hybrydyzacji wykorzystywane jest w technice badawczej jaką jest porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. *comparative genomic hybridization*, CGH). Umożliwia ona jednoczesną analizę całego genomu poprzez hybrydyzację mieszaniny znakowanego fluorochromu wzorcowego DNA i DNA pacjenta do chromosomów lub fragmentów DNA umocowanych na szkiełku podstawowym.

Najnowsza metoda wykorzystuje do hybrydyzacji mikromacierz, która stanowi DNA genomowe pod postacią różnej wielkości klonów (sond) genomowych lub syntetycznie uzyskiwanych oligonukleotydów. Czułość metody zależy przede wszystkim od wielkości stosowanych sond oraz odległości między nimi w genomie. Hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy wykorzystywana jest do identyfikacji submikroskopowych rearanżacji genomowych, badania zmienności sekwencji powtórzonych (CNV), a także polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP).

- 3) Powielanie fragmentu DNA – technika łańcuchowej syntezy fragmentów DNA (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) będąca podstawową techniką badawczą i diagnostyczną stosowana do analizy DNA. Umożliwia zwielokrotnienie (amplifikację) w ciągu kilku godzin określonego fragmentu DNA w milionach jego kopii. Analiza zmian w sekwencji nukleotydów w wyizolowanym w ten sposób fragmencie DNA jest łatwiejsza niż w całej cząsteczce DNA. Metoda ta znajduje zastosowanie zarówno w diagnostyce klinicznej, w tym preimplantacyjnej, jak też medycynie sądowej i archeologii (niewielka ilość DNA niezbędna do analizy uzyskiwana jest nawet z pojedynczej komórki).
- 4) Sekwencjonowanie DNA – jest najbardziej precyzyjną metodą poznawania struktury DNA, umożliwia ustalenie rodzaju i kolejności nukleotydów w badanym fragmencie DNA. Wykorzystywane są przede wszystkim dwie techniki sekwencjonowania:
 - metoda enzymatyczna (Sangera),
 - metoda oparta na chemicznej degradacji DNA (Maxama i Gilberta).

Nową technologią sekwencjonowania DNA jest sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *next generation sequencing*, NGS) umożliwiające jednoczesowe zsekwencjonowanie całego genomu osoby, wszystkich eksonów w genomie lub tylko określonego genu.

Metody badania chromosomów, czyli oznaczanie kariotypu polega na określeniu liczby i struktury chromosomów w komórkach osoby badanej. Szczególne znaczenie w ocenie chromosomów ma zastosowanie metod biologii molekularnej, czego przykładem jest hybrydyzacja *in situ* (ang. *in situ hybridization*, ISH) oraz zastosowanie techniki wykorzystującej fluorescencyjne metody detekcji sondy – FISH (ang. *fluorescence in situ hybridization*). Technika ta wykorzystywana jest w diagnostyce addycji chromosomowych nieznanego pochodzenia, złożonych translokacji lub w diagnostyce aberracji niewykrywalnych konwencjonalnymi metodami cytogenetycznymi. Wprowadzenie do diagnostyki aberracji chromosomowych porównawczej hybrydyzacji genomowej CGH, umożliwiło identyfikację zmian liczby kopii sekwencji DNA w genomie. Metoda CGH do mikromacierzy (arrayCGH) umożliwia ocenę całego genomu (kariotypu) z rozdzielczością nieosiągalną innymi metodami. Jest to metoda badawcza i diagnostyczna umożliwiająca identyfikację rearanżacji chromosomowych pod postacią mikrodelecji lub mikroduplikacji, które są niewykrywalne klasycznymi metodami cytogenetycznymi.

Leczenie

Mimo zwiększających się systematycznie możliwości diagnostyki chorób genetycznych oraz wprowadzenia nowych metod profilaktyki i leczenia w dalszym ciągu w przypadku większości z nich leczenie jest objawowe, a kompleksowa stymulacja rozwoju i rehabilitacja pozostają postępowaniem z wyboru.

Choroby monogenowe to choroby o ciężkim przebiegu, w których postępowaniem z wyboru jest jedynie leczenie objawowe i wspomagające. Nie istnieje możliwość skutecznej terapii dzieci obciążonych aberracjami chromosomowymi. Kompleksowa i ciągła stymulacja rozwoju psychoruchowego jest postępowaniem z wyboru, dającym często znaczące efekty.

Przykłady efektywnego leczenia chorób genetycznych znaleźć można wśród chorób poligenowych. Dotyczą one zarówno zwiększających się możliwości leczenia chirurgicznego wad wrodzonych (także rozpoznanych prenatalnie), jak też leczenia farmakologicznego takich schorzeń jak: cukrzyca, padaczka, nadciśnienie i inne.

Epidemiologia

Uzyskanie dokładnych danych na temat częstości występowania chorób genetycznych jest trudne ze względu na fakt, że część z nich ujawnia się dopiero u osób w starszym wieku lub bywa niewłaściwie rozpoznana.

Wydaje się, że najdokładniejsze dane można uzyskać wśród dzieci, ponieważ dane dotyczące częstości tych chorób pochodzą z wieloletnich celowanych badań populacyjnych oraz rejestrów wad lub określonych chorób.

Tabela 1. Częstość występowania chorób genetycznych (wg Connor i Ferguson-Smith) [Kawalec 2015]

Rodzaj choroby	Występowanie	
	liczba	Na 1000 żywo urodzonych
Chromosomowe	>600	9
Jednogenowe		
Autosomowe dominujące	ok. 7 tys.*	20
Autosomowe recesywne		2
Sprzężone z chromosomem X		2
} 24		
Wieloczynnikowe		
Duże wady rozwojowe	>50	6**
Przewlekłe dorosłych	>50	10***
Mitochondrialne	63	Rzadkie
Zaburzenia genetyczne komórek somatycznych	>100	250****
	Ogółem	386
<p>* według OMIM (2011). ** Szacunkowy udział wieloczynnikowy 20% (z wyłączeniem udziału chorób chromosomowych i jednogenowych). *** Szacunkowy udział wieloczynnikowy 50% (z wyłączeniem chorób jednogenowych). **** Choroby uwarunkowane zaburzeniami genetycznymi komórek somatycznych ujawniają się po urodzeniu i dotyczą co najmniej 25% dorosłych.</p>		

Według danych Polskiego Rejestru Wad Wrodzonych z 2014 roku częstość występowania wad wrodzonych u żywo urodzonych noworodków wynosi 22,2/1000. Rzeczywista częstość wad wrodzonych jest jednak znacznie wyższa, ponieważ oszacowanie to nie uwzględnia poronień spowodowanych wadami mnogimi. W przypadku chorób i zaburzeń genetycznych ujawniających się przed 25 rokiem życia ten odsetek jest znacznie większy i wynosi 80/1000 przypadków.

Choroby genetyczne w krajach rozwiniętych są przyczyną 30–70% hospitalizacji w szpitalach dziecięcych i ponad 20% w szpitalach dla dorosłych. W coraz większym stopniu problematyka chorób uwarunkowanych genetycznie jest obecna w codziennej pracy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalistów z różnych dziedzin.

W Polsce każdego roku u co najmniej 20 tys. dzieci rozpoznaje się wadę lub chorobę uwarunkowaną genetycznie.

Rokowanie

Dzięki rozwojowi farmakogenetyki można liczyć na zmianę koncepcji leczenia i ukierunkowanie procesu terapeutycznego na indywidualizację zgodnie z określonym „profilem genetycznym”.

[Kawalec 2015]

4.2. Oceniana technologia medyczna

4.2.1. Informacje ogólne

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.

[Drewna 2015]

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 stycznia 2011 r. w sprawie wymagań zasadniczych oraz procedur oceny zgodności wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* (Dz.U. 2013 poz. 1127) wyroby medyczne wykorzystywane do przeprowadzenia badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) klasyfikowane są do wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro*, innych niż wyroby medyczne do diagnostyki *in vitro* z wykazu A i z wykazu B, innych niż wyroby do samokontroli oraz innych niż wyroby do oceny działania. Natomiast reguły klasyfikacji opisane w Rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/746 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych do diagnostyki *in vitro* oraz uchylecia dyrektywy 98/79/WE i decyzji Komisji 210/227/UE każą zakwalifikować te wyroby do klasy C, jako wyroby średniego/wysokiego ryzyka.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych na temat zarejestrowanych wyrobów medycznych służących do badania ocenianą metodą diagnostyczną, tj. metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (wskazany termin do wyszukiwania: „mikromacierz”), w bazie URPL znajdują się następujące wyroby medyczne:

1. System skanera mikromacierzy SureScan DX

wytwórca: Agilent Technologies Singapore (international) Pte, LTD., No.1 Yisun Ave 7, 768923 Singapur;
autoryzowany przedstawiciel: Agilent Technologies (France), 3 Avenue du Canada, 91978 Les Ullis Cedex, Francja;

dystrybutor: PERLAN Technologies Polska Sp. z o.o., ul. Puławska 303, 02-785 Warszawa

2. K1201-64100 GenetiSure Dx DNA Labeling Kit (zestaw do znakowania DNA)

K1201-64200 GenetiSure Dx Hybridization Kit (zestaw do hybrydyzacji DNA)

K1201-64300 GenetiSure Dx Wash Buffer Set (zestaw buforów do płukania)

K1201A GenetiSure Dx Postnatal Assay (zestaw mikromacierzy)

K1201-64400 GenetiSure Dx Cot-1 Human DNA (ludzki gen Cot-1)

wytwórca: Agilent Technologies, 1834 State Highway 71 W, 78612 Cedar Creek;

autoryzowany przedstawiciel: Agilent Technologies (France), 3 Avenue du Canada, 91978 Les Ullis Cedex, Francja;

dystrybutor: PERLAN Technologies Polska Sp. z o.o., ul. Puławska 303, 02-785 Warszawa

Ze względu na brak dostępu do bazy EUDAMED informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu odczynników wykorzystywanych w badaniu metodą aCGH przygotowano na podstawie danych znalezionych na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.

Tabela 2. Wyroby medyczne wykorzystywane w badaniu metodą aCGH zarejestrowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków

Nazwa handlowa	GenetiSure Dx Postnatal Assay	Affymetrix CytoScan Dx Assay
Data dopuszczenia przez FDA	11.08.2017	17.01.2014
Zastosowanie	Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy	Porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy
Zarejestrowany wyrób	Sześć mikromacierzy w formacie 4x180K. Na każdej płytce znajdują się 4 mikromacierze.	Zestaw składający się w 5 odczynników, zestaw mikromacierzy i oprogramowanie:

	<p>Zestaw slajdów uszczelnionych niezbędnych do hybrydyzacji slajdu zawierającego cztery mikromacierze</p> <p>Rejstracja obejmuje także komponenty, które są dostarczane osobno:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GenetiSure Dx DNA Labeling Kit – zestaw do znakowania materiału pozwalający na przeprowadzenie dwubarwnych reakcji • GenetiSure Dx Hybridization Kit zawiera bufor do hybrydyzacji i czynnik blokujący wykorzystywane podczas hybrydyzacji do mikromacierzy • GenetiSure Dx Wash Buffer Set – zestaw buforów do płukania niezhybrydowanego oznaczonego DNA z mikromacierzy • GenetiSure Dx Cot-1 Human DNA – zestaw zawiera roztwór frakcjonowanego ludzkiego DNA, który został wzbogacony w celu oznaczania powtarzających się sekwencji • CytoDx 1.0 Software – oprogramowanie dokonuje ekstrakcji cech, identyfikuje CNV i cnLOH oraz przygotowuje raporty dotyczące obrazów TIF mikromacierzy przygotowanych przez skaner SureScan Dx Microarray Scanner 	<ul style="list-style-type: none"> • MOD R L A, CytoScan Dx Pre-PCR – zestaw buforów, nukleotydów, enzymów i starterów oraz adaptorów do amplifikacji, • MOD T E W, CytoScan Dx Pre-PCR – zestaw buforów i wody wolnej od nukleaz do amplifikacji, • MOD F L H, CytoScan Dx Post-PCR – zestaw buforów, nukleotydów i enzymów do fragmentacji, oznaczania i hybrydyzacji, • MOD S A H W PB, CytoScan Dx Post-PCR – zestaw buforów i wody wolnej od nukleaz do wybarwiania i utrwalania macierzy, • MOD E PW CytoScan Dx Post-PCR – zestaw buforów wypłukujących i płyn dezynfekujący • CytoScan Dx Post-PCR CytoScan Dx Array – zestaw sześciu pojedynczych mikromacierzy, z których każda zawiera około 2696550 markerów funkcyjnych, • ChAS Dx Analysis Software i Browser v1.0.0 – oprogramowanie i przeglądarka do analizy plików analizy CEL
<p>Inne wyroby niezbędne do przeprowadzenia badania</p>	<p>skaner SureScan Dx Microarray Scanner</p>	<p>GeneChip® System 3000Dx v.2 razem z Chromosome Analysis Suite Dx Software v.1.0 (ChAS Dx Software).</p>

Źródło: 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Memorandum No. k163367,
510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Memorandum No. DEN130018

4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Wprowadzenie do diagnostyki techniki porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), nazywanej również „kariotypem molekularnym”, umożliwia znaczące zwiększenie potencjału diagnostycznego tej metody. Polega ona na równoczesnej hybrydyzacji mieszaniny genomowego DNA pacjenta i DNA referencyjnego wyznakowanych barwnikami fluorescencyjnymi do sond molekularnych (krótkie fragmenty DNA) utrwalonych i uszeregowanych na specjalnych szkiełkach zwanych mikromacierzami. Przy pomocy skanerów laserowych dokonywana jest ocena różnicy intensywności sygnałów fluorescencji sekwencji DNA pacjenta i DNA kontrolnego. Nadmiar lub brak fragmentu genomu widoczny jest jako zmiana oczekiwanego koloru fluorescencyjnego, co jest równoznaczne z identyfikacją mikrodelecji/mikroduplikacji określonego segmentu chromosomu (-ów).

Nowa metoda diagnostyczna, jaką jest aCGH, umożliwia identyfikację zmian w liczbie kopii fragmentów DNA (tzw. delecji, czyli braku, lub duplikacji, czyli zwielokrotnienia) małych fragmentów w obrębie chromosomów, których wielkość jest dziesiątki i setki razy mniejsza niż to, co można zobaczyć w analizie chromosomów pod mikroskopem. Te zmiany w DNA wykrywane są dzięki łączeniu się odpowiadających sobie próbek DNA pacjenta i tzw. DNA kontrolnego osoby zdrowej z fragmentami DNA (sondami molekularnymi) znajdującymi się na szkiełku podstawowym (czyli tzw. mikromacierzy). Metoda aCGH umożliwia więc badanie wszystkich chromosomów i jest bardziej skuteczna oraz dokładna w wykrywaniu aberracji chromosomowych, które mogą być odpowiedzialne za występujące u badanego pacjenta nieprawidłowe objawy kliniczne.

Przydatność kliniczna metody aCGH polega na:

- a) wyjaśnieniu etiologii stwierdzanych zaburzeń rozwojowych/ niepełnosprawności intelektualnej/wad wrodzonych cech dysmorfii/zaburzeń zachowania,
- b) identyfikacji istotnych klinicznie submikroskopowych zmian w genomie bez uprzedniej wiedzy o ich istnieniu w około 10–34% przypadków,
- c) rozwiązywanie problemów interpretacji klinicznej u nosicieli zrównoważonych translokacji/inwersji z nieprawidłowym fenotypem w około 40–60% przypadków,

- d) identyfikacji dodatkowego materiału chromosomowego (addycje nieznanego pochodzenia, chromosomy markerowe) oraz jego pochodzenia.

Warunki realizacji

Realizacja przez placówki posiadające skaner do mikromacierzy wraz z oprogramowaniem, piec hybrydacyjny, termocykler i konieczny sprzęt drobny oraz posiadanie 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.

[KPZ]

4.2.3. Alternatywne technologie medyczne

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”, który nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod badawczych, więc w ramach systemu JGP wszystkie z nich wycenione są na 1000 pkt.

Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH):

Efektywna technika wykrywania znanej sekwencji chromosomowej przy użyciu znakowanych fluorescencyjnie sond DNA, co pozwala na uwidocznienie specyficznych obszarów chromosomów dzięki mikroskopii fluorescencyjnej. Istnieje wiele różnych rodzajów sond. Zestaw różnokolorowych sond może wykryć złożone zaburzenia chromosomowe, obejmujące więcej niż jeden chromosom. Przy pomocy tej metody jest możliwe wykrycie submikroskopowych zaburzeń strukturalnych, niewykrywalnych przy użyciu klasycznych technik cytogenetycznych, a także chromosomów markerowych. FISH pozwala na wykrycie nieprawidłowości numerycznych, takich jak trisomia 13, 18 lub 21, oraz anomalii chromosomów płciowych. W przypadkach aneuploidii, ze względu na potencjalne tło lub zanieczyszczenie sygnału, wykryte nieprawidłowości muszą zostać potwierdzone za pomocą konwencjonalnej analizy chromosomowej.

[Jackowska 2011]

Choć niektóre z aberracji mogą być identyfikowane rutynowymi metodami badania kariotypu, wielkość zmiany może być na tyle mała, że dopiero zastosowanie techniki FISH umożliwi ostateczne potwierdzenie lub wykluczenie rozpoznania klinicznego. Zarówno z punktu naukowego, jak i klinicznego istotne jest także wykorzystanie metody FISH w celu określenia minimalnej wielkości tzw. regionu krytycznego warunkującego określony zespół kliniczny. Umożliwia to zawężenie badanego regionu do zaledwie kilku lub kilkunastu genów, wyodrębnienie tzw. genów kandydujących, odpowiedzialnych za ekspresję określonych objawów klinicznych oraz dokonanie oceny korelacji genotypowo-fenotypowej.

[Szczałuba 2010]

FISH pozwala na wykrycie zespołów mikrodelecyjnych, podczas gdy aCGH – zmian w genomie rzędu kilkuset tysięcy par zasad

[Lamczyńska 2013]

Mikromacierze kliniczne są tak konstruowane, aby możliwa była również identyfikacja delecji/duplikacji o nietypowej dla danego zespołu wielkości, których nie wykrywano dotychczas metodą FISH.

[Goodin 2009]

Badanie kariotypu

Badanie cytogenetyczne o wysokiej rozdzielczości to analiza bardziej wydłużonych chromosomów w prometafazie. Subtelne rearanżacje chromosomowe, obejmujące mniej niż 5 milionów par zasad, mogą nie zostać wykryte.

[Jackowska 2011]

Prążkowanie umożliwia uzyskanie obrazu chromosomów i identyfikację delecji, duplikacji oraz dużych rearanżacji. Nie można jednak tą metodą uzyskać dostępu do informacji na poziomie pojedynczego genu. Stosowane obecnie techniki rutynowej analizy cytogenetycznej mają rozdzielczość około 5–10 milionów par zasad.

[Goodin 2009]

Główne wskazania do zastosowania metody klasycznego badania cytogenetycznego to podejrzenie zespołu aneuploidii, występowanie zrównoważonej rearanżacji chromosomowej u jednego z rodziców, liczne wady wrodzone.

MLPA

Metoda MLPA (ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), czyli amplifikacja sond zależna od ligacji, oparta jest na ligacji sond komplementarnych do badanych fragmentów genomu, np. egzonów genów krytycznych dla danej choroby/zespołu. W MLPA używa się sond połówkowych, które mogą się połączyć tylko na docelowej sekwencji w genomie pacjenta. Liczba sond, które ulegają hybrydyzacji do badanych sekwencji, a następnie ligacji, zależy bezpośrednio od liczby sekwencji docelowych w genomie pacjenta. W przypadku delecji/monosomii u pacjenta występuje jedna kopia badanego regionu. Ilość zligowanych sond mierzona jest poprzez reakcję PCR z wyznakowanym fluorescencyjnie jednym ze starterów i pomiar poziomu fluorescencji w stosunku do próbki prawidłowej.

MLPA umożliwia jednoczesną ocenę kilkudziesięciu sekwencji na raz w jednej reakcji, co jest niewątpliwą zaletą tej metody. Czas jednego oznaczenia zamyka się w 48 godzinach.

W badaniach prenatalnych techniki MLPA można użyć do diagnostyki najczęstszych aneuploidii lub zespołów mikrodelecji. Metoda ta jednak nie posiada certyfikatu CE-IVD i wyniki uzyskane za jej pomocą powinny być potwierdzone inną techniką diagnostyczną. MLPA traktowana jest jako technika przesiewowa. Najszersze wykorzystanie MLPA znalazła w diagnostyce submikroskopowych aberracji subtelomerowych stanowiąc alternatywę dla bardziej czaso- i pracochłonnej techniki FISH.

[Szczałuba 2010]

Do wad tej metody należą: brak możliwości wykrywania aberracji zrównoważonych oraz utrudniona diagnostyka mozaikowości.

Q-PCR

Ilościowe fluorescencyjne PCR łączy amplifikacje PCR z zastosowaniem fluorescencyjnych sond DNA w celu zapewnienia replikacji w czasie rzeczywistym i szybkiego określenia ilości kopii genu i jej wpływu na organizm.

[Jackowska 2011]

Metoda jest oparta na analizie polimorficznych sekwencji STR (krótkie powtórzenia tandemowe), których zestaw jest charakterystyczny dla każdej osoby i dziedziczony w połowie od każdego rodzica. Analiza ilościowa oraz jakościowa tych sekwencji pozwala na określenie liczby kopii danego regionu (chromosomu), w obrębie którego zlokalizowana jest dana sekwencja (marker). Q-PCR polega na specyficznym powielaniu sekwencji STR zlokalizowanych na poszczególnych krytycznych badanych chromosomach z użyciem znakowanych

fluorescencyjnie starterów. W następnym etapie badania rozdziela się elektroforetycznie otrzymane produkty przy użyciu sekwenatora i analizuje liczbę danych markerów (w prawidłowym DNA występują one w parach, w których mogą różnić się liczbą powtórzeń) oraz wydajność reakcji PCR (dwie kopie danej sekwencji STR będą dawać dwa razy więcej produktu niż jedna kopia).

Q-PCR umożliwia analizę sekwencji wielu chromosomów w jednej lub kilku reakcjach. Daje to możliwość wykrywania u płodu zmian liczbowych chromosomów. Zakres badania najczęściej dotyczy 5 najczęstszych aneuploidii oraz triploidii, co wynika z dostępności na rynku zestawów diagnostycznych. Możliwa jest także dodatkowo ocena aneuploidii chromosomów: 15, 16 i 22 z jednoczesną oceną 13, 18, 21, X i Y z użyciem zestawu dedykowanego dla materiału z poronień. Możliwa jest także diagnostyka triploidii – w wyniku badania stwierdza się wtedy wszystkie badane markery w trzech kopiach.

Metoda Q-PCR umożliwia także ocenę pochodzenia dodatkowego chromosomu u płodu, co uzyskuje się przez porównanie sekwencji STR płodu i rodziców. Q-PCR wykrywa również mozaicyzm (obecność co najmniej dwóch linii komórkowych o różnym kariotypie) na poziomie >15% oraz pozwala na wykluczenie kontaminacji (zanieczyszczenia) materiałem matczynym, poprzez porównanie profilu płodu oraz profilu ciężarnej uzyskanego z jej krwi.

[Lamczynska 2013]

4.2.4. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), w dniach 3–13.12.2018 r. wykonano wyszukiwanie wytycznych i zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, dotyczących standardów postępowania w diagnostyce genetycznej oraz w następujących wskazaniach:

- zaburzenia ze spektrum autyzmu,
- nieprawidłowości chromosomalne,
- padaczki,
- niepełnosprawność intelektualna,
- zaburzenia rozwoju,
- badania prenatalne.

Do analizy włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim przez organizacje, towarzystwa naukowe oraz zagraniczne agencje HTA.

Przeszukano następujące źródła danych:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [www.nice.org.uk],
 - Haute Autorité de Santé, HAS [www.has-sante.fr],
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [www.sign.ac.uk/guidelines/index.html],
 - Malezyjskie Ministerstwo Zdrowia [www.moh.gov.my],
 - Nowozelandzkie Ministerstwo Zdrowia [www.health.govt.nz],
 - Belgian Health Care Knowledge Centre, KCE [kce.fgov.be];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [www.clinicalguidelines.gov.au];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się diagnostyką genetyczną:
 - American College of Medical Genetics, ACMG [www.acmg.net],
 - National Society of Genetic Counselors, NSGC [www.nsgc.org],
 - American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG [www.acog.org],
 - Association for Clinical Cytogenetics, ACC [www.cytogenetics.org.uk];
- bazy:
 - GIN [www.g-i-n.net],

- Trip DataBase [<https://www.tripdatabase.com>].

Wytycznych klinicznych poszukiwano również w ramach wyszukiwania niesystematycznego w wyszukiwarce internetowej Google. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów zostały poddane ocenie jakości zgodnie z Domeną 3. Stosowanie się do metodyki (Rygor metodologiczny) *Narzędzia oceny jakości wytycznych AGREE II*. Wśród wytycznych zdarzały się dokumenty wysokiej jakości (ocena powyżej 70%), jednak większość z odnalezionych wytycznych była niskiej lub średniej jakości (oceny w Domenie 3. AGREE II o wartościach pomiędzy 0% a 50%).

Technologia wnioskowana – badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) – zalecana jest w tylko 4 dokumentach, które podczas oceny jakości zostały ocenione jako niskiej lub średniej jakości (oceny pomiędzy 0% a 50%). Z tego powodu zdecydowano się na objęcie wyszukiwaniem również zaleceń odnoszących się do badań genetycznych z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych (CMA) jako obejmujących wszystkie typy analiz opartych na macierzach, w tym tych przeprowadzanych metodą aCGH.

W wyniku przeglądu wytycznych odnaleziono 25 dokumentów, z czego 2 dotyczyły bezpośrednio zastosowania mikromacierzy chromosomalnych, a 23 odnosiły się do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku konkretnych wskazań, gdzie jako jeden z elementów wymieniona była diagnostyka genetyczna z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnych:

- 1) postępowanie w zaburzeniach ze spektrum autyzmu – 8 wytycznych,
- 2) postępowanie w przypadku nieprawidłowości chromosomalnych – 2 wytyczne,
- 3) postępowanie w padaczkach – 3 wytyczne,
- 4) postępowanie w niepełnosprawności intelektualnej – 2 wytyczne,
- 5) postępowanie w zaburzeniach rozwoju – 2 wytyczne,
- 6) badania prenatalne – odnaleziono 6 wytycznych.

W odnalezionych wytycznych przedstawiony jest szeroki zakres zastosowania mikromacierzy chromosomalnych i obejmuje zarówno diagnostykę prenatalną jak i postnatalną. Zgodnie ze wskazaniami opisanymi w Karcie Problemu Zdrowotnego, zalecenia należy podzielić na następujące grupy:

1) Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD)

Stosowanie **aCGH** zalecane jest u pacjentów z ASD i współwystępującymi niepełnosprawnością rozwojową lub wrodzonymi nieprawidłowościami tylko przez 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). Jednocześnie zasadność przeprowadzenia **badania 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.

2) Nieprawidłowości chromosomalne

Wykorzystanie **mikromacierzy chromosomalnej** w celu zdiagnozowania nieprawidłowości chromosomalnych zalecane jest w określonych wskazaniach w diagnostyce postnatalnej (ACMG 2010).

3) Padaczki

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 **badania 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.

4) Niepełnosprawność intelektualna

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**.

5) Zaburzenia 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).

6) Badania prenatalne

W przypadku badań prenatalnych 7 dokumentów (RCP 2015, CCMG SOGC 2017, ACOG 2016, ACOG/SMFM 2016, SOGC 2011, ESGH 2018, AIM 2017) zalecają przeprowadzenie 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 przeprowadzanie 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 obejmuje: 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 ciążyach z niskim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych nie powinno się przeprowadzać badań z wykorzystaniem CMA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 3. Zestawienie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego dotyczących stosowania badania metodą mikromacierzy chromosomalnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zaburzenia ze spektrum autyzmu	
<p>AutismCRC 2018 <i>The Cooperative Research Centre for Living with Autism</i> Australia</p> <p>Wytyczne dotyczące oceny i diagnozowania zaburzeń ze spektrum autyzmu.</p> <p>Wytyczne opracowano na podstawie przeglądu literatury oraz kompleksowych konsultacji społecznych.</p>	<p>Możliwe badania w celu ułatwienia odniesienia się do obszarów niepewności w procesie podejmowania decyzji diagnostycznej podczas oceny przez zespół diagnostyczny:</p> <p>Możliwa diagnoza różnicująca lub dot. wskazań współwystępujących:</p> <p>Wybrane badania metaboliczne lub genetyczne (np. mikromacierz chromosomalna, chromatografia aminokwasów, badania czynności tarczycy)</p> <p><i>Possible assessments for a Consensus Team Diagnostic Evaluation to address areas of uncertainty in the diagnostic decision</i></p> <p><i>Possible differential or co-occurring diagnosis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Selective metabolic and/or genetic screen (e.g. chromosomal microarray, amino acid chromatography, thyroid function)</i> <p>Uwagi:</p> <p>Powyższy punkt nie został wyodrębniony jako kluczowe zalecenie. Dokument zaleca przeprowadzenie badań przez zespół diagnostyczny, jednak szczegółowe badania, które można przeprowadzić, tj. wymienione powyżej, przedstawione są w odrębnej tabeli.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>HAS 2018 <i>Haute Autorité de Santé</i> Francja</p> <p>Wytyczne dotyczące wykrywania, diagnozowania oraz oceny zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci i młodzieży</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego</p>	<p>W ramach badań przesiewowych w kierunku oceny występowania zaburzeń współistniejących z zaburzeniami ze spektrum autyzmu rutynowo zaleca się między innymi konsultacje genetyczne zwłaszcza w przypadku <u>współwystępującego opóźnienia rozwoju, cech dysmorficznych lub jakichkolwiek objawów klinicznych sugerujących chorobę genetyczną</u>. Rodzinne poradnictwo genetyczne powinno przysługiwać na życzenie niezależnie od postaci zaburzeń ze spektrum autyzmu.</p> <p><i>Screening for co-occurring disorders should be routine, with monitoring in case of emergence of problem behaviours, and should be based on a family interview and the following assessments: use of specialised consultations, including:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>routine proposal of a medical genetics consultation, especially for ASD co-occurring with an intellectual developmental disorder, a morphological abnormality or any clinical sign suggestive of an underlying genetic disease, and for any request for family genetic counselling, regardless of the form of ASD.</i> <p>Konsultacje genetyczne powinny być wykonywane w dużych ośrodkach (przede wszystkim w szpitalach uniwersyteckich).</p> <p><i>To the extent possible, these clinical assessments or consultations are carried out by a local specialist, except for the medical genetics consultation, which is only accessible at a healthcare organisation (primarily university hospitals).</i></p> <p>Nie zaleca się rutynowych ani paraklinicznych (laboratoryjnych) badań w celu diagnozowania zaburzeń ze spektrum autyzmu; badania te są wykonywane w przypadku wystąpienia objawów sugerujących współwystępujące zaburzenia lub w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej.</p> <p><i>No routine test or paraclinical examination is recommended to diagnose ASD; these tests are done in case of a presenting symptom suggestive of a co-occurring disorder or a differential diagnosis. They are performed and interpreted by third-line professionals.</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie precyzują, jakimi technikami mają być wykonane badania genetyczne.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>MHE NZ 2016 <i>Ministries of Health and Education</i> Nowa Zelandia</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w zaburzeniach ze spektrum autyzmu</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu dowodów naukowych oraz konsensusu eksperckiego</p>	<p>Ocena w kierunku nieprawidłowości genetycznych nie wchodzi w zakres niniejszych wytycznych. Lekarze klinicyści powinni w każdym przypadku rozważyć możliwość i znaczenie ewentualnych czynników genetycznych i w wypadku wskazań zapewnić dostęp do poradnictwa genetycznego.</p> <p><i>Evaluation for genetic disorders is outside the scope of this guideline. Clinicians should consider the possibility and importance of genetic factors for each individual and carry out appropriate investigations, as indicated by clinical assessment. Clinicians should provide genetic advice where indicated and ensure onward referral, where necessary.</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie precyzują, jakimi technikami mają być wykonane badania genetyczne.</p> <p><u>Uwagi:</u> Powyższy punkt nie został wyodrębniony z dokumentu jako zalecenie kluczowe, lecz stanowi wskazówkę dotyczącą najlepszej praktyki z zakresu diagnostyki osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.</p>
<p>SIGN 2016 <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> Szkocja</p> <p>Wytyczne dotyczące oceny, diagnozowania oraz interwencji w zaburzeniach ze spektrum autyzmu.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Jeżeli istnieją kliniczne przesłanki, w ramach diagnostyki należy (ang. <i>should</i>) <u>u wszystkich pacjentów z ASD</u> rozważyć wykonanie: badania fizykalnego, ze szczególnym uwzględnieniem oceny neurologicznej i cech dysmorficznych, badania za pomocą mikromacierzy chromosomalnej, badania audiologicznego, diagnostyki wykluczającej inne etiologie ASD (np. stwardnienie guzowate).</p> <p><i>Where clinically relevant, the need for the following should be reviewed for all individuals with ASD:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>examination of physical status, with particular attention to neurological and dysmorphic features</i> <i>chromosomal microarray</i> <i>examination of audiological status</i> <i>investigations to rule out recognised aetiologies of ASD (eg tuberous sclerosis).</i> <p><u>Uwagi:</u> Zaproponowany w publikacji schemat diagnostyki genetycznej zaburzeń ze spektrum autyzmu został zaczerpnięty z wytycznych ACMG 2013 opisanych w innym miejscu.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Siła rekomendacji została wyrażona za pomocą następujących sformułowań:</p> <p>Should – silna rekomendacja za stosowaniem interwencji. Grupa opracowująca wytyczne jest pewna, że w przypadku większości pacjentów korzyści wynikające z zastosowania danej interwencji przewyższają szkody.</p> <p>Should not – silna rekomendacja przeciwko stosowaniu interwencji. Grupa opracowująca wytyczne jest pewna, że w przypadku większości pacjentów szkody wynikające z zastosowania danej interwencji przewyższają korzyści</p> <p>Consider – rekomendacja warunkowa. Grupa opracowująca wytyczne jest pewna, że w przypadku większości pacjentów korzyści wynikające z zastosowania danej interwencji przewyższają szkody. Wybór</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	interwencji jest w większym stopniu uzależniony od wartości i preferencji pacjentów, więc pracownicy służby zdrowia powinni poświęcić większą uwagę na omówienie możliwości z pacjentami.
<p>MaHTAS 2014 <i>Malaysian Health Technology Assessment Section, Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia</i> Malezja</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w zaburzeniach ze spektrum autyzmu u dzieci i młodzieży.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych oraz konsensusu eksperckiego.</p>	<p>U dzieci z ASD nie należy rutynowo wykonywać innych badań diagnostycznych [niż audiologiczne] o ile nie ma do nich wskazań [C]. <i>Other investigation should not be done routinely in children with ASD unless indicated. (Grade C)</i></p> <p><u>Wyjaśnienie do ww. zalecenia:</u> Badania genetyczne i metaboliczne nie powinny być wykonywane rutynowo u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, ponieważ ryzyko genetycznych zaburzeń metabolicznych w ASD jest niskie [II-2]. Badania te zazwyczaj są wykonywane w przypadku <u>podejrzenia zespołów genetycznych takich, jak np. zespół łamliwego chromosomu X lub występują cechy dysmorficzne lub makrocefalia lub głęboka niepełnosprawność intelektualna lub całościowe opóźnienie rozwoju</u>. Dzieci wykazujące powyższe cechy powinny być kierowane do pediatry lub genetyka w celu dalszej oceny [II-2]. <i>Genetic and metabolic studies are not routinely done in children with ASD as the association of inherited metabolic disorders and ASD is low [II-2]. These tests are done usually when there is a suspicion of syndromes such as Fragile X syndrome or when there is dysmorphism or macrocephaly and/or association with severe intellectual disability or global developmental delay. These children have to be referred to a paediatrician or a geneticist for further evaluation [II-2].</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie precyzują, jakimi technikami mają być wykonane badania genetyczne.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Siła zalecenia: A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT, lub dowody ocenione jako dobrej jakości i odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej B – Dowody pochodzące z poprawnie skonstruowanych badań klinicznych, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące jednorodność wyników; lub dowody oszacowane na podstawie metaanalizy, przeglądu systematycznego lub badań RCT C – Dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub opinii/doświadczeń ekspertów; brak badań klinicznych wysokiej jakości bezpośrednio odnoszących się do przedmiotu zalecenia.</p> <p>Jakość dowodów: I – Dowody z przynajmniej jednego poprawnie zaprojektowanego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT). II-1 – Dowody z poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez randomizacji. II-2 – Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, preferowane badania wielośrodkowe lub z więcej niż jedną grupą. II-3 – Dowody z serii przypadków z lub bez interwencji. Spektakularne wyniki w niekontrolowanych eksperymentach (np. badania nad penicyliną w 1940) także mogą być uznane za dowód tego rodzaju. III – Opinie uznanych ekspertów sformułowane na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych i opisów przypadków; lub raporty komisji eksperckich.</p>
<p>ACMG 2013 <i>American College of Medical Genetics</i> USA</p> <p>Wytyczne dotyczące zastosowania metod genetycznych w diagnostyce i ustalaniu etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu.</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych.</p>	<p>(...) analiza chromosomalna [tj. konwencjonalne badania cytogenetyczne] w diagnostyce osób z ASD powinny teraz być wykonywane wyłącznie w uzasadnionych klinicznie podejrzeniach aneuploidii chromosomów (np. zespół Turnera, Klinefeltera i Downa), w wywiadzie rodzinnym lub historii reprodukcyjnej sugerującej rearanżacje chromosomów. <i>[...] chromosomal analysis in the evaluation of persons with ASDs should now be reserved only for certain exceptions such as a clinically suspected chromosome aneuploidy (e.g., Turner, Klinefelter, and Down syndromes) or a family or reproductive history suggestive of chromosomal rearrangements.</i></p> <p>(...) uznaliśmy mikromacierz chromosomalną za metodę pierwszego wyboru w miejsce kariotypu, jak sugerowały to wytyczne z 2008. Jest to zgodne z ostatnim konsensusem uznającym, że aCGH jest badaniem pierwszego wyboru w przypadku <u>pacjentów z niepełnosprawnościami rozwojowymi lub wrodzonymi nieprawidłowościami</u>. <i>(...) we have moved CMA to a first-tier test in place of a karyotype, as suggested in the 2008 guidelines. This is in keeping with recent consensus opinion that CMA is a first-tier test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies.</i></p> <p>Oczekiwana jest następująca szacunkowa skuteczność diagnostyczna metod oceny genetycznej pacjentów z ASD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mikromacierz chromosomalna (10%) • łamliwy chromosom X (1–5%) • MECP2 (4% kobiet) • PTEN (5% pacjentów z obwodem głowy >2,5 SD, którzy zostają przebadani) • Kariotyp (3%) • Inne (10%). Na chwilę obecną, nie opublikowano żadnych badań, które porównują skuteczność innych zidentyfikowanych etiologii autyzmu. Jak wspomniano, możliwe do rozpoznania anomalie mózgu, zespoły genetyczne, zaburzenia metaboliczne i inne możliwe do zdiagnozowania schorzenia zostaną zidentyfikowane podczas diagnostyki genetycznej pacjentów z ASD. Szacując na podstawie empirycznego i klinicznego doświadczenia, oceniono tę grupę na 10%.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>(...) <i>the following approximate diagnostic yields are expected in the genetic evaluation of ASDs:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CMA (10%) • Fragile X (1–5%) • MECP2 (4% of females) • PTEN (5% of those with head circumferences >2.5 SDs that are tested) • Karyotype (3%) • Other (10%). Currently, there are no published studies that collate the yield on the other identifiable etiologies of autism. As noted above, identifiable brain anomalies, genetic syndromes, metabolic disorders, and other diagnosable conditions will be identified in the genetic evaluation of persons with ASDs. Using empiric estimates and clinical experience, this has been estimated as 10%. <p>Testy genetyczne sugerowane w ocenie etiologicznej zaburzeń ze spektrum autyzmu, ale o niedostatecznie udowodnionej skuteczności, aby być rekomendowane w rutynowej praktyce obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie genu CDLK5 • Cholesterol/7-dehydrocholesterol • Badanie metylacji chromosomu 15 lub badanie genu UBE3A • Badanie metylacji / epigenetyczne • Sekwencjonowanie genów mitochondrialnych lub mikromacierz oligonukleotydoma • Badanie genu NSD1 • Badania redukcji-oksydacji (reduction-oxidation studies) • Badanie metabolizmu puryn/pirymidyn, • Badanie miejsc kruchych wrażliwych na foliany • Wybrane badania neurometaboliczne <p><i>Genetic tests that have been suggested in the etiologic evaluation of ASDs, but currently with insufficient evidence to recommend routine testing:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CDLK5 testing • Cholesterol/7 dehydrocholesterol • Chromosome 15 methylation/UBE3A gene testing • Methylation/epigenetic testing • Mitochondrial gene sequencing/oligoarray • NSD1 testing • Reduction–oxidation studies • Screening for disorders of purine/pyrimidine metabolism (serum and urine uric acid) • Screening for folate-sensitive fragile sites • Selected neurometabolic screening <p>Przykładowy schemat diagnostyki genetycznej u pacjenta z zaburzeniami ze spektrum autyzmu:</p> <p><u>Pierwszy etap:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywiad rodzinny do trzech pokoleń wstecz i analiza rodowodu, • Wstępna ocena w celu zidentyfikowania znanych zespołów chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> – Badanie ze szczególnym uwzględnieniem cech dysmorficznych, – Diagnostyka celowana w wypadku podejrzenia konkretnego zespołu genetycznego, – Badania metaboliczne i/lub mitochondrialne w wypadku obecności wskazań klinicznych; • Badanie z wykorzystaniem m kromacierzy chromosomalnej – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy oligonukleotydomowej (aCGH) lub m kromacierz SNP, • Badanie DNA w kierunku zespołu familijnego chromosomu X (wykonywane rutynowo tylko u pacjentów płci męskiej). <p><u>Drugi etap:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekwencjonowanie genu MECP2 u wszystkich pacjentek z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, • Badanie w kierunku duplikacji MECP2 u pacjentów płci męskiej, jeśli fenotyp na to wskazuje, • Badanie genu PTEN, jeśli obwód głowy jest większy niż 2,5 odchylenia standardowego powyżej średniej, • Rezonans magnetyczny mózgu, wyłącznie jeśli występują wskazania (np. mikrocefalia, regres, stupor lub napady padaczkowe w wywiadzie). <p>Template for the clinical genetic diagnostic evaluation of autism spectrum disorder</p> <p>First tier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Three-generation family history with pedigree analysis • Initial evaluation to identify known syndromes or associated conditions <ul style="list-style-type: none"> – Examination with special attention to dysmorphic features – If specific syndromic diagnosis is suspected, proceed with targeted testing – If appropriate clinical indicators present, perform metabolic and/or mitochondrial testing (alternatively, consider a referral to a metabolic specialist) • Chromosomal microarray: oligonucleotide array-comparative genomic hybridization or single-nucleotide polymorphism array • DNA testing for fragile X (to be performed routinely for male patients only) <p>Second tier</p> <ul style="list-style-type: none"> • MECP2 sequencing to be performed for all females with ASDs • MECP2 duplication testing in males, if phenotype is suggestive

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> PTEN testing only if the head circumference is >2.5 SD above the mean Brain magnetic resonance imaging only in the presence of specific indicators (e.g., microcephaly, regression, seizures, and history of stupor/coma) <p><u>Uwagi:</u> Dokument nie wyróżnia poszczególnych zaleceń w czytelny sposób.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>NICE 2012 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w zaburzeniach ze spektrum autyzmu u dorosłych</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego i przeglądu systematycznego dowodów naukowych.</p>	<p>Badania biologiczne i genetyczne oraz neuroobrazowanie nie powinny być rutynowo wykonywane na etapie pełnej diagnostyki dorosłych pacjentów z autyzmem.</p> <p><i>Do not use biological tests, genetic tests or neuroimaging for diagnostic purposes routinely as part of a comprehensive assessment.</i></p> <p>W indywidualnych przypadkach, po uwzględnieniu kompleksowej oceny, badania fizykalnego i oceny klinicznej, należy rozważyć (ang. <i>consider</i>) przeprowadzenie dalszej diagnostyki, w tym badań genetycznych, zgodnie z rekomendacjami regionalnego ośrodka genetycznego, <u>u pacjentów z cechami dysmorficznymi, wadami wrodzonymi i/lub udokumentowaną niepełnosprawnością intelektualną/trudnościami w uczeniu się.</u></p> <p><i>On an individual basis, and using information from the comprehensive assessment and physical examination, and clinical judgement, consider further investigations, including genetic tests, as recommended by the regional genetics centre, if there are specific dysmorphic features, congenital anomalies and/or evidence of a learning disability [...]</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie precyzują, jakimi technikami mają być wykonane badania genetyczne.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Siła rekomendacji była wyrażona za pomocą użytych czasowników: Must/must not – zalecenia stanowiące prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji; lub postępowanie wbrew zaleceniu niesie ze sobą poważne lub zagrażające życiu skutki. Offer/advise – zalecenia dotyczące interwencji, które powinny (lub nie powinny) być stosowane; silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód (lub nie będą one korzystne dla większości pacjentów) oraz, iż jest ona efektywna kosztowo. Consider – zalecenie, które można zastosować; dowody na korzyści płynące z zastosowania danej interwencji są mniej pewne niż w przypadku silnej rekomendacji.</p>
<p>NICE 2011 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dotyczące rozpoznawania i diagnozowania zaburzeń ze spektrum autyzmu u pacjentów poniżej 19 roku życia</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego i przeglądu systematycznego dowodów naukowych.</p>	<p>Nie należy (ang. <i>do not perform</i>) rutynowo wykonywać żadnych badań w ramach diagnostyki autyzmu. Jednak w indywidualnych przypadkach, w oparciu o badane fizykalne, ocenę kliniczną oraz wyniki nieletniego pacjenta, można rozważyć (ang. <i>consider</i>) wykonanie badań genetycznych, zgodnie z rekomendacjami regionalnego ośrodka genetycznego, u pacjentów z cechami dysmorficznymi, wadami wrodzonymi i/lub udokumentowaną niepełnosprawnością intelektualną/trudnościami w uczeniu się (...).</p> <p><i>Do not routinely perform any medical investigations as part of an autism diagnostic assessment, but consider the following in individual circumstances and based on physical examination, clinical judgment and the child or young person's profile: genetic tests, as recommended by your regional genetics centre, if there are specific dysmorphic features, congenital anomalies and/or evidence of a learning (intellectual) disability (...)</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie precyzują, jakimi technikami mają być wykonane badania genetyczne.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Siła rekomendacji była wyrażona za pomocą użytych czasowników: Must/must not – zalecenia stanowiące prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji; lub postępowanie wbrew zaleceniu niesie ze sobą poważne lub zagrażające życiu skutki. Offer/advise – zalecenia dotyczące interwencji, które powinny (lub nie powinny) być stosowane; silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód (lub nie będą one korzystne dla większości pacjentów) oraz, iż jest ona efektywna kosztowo. Consider – zalecenie, które można zastosować; dowody na korzyści płynące z zastosowania danej interwencji są mniej pewne niż w przypadku silnej rekomendacji.</p>
Chromosomalne	
<p>ACMG 2010 <i>American College of Medical Genetics</i> USA</p> <p>Wytyczne dotyczące zastosowania technologii mikromacierzy w klinicznej praktyce wykrywania</p>	<p>Badania z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej w celu wykrycia zmian liczby kopii są rekomendowane jako badania pierwszego wyboru we wstępnej pourodzeniowej diagnostyce:</p> <ol style="list-style-type: none"> Mnogość nieprawidłowości niespecyficznych dla żadnego ze znanych zespołów genetycznych Niepełnosprawności intelektualnej lub opóźnienia rozwoju nie wchodzących w skład żadnego znanego zespołu genetycznego Zaburzeń ze spektrum autyzmu <p><i>CMA testing for CNV is recommended as a first-line test in the initial postnatal evaluation of individuals with the following:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Multiple anomalies not specific to a well-delineated genetic syndrome. Apparently nonsyndromic DD/ID.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>nieprawidłowości chromosomalnych</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych.</p>	<p><i>C. Autism spectrum disorders.</i></p> <p>Rekomenduje się określenie (szczególnie poprzez badania prospektywne i analizy rynku) zasadności stosowania mikromacierzy chromosomalnych w słabiej udowodnionych wskazaniach takich, jak opóźnienie wzrostu, opóźniony rozwój mowy i inne</p> <p><i>Further determination of the use of CMA testing for the evaluation of the child with growth retardation, speech delay, and other less well-studied indications is recommended, particularly by prospective studies and aftermarket analysis.</i></p> <p>W przypadkach niezrównoważonych aberracji chromosomalnych wykrytych za pomocą mikromacierzy chromosomalnej rekomendowane jest odpowiednie dalsze postępowanie obejmujące badanie cytogenetyczne/FISH, diagnostyka pacjenta i rodziców oraz kliniczna ocena genetyczna i poradnictwo.</p> <p><i>Appropriate follow-up is recommended in cases of chromosome imbalance identified by CMA, to include cytogenetic/FISH studies of the patient, parental evaluation, and clinical genetic evaluation and counseling.</i></p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Dokument nie wyróżnia poszczególnych zaleceń w czytelny sposób.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
Padaczki	
<p>GTAC 2018</p> <p><i>Genetic Testing Advisory Committee (GTAC)</i></p> <p>Kanada</p> <p>Rekomendacje dla Ministerstwa Zdrowia i Opieki</p> <p>Długoterminowej dotyczące kryteriów wykonywania badań genetycznych u pacjentów z epilepsją</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Badanie za pomocą mikromacierzy chromosomalnej zalecane jest w wypadku współistniejącego opóźnienia rozwoju/niepełnosprawności intelektualnej i/lub cech dysmorficznych w zależności od sytuacji klinicznej jako sugerowany (nieobowiązkowy) etap diagnostyki poprzedzający wykonanie badania celowanego lub pełnego panelu genów związanych z padaczką w oparciu o techniki sekwencjonowania.</p> <p><i>Diagnostic procedures that are dependent upon clinical circumstance, but not required for progression to focused gene panels or comprehensive epilepsy gene panels: (...) Chromosomal microarray in presence of developmental delay/intellectual disabilities and/or dysmorphic features</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>SIGN 2018</p> <p><i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p>Szkocja</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w padaczkach u dorosłych</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Diagnostyka genetyczna powinna być dostępna dla pacjentów z wyraźnym obciążeniem rodzinnym w kierunku epilepsji lub fenotypem sugerującym występowanie jednogenowych zespołów padaczkowych [good practice point].</p> <p><i>A clinical genetics service, with expertise in the genetics of epilepsy, should be available to patients with a very strong family history of epilepsy, or with a clinical phenotype suggestive of a monogenic epilepsy syndrome [good practice point].</i></p> <p>Niniejsze wytyczne nie określają jakie metody badań genetycznych powinny być wykorzystane.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>1⁺⁺ – Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badań RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1⁺ – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>1⁻ – Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</p> <p>2⁺⁺ – Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych</p> <p>Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo, że związek jest przyczynowy</p> <p>2⁺ – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z niskim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</p> <p>2⁻ – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem wystąpienia zakłóceń lub błędu systematycznego oraz znaczne ryzyko, że związek nie jest przyczynowy</p> <p>3 – Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4 – Opinia ekspertów</p> <p>Siła zalecenia:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A – Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT o jakości 1⁺⁺, odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej; lub Materiał dowodowy składający się w większości z badań o jakości 1⁺ bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i cechujący się ogólną zgodnością wyników badań</p> <p>B – Materiał dowodowy zawiera badania o jakości 2⁺⁺, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i cechujące się ogólną zgodnością wyników badań; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1⁺⁺ lub 1⁺</p> <p>C – Materiał dowodowy zawiera badania o jakości 2⁺, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i cechujące się ogólną zgodnością wyników badań; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺⁺</p> <p>D – Dowody o jakości 3 lub 4; lub Ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2⁺</p> <p>Good Practice Point – Najlepsze postępowanie zalecane na podstawie doświadczenia klinicznego grupy tworzącej wytyczne</p>
<p>NACP 2017 <i>North American Consensus Panel</i> USA</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia zespołu Dravet (padaczki mioklonicznej).</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury, opinii eksperckich i konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Testy genetyczne powinny być wykonane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem zespołu Dravet [silne zalecenie]. <i>Genetic testing should be pursued for all patients with a clinical picture suggestive of Dravet syndrome [Strong].</i></p> <p>W przypadku pacjentów, których historia kliniczna silnie sugeruje zespół Dravet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy wykonać specyficzne sekwencjonowanie pod kątem mutacji genu SCN1A, a jeżeli badanie wychodzi negatywnie należy wykonać panel padaczkowy [silne zalecenie, ale przy braku konsensusu pomiędzy ekspertami]; • badanie z zastosowaniem mikromacierzy chromosomalnych nie jest wymagane [silne zalecenie]. <p><i>For patients with a clinical history highly suggestive of Dravet syndrome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Either specific SCN1A sequencing, followed by testing for deletions and duplications if sequencing is negative, or a larger epilepsy gene panel should be performed [Strong but No Consensus that one is superior]</i> • <i>A chromosomal microarray is not required [Strong]</i> <p>W przypadku pacjentów, których historia kliniczna jest niejasna lub objawy kliniczne nie są specyficzne</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie panelu padaczkowego jest bardziej korzystne niż specyficzny test SCN1A [silne zalecenie]; • można rozważyć badanie z zastosowaniem mikromacierzy chromosomalnych [brak konsensusu pomiędzy ekspertami]. <p><i>If the clinical history is less distinct or if atypical clinical features are present:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>An epilepsy gene panel is preferable to specific SCN1A testing [Strong]</i> • <i>A chromosomal microarray could be considered [No consensus]</i> <p>Klasyczne kariotypowanie nie jest zalecane w przypadku podejrzenia syndromu Dravet [silne zalecenie]. <i>A karyotype is not needed in the evaluation of a patient with suspected Dravet syndrome [Strong]</i></p>
Niepełnosprawność intelektualna	
<p>CPS 2018 <i>Canadian Paediatric Society</i> Kanada</p> <p>Rekomendacje dotyczące klinicznej oceny dziecka z całościowym opóźnieniem rozwoju i niepełnosprawnością intelektualną.</p> <p>Rekomendacje opracowane na podstawie opartych na dowodach naukowych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów.</p>	<p>Jeżeli etiologia podejrzanego całościowego opóźnienia rozwoju lub niepełnosprawności intelektualnej nie została ustalona na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego rekomendowane jest wykonanie badań w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X, badania z zastosowaniem mikromacierzy chromosomalnej, badań metabolicznych pierwszego rzutu, ewentualnie badań obrazowych mózgu. W wypadku braku diagnozy należy rozważyć konsultację z lekarzem specjalistą z zakresu genetyki lub chorób metabolicznych.</p> <p><i>When no etiological diagnosis has been identified following history and physical examination, Fragile X, chromosomal microarray, Tier-1 metabolic testing, +/- brain imaging is recommended. If the diagnosis is not established, consider consultation with genetics/metabolic specialist.</i></p> <p>Mikromacierz chromosomalna i badanie DNA w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X są badaniami pierwszego wyboru u dzieci z niewyjaśnionym całościowym opóźnieniem rozwoju lub niepełnosprawnością intelektualną.</p> <p><i>Chromosomal microarray and Fragile X DNA testing are firstline investigations for children with unexplained GDD/ID.</i></p> <p>Sekwencjonowanie całokomowe lub całogenomowe może być wskazane w przyszłości, gdy metody te staną się bardziej dostępne.</p> <p><i>Whole-exome or -genome sequencing may be indicated in the clinical setting in future, when these tests are more readily available</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>NHS 2018 <i>National Health Service</i> Wielka Brytania</p>	<p>Badania genetyczne wykonywane w ramach pierwszego etapu diagnostyki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kariotyp • Porównawcza hybrydyzacja genomowa (CGH Microarray)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki dzieci z opóźnieniem w rozwoju</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych.</p>	<p><i>First line:</i></p> <p><i>Genetic Blood tests:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>CGH Microarray</i> • <i>Karyotype</i> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
Zaburzenia rozwoju	
<p>O'Byrne 2015</p> <p>Irlandia</p> <p>Wytyczne dotyczące badań pierwszego rzutu, genetycznych metabolicznych i radiologicznych w niewyjaśnionym opóźnieniu rozwoju oraz trudnościach w uczeniu się.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury wykonanego przez komitet ekspercki.</p>	<p>Badanie aCGH jest złotym standardem badań genetycznych pierwszej linii dla niewyjaśnionych, ogólnych niepełnosprawności intelektualnych (ang. <i>GDD - global developmental delay</i>) oraz trudności w uczeniu się (ang. <i>LD - Learning disability</i>), zastępuje badanie chromosomów metodą prążków G (kariotypowanie).</p> <p>W badaniu aCGH można uzyskać wyniki</p> <ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe, bez klinicznie znaczącej zmiany, • nieprawidłowy ze znaną zmianą patologiczną, • nieprawidłowy ze zmianami o nieznanym znaczeniu (często polimorfizm liczby kopii). <p>Trudno jest ustalić znaczenie niektórych często polimorfizm liczby kopii, rekomenduje się w takich przypadkach wykonanie rodzicielskiego badania aCGH w pierwszej kolejności, aby ułatwić interpretację wyników.</p> <p><i>Array comparative genomic hybridisation (Array CGH), often referred to as microarray, is now the gold standard first line genetic investigation for unexplained GDD/LD, replacing chromosomal G-banded analysis, often referred to as karyotyping. (...) Three possible results may be attained from array CGH; (a) a normal result with no clinically significant variation, (b) a definitely abnormal result with a known pathological variation and (c) a variation of unknown significance (VUS). VUS are often copy number variations (CNVs) (...) It may be difficult to establish the significance of some CNVs and targeted parental array CGHs are usually recommended in the first instance to help with the interpretation.</i></p> <p>Podczas badania pod kątem syndromów związanych z imprintingiem genomowym (rodzicielskim piętnem genomowym) tj. zespół Pradera-Williego, zespół Angelmana, zespół Beckwitha-Widemannna oraz zespół Silver-Russela może być wymagana dodatkowa ukierunkowana analiza genetyczna. Badanie aCGH jest w stanie wykryć delecje/rearanżacje, ale do określenia epigenetycznych nieprawidłowości np. defekt metylacji potrzebne są specyficzne badania molekularne.</p> <p><i>Additional tailored genetic analysis may be required when investigating genomic imprinting disorders such as Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. These conditions may be the result of chromosomal deletions/rearrangements or epigenetic abnormalities such as methylation defects. Array CGH will identify the former but a disease specific molecular test is required for the latter.</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>TGL 2012</p> <p><i>Therapeutic Guidelines Limited</i></p> <p>Australia</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w zaburzeniach rozwoju</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych.</p>	<p>Wszystkie dzieci z niepełnosprawnością intelektualną powinny mieć wykonaną diagnostykę genetyczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwszego rzutu obejmują aCGH oraz badanie DNA w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X. • Celowane badania genetyczne mogą być rozważane, jeśli występują przesłanki kliniczne do ich wykonania. • Przed wykonaniem badań genetycznych należy wyjaśnić potencjalne konsekwencje ich możliwych wyników (dla dziecka i pozostałych członków rodziny). Konsekwencje te obejmują ustalenie ojcostwa, identyfikację onkogenów oraz wykrycie nieprawidłowości, która nie wyjaśnia niepełnosprawności intelektualnej. <p>Dorośli z niepełnosprawnością intelektualną o nieznanym przyczynie powinni być konsultowani przez specjalistę genetyki klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do momentu postawienia ostatecznej diagnozy ocena genetyka powinna się odbywać co 5 lat • Każda osoba, u której nie wykonano pełnej diagnostyki w kierunku chorób genetycznych powinna mieć wykonaną analizę chromosomów przy pomocy aCGH <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Dokument nie wyróżnia poszczególnych zaleceń w czytelny sposób.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
Badania prenatalne	
<p>AIM 2017</p> <p><i>AIM Specialty Health</i></p> <p>USA</p> <p>Wytyczne kliniczne dotyczące testów</p>	<p>Inwazyjne prenatalne badania genetyczne uznaje się za niezbędne z medycznego punktu widzenia, gdy wyniki testu genetycznego będą miały wpływ na podejmowanie decyzji klinicznych, a wymagana metoda jest naukowo potwierdzona w przypadku podejrzenia choroby.</p> <p><i>Invasive prenatal genetic testing is medically necessary when the results of the genetic test will impact clinical decision-making and the requested method is scientifically valid for the suspected condition.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>genetycznych w przesiewowych badaniach na nosicielstwo (ang. <i>reproductive carrier screening</i>) oraz diagnostyce prenatalnej.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury</p>	<p><u>Uwagi:</u> W zakresie stosowania m kromacierzy wytyczne odwołują się do dokumentu ACOG/SMFM 2016, opisanego w innym miejscu.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>CCMG SOGC 2017 <i>Canadian College of Medical Geneticists and Society of Obstetricians and Canadian College of Medical Geneticists</i> Kanada</p> <p>Wytyczne dotyczące użycia badania CMA w diagnostyce prenatalnej.</p> <p>Wytyczne na podstawie przeglądu literatury oraz innych wytycznych wykonanego przez ekspertów.</p>	<p>Analiza próbek uzyskanych w wyniku inwazyjnych badań prenatalnych</p> <p>Zaleca się wykonanie badania CMA (chromosomal microarray analysis), wraz z innymi odpowiednimi badaniami diagnostycznymi, w przypadku wykrycia podczas badania USG licznych anomalii płodu (II-1 A). Inne testy diagnostyczne mogą obejmować specyficzne pojedyncze geny, panele multigenowe lub inne testy genetyczne, jeżeli anomalie sugerują chorobę genetyczną niezidentyfikowaną za pomocą badań na mikromacierzach (II-2 A).</p> <p><i>Offer of chromosomal microarray analysis (in addition to any other relevant diagnostic testing) is recommended in cases with multiple fetal anomalies identified by a comprehensive obstetric ultrasound (II-1A). Other diagnostic testing may include specific single gene, multigene panels or other genetic tests if the pattern of anomalies suggests a specific genetic condition not identified by array (II-2 A).</i></p> <p>Pojedyncze strukturalne defekty płodu współwystępujące z innymi nieprawidłowościami wykrytymi w badaniu USG (np. wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu, małowodzie) nie powinny być traktowane jako wady izolowane, a badanie CMA powinno zostać wykonane, jeżeli RAD (rapid aneuploidy detection) dało wynik negatywny. (III-B)</p> <p><i>Single structural defects in association with other abnormal ultrasound findings (eg, intrauterine growth restriction (IUGR), oligohydramnios) should not be considered isolated, and thus array should be offered if RAD is normal (III- B).</i></p> <p>W przypadku występowania u płodu pojedynczej anomalii, badanie CMA powinno być rozważone pod kątem wad rozwojowych występujących najczęściej. Badanie CMA w przypadkach, w których korzyść diagnostyczna jest niższa, może być wykonane, jeżeli pozwalają na to zasoby (III-B).</p> <p><i>In cases with a single fetal anomaly, prenatal CMA should be considered for those malformations associated with a high frequency of abnormal results. Its use in cases where the diagnostic yield is lower may be considered, if resources are available (III- B).</i></p> <p>Jeżeli u płodu zostanie stwierdzona przezierność karkowa wie kości $\geq 3,5$ mm zaleca się badanie CMA (II-2 B). <i>In fetuses with an NT ≥ 3.5 mm, prenatal CMA should be offered (II-2 B).</i></p> <p>Ostateczne postępowanie w zakresie opieki położniczej nie powinno opierać się jedynie na wynikach badania CMA, lecz powinno także uwzględniać ocenę z zakresu specjalistycznej genetyki, chyba że decyzje kliniczne oparte są również na zdiagnozowanych u płodu wadach rozwojowych lub występują inne problemy związane z ciążą.</p> <p><i>Irrevocable obstetrical decisions due to CMA findings should not be made without referring to a genetics specialty service, unless the decisions are based on the presence of malformations or other pregnancy concerns. The resources and expertise for multidisciplinary discussion and counselling, including ethics consultation, may be required in some cases.</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>I – dowody z przynajmniej jednego odpowiednio randomizowanego badania kontrolnego;</p> <p>II-1 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji;</p> <p>II-2 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania kohortowego (retrospektywnego lub prospektywnego) lub kliniczno-kontrolnego, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka lub grupy badawczej.</p> <p>II-3 – dowody uzyskane na podstawie porównania pomiędzy czasem lub miejscem a zastosowaną interwencją lub bez niej. (ang. <i>Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention</i>)</p> <p>III – opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub sprawozdaniach komisji ekspertów.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A – dobre dowody do wydania zalecenia;</p> <p>B – zadowalające dowody do wydania zalecenia;</p> <p>C – istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na zalecenie lub niezalecenie stosowania interwencji, wpływ innych czynników na decyzję;</p> <p>D – wystarczające dowody do niewydania zalecenia;</p> <p>E – dobre dowody do niewydania zalecenia;</p> <p>L – brak wystarczających dowodów do wydania zalecenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>RCP 2015 <i>The Royal College of Pathologists</i> Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne dotyczące zastosowania mikromacierzy chromosomalnych u kobiet w ciąży</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych</p>	<p>W przypadku płodów, u których w przeszłości wykonane zostałyby konwencjonalne kariotypowanie w ramach amniopunkcji lub biopsji kosmówki i qPCR jest prawidłowe, badanie z zastosowaniem mikromacierzy chromosomalnej jest rekomendowane w następujących wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> W badaniu USG stwierdzono obecność co najmniej jednej strukturalnej wady płodu Występuje izolowana przezierność karku NT\geq3.5 mm a odległość ciemieniowo-siedzeniowa wynosi 45-84 mm (w przybliżeniu wiek ciążyowy pomiędzy 11. tyg., a 13. tyg. i 6 dni) Występuje aneuploidia chromosomów płciowych nie tłumacząca nieprawidłowości stwierdzonych w USG <p>Powyższe nie obejmują „miękkich markerów”, jeśli aktualnie wykonanie konwencjonalnego kariotypu nie byłoby wskazane.</p> <p><i>In fetuses where conventional karyotyping by amniocentesis or chorionic villus sampling (CVS) has been indicated in the past, and qPCR is normal, CMA testing is indicated if:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> one or more structural anomalies identified on an ultrasound scan an isolated nuchal translucency NT\geq3.5 mm when crown-rump length measures from 45 mm to 84 mm (at approximately 11 weeks 0 days to 13 weeks 6 days) fetuses with a sex chromosome aneuploidy that is unlikely to explain the ultrasound anomaly (e.g. XXX, XXY and XYY). <p><i>This does not include 'soft markers', if at present conventional karyotyping would not be indicated.</i></p> <p>Międzynarodowy konsensus rekomenduje stosowanie w badaniach postnatalnych mikromacierzy o obniżonym progu ok. 400 kb w całym genomie.</p> <p><i>International consensus has been established for a lower limit threshold of 400 kb across the genome in postnatal application.</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>ACOG 2016 <i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i> USA</p> <p>Wytyczne dotyczące testów diagnostycznych pod kątem genetycznych zaburzeń płodu.</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych</p>	<p>Badanie metodą mikroanalizy chromosomalnej (CMA) wykrywa nieprawidłowe (lub prawdopodobnie nieprawidłowe) zmiany liczby kopii DNA płodu u około 1,7 % pacjentek, u których wynik badania USG i kariotypowania był prawidłowy. Zaleca się, aby każda pacjentka decydująca się na wykonanie inwazyjnych badań genetycznych miała możliwość wykonania badania CMA [A].</p> <p><i>Chromosomal microarray analysis has been found to detect a pathogenic (or likely pathogenic) copy number variant in approximately 1.7% of patients with a normal ultrasound examination result and a normal karyotype, and it is recommended that chromosomal microarray analysis be made available to any patient choosing to undergo invasive diagnostic testing.</i></p> <p>Jeżeli w USG wykryte zostaną u płodu nieprawidłowości strukturalne badanie CMA zidentyfikuje klinicznie istotne nieprawidłowości chromosomalne w około 6% przypadków, u których badanie kariotypu płodu dało wynik prawidłowy. Zaleca się badanie CMA jako badanie podstawowe (zastępujące konwencjonalne badanie kariotypu) u pacjentek poddawanych diagnostyce prenatalnej nieprawidłowości płodu wykrytych w badaniu USG. Jeżeli nieprawidłowości płodu wykryte w USG silnie wskazują konkretną aneuploidie można zaoferować badanie kariotypu z lub bez badania FISH przed wykonaniem badania CMA [A].</p> <p><i>When structural abnormalities are detected by prenatal ultrasound examination, chromosomal microarray will identify clinically significant chromosomal abnormalities in approximately 6% of the fetuses that have a normal karyotype. For this reason, chromosomal microarray analysis should be recommended as the primary test (replacing conventional karyotype) for patients undergoing prenatal diagnosis for the indication of a fetal structural abnormality detected by ultrasound examination. If a structural abnormality is strongly suggestive of a particular aneuploidy in the fetus (...), karyotype with or without FISH may be offered before chromosomal microarray analysis.</i></p> <p>Nieprawidłowy wynik badania FISH nie powinien stanowić podstaw do postawienia ostatecznej diagnozy, wynik powinien zostać potwierdzony przynajmniej w jednym badaniu: tradycyjną analizą chromosomu metafazowego, CMA lub powinien stanowić spójny obraz kliniczny (nieprawidłowy wynik badania USG lub pozytywny wynik badania przesiewowego w kierunku zespołu Downa lub trisomii genu 18-go) [B].</p> <p><i>An abnormal FISH result should not be considered diagnostic. Therefore, clinical decision making based on information from FISH should include at least one of the following additional results: confirmatory traditional metaphase chromosome analysis or chromosomal microarray, or consistent clinical information (such as abnormal ultrasonographic findings or a positive screening test result for Down syndrome or trisomy 18).</i></p> <p>Wszystkie kobiety powinny być poddane badaniom pod kątem aneuploidii płodu niezależnie od wieku lub innych czynników ryzyka [C].</p> <p><i>All pregnant women should be offered prenatal assessment for aneuploidy by screening or diagnostic testing regardless of maternal age or other risk factors.</i></p> <p>Możliwość wykonania testów genetycznych powinna być omówiona jak najwcześniej, najlepiej podczas pierwszej wizyty położniczej, aby istniała możliwość przeprowadzenia badań diagnostycznych w pierwszym trymestrze [C].</p> <p><i>Genetic testing should be discussed as early as possible in pregnancy, ideally at the first obstetric visit, so that first-trimester options are available.</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Siła zalecenia:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>A – zalecenia oparte na spójnych dowodach dobrej jakości</p> <p>B – zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych</p> <p>C – zalecenia oparte na konsensusie i opinii ekspertów</p>
<p>ACOG/SMFM 2016 <i>American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine</i> USA</p> <p>Stanowisko w sprawie zastosowania mikromacierzy i technologii NGS w położnictwie i ginekologii.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu ekspertów.</p>	<p>Badanie z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej może być rozważane u wszystkich kobiet poddających się badaniom prenatalnym, bez względu na wiek <i>The use of chromosomal microarray analysis can be considered for all women, regardless of age, who undergo prenatal diagnostic testing.</i></p> <p>Badanie z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej w diagnostyce prenatalnej jest rekomendowane w przypadku stwierdzenia w USG pojedynczej lub mnogich dużych wad strukturalnych płodu i gdy podjęto decyzję o wykonaniu diagnostyki inwazyjnej. To badanie zazwyczaj zastępuje konwencjonalne badanie kariotypu płodu. <i>Prenatal chromosomal microarray analysis is recommended for a patient with a fetus with one or more major structural abnormalities identified on ultrasonographic examination and who is undergoing invasive prenatal diagnosis. This test typically can replace the need for fetal karyotype.</i></p> <p>W wypadku braku zaburzeń strukturalnych płodu w ramach inwazyjnej diagnostyki prenatalnej można wykonać klasyczne kariotypowanie lub badanie z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej <i>In a patient with a structurally normal fetus who is undergoing invasive prenatal diagnostic testing, either fetal karyotyping or a chromosomal microarray analysis can be performed.</i></p> <p>Badanie tkanki płodowej z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej jest rekomendowane w badaniu przyczyn wewnątrzmacicznego obumarcia płodu lub poronienia, jeśli zachodzi potrzeba wykonania pogłębionej diagnostyki cytogenetycznej <i>Chromosomal microarray analysis of fetal tissue (...) is recommended in the evaluation of intrauterine fetal death or or stillbirth when further cytogenetic analysis is desired because of the test's increased likelihood of obtaining results and improved detection of causative abnormalities.</i></p> <p>Odpowiednie poradnictwo genetyczne przed i po badaniu ma kluczowe znaczenie. Badanie z wykorzystaniem mikromacierzy chromosomalnej nie powinno być wykonywane bez świadomie wyrażonej zgody. <i>Comprehensive patient pretest and post test genetic counseling from and obstetrician–gynecologist or other health care provider with genetics expertise regarding the benefits, limitations, and results of chromosomal microarray analysis is essential.</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>RANZCOG 2015 <i>The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> Australia</p> <p>Wytyczne dotyczące prenatalnych badań przesiewowych oraz diagnostyki genetycznej u płodu</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych</p>	<p>Wszystkie kobiety w ciąży (oraz ich partnerzy lub inne osoby wspierające) powinny otrzymać informacje na temat wystąpienia możliwych aneuploidii u płodu, dostępnych badań prenatalnych i testów diagnostycznych. (III-3, C) <i>All pregnant women (and their partners, or support person if appropriate) should be provided with information and offered the opportunity to have a discussion about the range of aneuploidies that can be detected and the characteristics of the available prenatal screening and diagnostic tests.</i></p> <p>Możliwości wykonania badań skirinigowych powinny zostać omówione z kobietą w pierwszym trymestrze ciąży. (konsensus ekspercki) <i>Prenatal screening options should be discussed in the first trimester whenever possible in order to maximise screening options.</i></p> <p>Jeżeli wynik badania przesiewowego wskazuje na możliwość występowania aneuploidii u płodu kobieta powinna mieć dostęp do poradnictwa genetycznego. (Konsensus ekspercki) <i>If a result is obtained indicating a greater probability of an aneuploidy, the woman should have access to genetic counselling services.</i></p> <p>W przypadku podejrzenia chorób genetycznych u płodu należy zaproponować badania diagnostyczne w zależności od rodzaju stwierdzonych wad (konsensus ekspercki): <i>Where a fetal chromosome or genetic condition is suspected, diagnostic testing should be offered, depending on the nature of the condition found.</i></p> <p><u>Uwagi:</u> Wytyczne wskazują następujące testy diagnostyczne, które można zaoferować w ww. przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konwencjonalne badanie kariotypu, • Szybkie testy na aneuploidie: FISH, QF-PCR, BACs on beads, • Badanie CMA (chromosomal microarray analysis). <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie zawiera legendy objaśniającej wykorzystaną skalę jakości dowodów. Siła zalecenia: A – dowody dobrej jakości, można stosować interwencje w ogólnej praktyce klinicznej; B – dowody dobrej jakości, można stosować interwencje w większości przypadków; C – dowody zapewniają umiarkowane poparcie interwencji, należy jednak zachować ostrożność przy jej stosowaniu;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	D – dowody są słabej jakości, interwencję należy stosować ostrożnie; Konsensus ekspercki – Rekomendacje oparte na opinii klinicznej i wiedzy eksperckiej.
<p>SOGC 2011 <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> Kanada</p> <p>Wytyczne dotyczące wykorzystania technologii hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy w diagnostyce prenatalnej w Kanadzie.</p> <p>Wytyczne na podstawie przeglądu systematycznego badań naukowych baz PubMed i Medline oraz konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Nie zaleca się hybrydyzacji genomowej do m kromacierzy w przypadku ciąży z niskim ryzykiem wystąpienia anomalii chromosomalnej; np. z powodu zaawansowanego wieku matki, pozytywnego wyniku badania przesiewowego surowicy krwi matki, wcześniejsze występowanie trisomii, obecność miękkich markerów w USG płodu. (III-D)</p> <p><i>Array genomic hybridization is not recommended in pregnancies at low risk for a structural chromosomal abnormality; for example, advanced maternal age, positive maternal serum screen, previous trisomy, or the presence of "soft markers" on fetal ultrasound. (III-D)</i></p> <p>Hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy może być odpowiednim testem diagnostycznym w przypadku wykrytych w USG lub rezonansie magnetycznym nieprawidłowości strukturalnych płodu; może być wykonywane zamiast kariotypowania: można wykonać hybrydyzację genomową, jeżeli szybkie badania przesiewowe pod kątem aneuploidii (rapid aneuploidy screening) dały wynik negatywny oraz zapewniony jest odpowiedni czas na otrzymanie wyniku. (II-2A)</p> <p><i>Array genomic hybridization may be an appropriate diagnostic test in cases with fetal structural abnormalities detected on ultrasound or fetal magnetic resonance imaging; it could be done in lieu of a karyotype if rapid aneuploidy screening is negative and an appropriate turn around time for results is assured. (II-2A)</i></p> <p>Każda pacjentka kwalifikująca się do przeprowadzenia hybrydyzacji genomowej do m kromacierzy powinna być skierowana na konsultację do specjalisty w dziedzinie genetyki, aby otrzymać szczegółowe informacje na temat korzyści, ograniczeń i możliwych wyników badania. Należy również omówić trudności w interpretacji niektórych wariantów liczby kopii. Należy przekazać wszystkie informacje niezbędne do podjęcia świadomej decyzji o wykonaniu badania. (III-A)</p> <p><i>Any pregnant woman who qualifies for microarray genomic hybridization testing should be seen in consultation by a medical geneticist before testing so that the benefits, limitations, and possible outcomes of the analysis can be discussed in detail. The difficulties of interpreting some copy number variants should also be discussed. This will allow couples to make an informed decision about whether or not they wish to pursue such prenatal testing. (III-A)</i></p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Poziom dowodów: I – dowody z przynajmniej jednego odpowiednio randomizowanego badania kontrolnego; II-1 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji; II-2 – dowody z dobrze zaprojektowanego badania kohortowego (retrospektywnego lub prospektywnego) lub kliniczno-kontrolnego, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka lub grupy badawczej. II-3 – dowody uzyskane na podstawie porównania pomiędzy czasem lub miejscem a zastosowaną interwencją lub bez niej. (ang. <i>Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention</i>) III – opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub sprawozdaniach komisji ekspertów. Siła rekomendacji: A – dobre dowody do wydania zalecenia; B – zadowalające dowody do wydania zalecenia; C – istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na zalecenie lub niezalecenie stosowania interwencji, wpływ innych czynników na decyzję; D – wystarczające dowody do niewydania zalecenia; E – dobre dowody do niewydania zalecenia; L – brak wystarczających dowodów do wydania zalecenia.</p>
Pozostałe	
<p>ESHG 2018 <i>European Society of Human Genetics</i> Europa</p> <p>Wytyczne dotyczące cytogenomowej analizy konstytucyjnych zmian genetycznych</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych</p>	<p>Badanie przy pomocy mikromacierzy jest rekomendowane jako test diagnostyczny pierwszego rzutu u pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem, zaburzeniami neurorozwojowymi i/lub wadami wrodzonymi, a w diagnostyce prenatalnej w wypadku stwierdzenia w USG nieprawidłowości strukturalnych płodu.</p> <p><i>(...) genome-wide array analysis is recommended as a first-tier diagnostic test for patients with ID, autism, neurodevelopmental disorders and/or congenital anomalies. In prenatal diagnosis, array analysis is recommended in the case of abnormal foetal structural ultrasound anomalies.</i></p> <p>Diagnostyczna platforma mikromacierzowa powinna posiadać rozdzielczość co najmniej 400-600 kb w diagnostyce prenatalnej i co najmniej 200-400 kb w diagnostyce postnatalnej opóźnienia rozwoju i wad wrodzonych. Platformy testowe oparte na sztucznych chromosomach bakteryjnych (BAC) nie są rekomendowane w rutynowej diagnostyce pre- i postnatalnej.</p> <p><i>A diagnostic array platform should achieve a resolution of at least 400–600 kb for prenatal and 200–400 kb for postnatal referrals of developmental delay and congenital anomalies bacterial artificial chromosome (BAC) array platforms are therefore no longer considered suitable for routine pre- and postnatal diagnostics.</i></p> <p><u>Uwagi:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dokument nie wyróżnia kluczowych zaleceń w czytelny sposób.</p> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>
<p>CCMG 2010 <i>Canadian College of Medical Geneticists</i> Kanada</p> <p>Wytyczne dotyczące badań genomowych w oparciu o technologie mikromacierzy</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszych wytycznych</p>	<p>W dokumencie wymieniono następujące wskazania do zastosowania mikromacierzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postnatalna diagnostyka mutacji konstytucyjnych (tj. obecnych we wszystkich komórkach organizmu): <ul style="list-style-type: none"> – Idiopatyczna niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie rozwoju, autyzm lub mnogie wady wrodzone – Pozornie zrównoważone rearanżacje odziedziczone lub <i>de novo</i> u pacjentów z nieprawidłowym fenotypem – Zastosowanie konstytucyjnych mikromacierzy obejmujących cały genom nie jest wskazane u par zdiagnozowanych z powodu bezpłodności lub wielokrotnych samoistnych poronień <p><i>Constitutional Postnatal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Idiopathic mental retardation/developmental delay/autism/multiple congenital abnormalities.</i> – <i>Apparently balanced inherited or de novo rearrangements in a phenotypically abnormal individual.</i> – <i>The constitutional microarray assay which includes whole genome coverage is not recommended for couples experiencing infertility/multiple spontaneous pregnancy losses.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostyka prenatalna <ul style="list-style-type: none"> – 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 – Pozornie zrównoważone rearanżacje <i>de novo</i> wykryte w klasycznym badaniu cytogenetycznym – Skierowanie od specjalisty genetyki medycznej posiadającego akredytację CCMG lub równoważną jest wymagane, aby wykonać konsultację przed i po badaniu – Zastosowanie mikromacierzy nie jest wskazane w ciąży z niskim ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości chromosomalnych, w tym zaawansowany wiek matki, obecność miękkich markerów w USG, poprzednia ciąża z trisomią, pozytywny wynik badania przesiewowego surowicy matki, testu zintegrowanego lub badań przesiewowych w pierwszym trymestrze <p><i>Prenatal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Fetal congenital abnormalities detected on ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI) that indicate a significant risk for an unbalanced chromosome abnormality.</i> – <i>Apparently balanced inherited rearrangements in a fetus with fetal congenital abnormalities.</i> – <i>Apparently balanced de novo rearrangements identified by G-band analysis.</i> – <i>Referral from a CCMG-accredited or equivalent Medical Geneticist is required to perform pre- and post-test counseling.</i> – <i>Not recommended for pregnancies with low risk of chromosome abnormalities including late maternal age, soft signs on ultrasound, previous pregnancy with a trisomy, positive maternal serum screen, positive integrated prenatal screen or positive first trimester screen.</i> <ul style="list-style-type: none"> • Weryfikacja wyniku: <ul style="list-style-type: none"> – Należy przeprowadzić walidację potencjalnie nieprawidłowych wariantów liczby kopii za pomocą niezależnego testu, np. FISH, QPCR, MLPA lub stosując alternatywne mikroacierze. W miarę możliwości rekomendowane jest badanie FISH w celu dostarczenia informacji o klinicznie istotnych wariantach liczby kopii (np. insercja, duplikacja tandemowa, marker). – Badanie za pomocą mikromacierzy próbek pochodzących od rodziców może być wykorzystane do identyfikacji odziedziczonych wariantów liczby kopii bez dalszej walidacji wyniku. Podejrzewane warianty liczby kopii <i>de novo</i> powinny być zwalidowane u pacjenta przy pomocy oddzielnego testu. Badanie FISH próbek pochodzących od rodziców powinno być wykonane w każdym przypadku podejrzenia wariantów liczby kopii <i>de novo</i> w celu wykrycia ewentualnej rodzicielskiej rearanżacji zrównoważonej. – W badaniach kontrolnych u rodziców preferowane jest badanie FISH lub celowane metody molekularne wobec mikromacierzy całogenomowej. <p><i>Validating and Reporting Results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Validation of potentially pathogenic copy number variants should be performed by an independent assay such as FISH, QPCR, MLPA or an alternate microarray platform. When possible, FISH analysis is recommended to provide structural information of clinically significant CNVs (e.g. insertion, tandem duplication, marker).</i> – <i>Microarray analysis of parental samples may be used to identify inherited CNVs, with no further validation studies required; whereas suspected de novo CNVs should be validated in the proband by an independent assay. FISH studies of parental samples should be performed for all suspected de novo CNVs to investigate the possibility of a parental balanced rearrangement.</i> – <i>For parental follow-up studies, FISH or targeted molecular techniques should be preferred over whole genome array testing.</i> <p><u>Skala klasyfikacji zaleceń:</u> Dokument nie uwzględnia siły zaleceń i informacji o jakości dowodów.</p>

4.2.5. Rozwiązania międzynarodowe

W dniach 29.01–6.02.2019 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie niesystematyczne zaleceń i rozwiązań międzynarodowych dotyczących stosowania badania metodą porównawczej hybrydyzacji do mikromacierzy (aCGH) dla następujących krajów: Australii, Belgii, Norwegii, USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Francji, Nowej Zelandii, Szwecji, Finlandii, Danii, Litwy, Łotwy, Estonii, Węgier, Bułgarii, Chorwacji, Grecji, Portugalii, Rumunii i Słowacji. Wyszukiwanie przeprowadzono głównie na stronach rządowych (np. ministerstw ds. zdrowia) lub agencji HTA.

Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących słów kluczowych: „aCGH”, „array CGH”, „chromosomal microarray”, „genetic test”.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione informacje w zakresie finansowania i organizacji badań genetycznych metodą porównawczej hybrydyzacji do mikromacierzy w innych krajach.

Tabela 4. Rozwiązania międzynarodowe

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Australia	<p>W Australii badania za pomocą analizy aCGH zastąpiły konwencjonalną analizę cytogenetyczną jako badanie pierwszego rzutu w diagnostyce prenatalnej. [ASDG] Ponadto, analiza mikromacierzy chromosomowej (CMA) oraz badanie molekularnego kariotypu jest stosowane jako test genetyczny pierwszego rzutu do wykrywania niewyjaśnionej niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz licznych wad wrodzonych. [Palmer 2012]</p> <p>Zgodnie z wytycznymi RACGP, CMA przeprowadza się w kierunku wykrycia: mikrodelecji i m kroduplikacji, nieprawidłowości w liczbie chromosomów (np. zespół Downa), niezrównoważonych rearanżacji chromosomów (np. złożone insercje lub delecje). W inwazyjnej diagnostyce prenatalnej (pobranie próbki kosmówki – CVS, amniopunkcja) analizę próbek (oprócz badania FISH lub QF-PCR) przeprowadza się przy użyciu mikromacierzy chromosomowej CMA. Nie ma jasnych wytycznych, czy lekarze rodzinni powinni kierować pacjentów na badanie CMA w celu zbadania opóźnienia rozwoju lub niepełnosprawności intelektualnej u dzieci, niemniej jednak w przypadkach niewyjaśnionej niepełnosprawności intelektualnej i opóźnienia rozwoju CMA wskazana jest jako badanie pierwszego rzutu.</p> <p>Dostęp do badań genetycznych nadzorowany jest przez The Human Genetics Society of Australasia (HGSA), który prowadzi rejestr laboratoriów i wykonywanych w nich testów genetycznych, obecnie w Australii istnieją 44 laboratoria, w których możliwe jest wykonanie ok. 220 rodzajów testów DNA. [ALRC]</p> <p>Niektóre testy genetyczne dostępne w Australii są finansowane w całości przez rządy stanowe lub terytorialne w ramach zapewnienia usług genetycznych, część testów nie podlega jednak finansowaniu ze środków publicznych a dostęp do nich leży po stronie pacjenta. W Australii w federalnym koszyku świadczeń Medicare (MBS) dostępne są różne testy DNA w określonych wskazaniach: hemochromatoza (HFE), zespół łamliwego chromosomu X, czynnik V Leiden i niektóre inne wrodzone trombofile. Ponadto, dostępne są różne testy analizy chromosomalnej tj.: kariotypowanie i analiza mikromacierzy chromosomalnej do diagnostyki opóźnienia rozwoju. [RACGPb]</p> <p>Diagnostyka genetyczna z użyciem analizy chromosomów za pomocą mikromacierzy obejmujących cały genom, w tym ukierunkowana ocena określonych regionów pod względem wrodzonych nieprawidłowości genetycznych w badaniach diagnostycznych osób z opóźnieniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną, autyzmem lub co najmniej dwoma wadami wrodzonymi jest dostępna i współfinansowana w ramach świadczeń oferowanych ze środków publicznych (the Australian Government Medicare Benefits Schedule). [AGDHA 2010]</p>
Belgia	<p>Od 2013 r. inwazyjna diagnostyka prenatalna przeprowadzana jest przy użyciu analizy mikromacierzy chromosomowej (CMA, z zastosowaniem różnych typów macierzy). Jednocześnie powołano The Belgian National Ad Hoc Committee, którego celem jest analiza i rozwiązywanie problemów diagnostycznych związanych z szczególnymi/nietypowymi przypadkami na drodze konsensusu opartego na dowodach naukowych i praktyce klinicznej. Ponadto, belgijskie ośrodki diagnostyki genetycznej współpracują z konsorcjum MicroArray PREnatal Database (BEMAPRE). BEMAPRE gromadzi dane dotyczące przeprowadzanych testów, standaryzując klasyfikację i raportowanie przez ośrodki diagnostyki genetycznej wyników wykrytych przypadków aberracji chromosomowych. [Muys 2015]</p> <p>W Belgii w systemie publicznym działa 8 Centrów Genetycznych połączonych ze szpitalami uniwersyteckimi, których działalność finansowana jest z regionalnych środków publicznych, narodowego systemu zdrowia w zależności od zakresu klinicznej i diagnostycznej działalności oraz z przyznawanych grantów naukowych. [BeMGI 2014]</p>
Kanada	<p>W Alberta Health Service analiza chromosomowa mikromacierzy (CMA) zalecana jest jako badanie laboratoryjne pierwszego rzutu, jeśli niepełnosprawność intelektualna, autyzm, liczne wrodzone wady lub cechy dysmorficzne zostały wstępnie zdiagnozowane na podstawie szczegółowej historii pacjenta i w badaniu fizykalnym (CCMG Stanowisko: Zastosowanie technologii genomowej hybrydyzacji macierzyńskiej w konstytucyjnej diagnostyce genetycznej w Kanadzie 2009).</p> <p>Od 4 sierpnia 2015 r. pediatrzy i neurologrzy dziecięcy mogą zamawiać chromosomalne mikromacierze (CMA) bezpośrednio dla pacjentów, którzy spełniają wskazania określone przez Canadian College of Medical Geneticists (CCMG).</p> <p>W ramach Alberta Health Service Program 8 laboratoriów (Genetic Laboratory Services) oferuje stosowanie analizy chromosomowej mikromacierzy w diagnostyce prenatalnej. Kryteria włączenia do CMA w diagnostyce prenatalnej obejmują ciążę, w których stwierdzono wrodzoną anomalię płodu, niewyjaśnione opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego lub przezierność karkową $\geq 3,5$ mm. Szybkie wykrywanie aneuploidii (Rapid aneuploidy detection; RAD) wykonywane jest, jako początkowy test na wszystkich próbkach prenatalnych otrzymanych w Calgary i Edmonton Cytogenetic/Molecular Diagnostic Laboratories. Ten test wykrywa najczęstsze aneuploidie chromosomów 13, 18, 21 oraz X i Y. Jeśli badanie RAD</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>wykazało prawidłowe wyniki u płodu, kolejnym badaniem jest CMA. Założono, że dostęp do prenatalnego CMA będzie ograniczony do tych specjalności medycznych/ośrodków, które obecnie posiadają dostęp do prenatalnego kariotypowania. Próbki krwi (EDTA) od obojga rodziców są wymagane w momencie otrzymania próbki płodowej, aby umożliwić badania skażenia komórek macierzystych i przyspieszyć interpretację wariantów liczby kopii płodu. [AHS 2015]</p> <p>W regionie Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie na podstawie decyzji z 2016 r. dotyczącej finansowania określonych badań diagnostycznych, CMA nie jest finansowane w ramach podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego. [BC 2016]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Canadian College of Medical Geneticists (CCMG) Clinical Practice and Cytogenetics w 2009 r. wydało oświadczenie o zastosowaniu technologii hybrydyzacji genomowej na mikromacierzy w diagnostyce genetycznej w Kanadzie. W dokumencie tym rekomenduje się: w przypadku badań postnatalnych hybrydyzacją genomową jako badanie pierwszego rzutu dla pacjenta, którego opóźnienie rozwoju/upośledzenie umysłowe, autyzm, liczne wrodzone wady lub cechy dysmorficzne nie zostały wyjaśnione po analizie historii pacjenta i badaniu fizykalnym. Hybrydyzacja genomowa macierzy może być również wykorzystana do badania próbek pobranych pośmiertnie, w tym martwych urodzeń z nieprawidłowościami, jak opisano powyżej, jeżeli literatura i dowody naukowe potwierdzają ich użyteczność w tym zakresie. 2) W przypadku pacjentów z opóźnieniem rozwojowym i/lub dysmorfizmem o podejrzaną etiologię chromosomową, hybrydyzacja genomowa na macierzy powinna być badaniem pierwszego rzutu, za wyjątkiem pacjentów z podejrzeniem aneuploidii lub triploidii. Hybrydyzacja genomowa nie jest zalecana do diagnozowania dzieci lub dorosłych z podejrzeniem zespołu Downa, trisomii 13, trisomii 18, zespołu Turnera, zespołu Klinefeltera, XXX lub XYY. Lekarz powinien rozważyć wykonanie w pierwszej kolejności innych badań genetycznych uwzględniając ich koszty. 3) Ustanowienie i zatwierdzenie technik hybrydyzacji genomowej macierzy oraz określenie standardów sprawozdawczych, w tym kwestii rozdzielczości, czułości, swoistości, czasu potrzebnego na przeprowadzenie badania i niezależnego potwierdzenia wyników badań, leżą w gestii laboratoriów przeprowadzających testy. 4) aCGH nie jest odpowiednim badaniem dla par u których występują wielokrotne poronienia, niepłodność, oligospermia lub azoospermia. ponieważ często przyczyną tych zaburzeń są zrównoważone translokacje lub inwersje, niewykrywane przez aCGH. 5) aCGH nie powinna być wykorzystywana do badania podejrzanych triploidii, chyba że stosuje się macierz opartą na SNP. 6) Jeśli lekarz podejrzewa zaburzenia spowodowane zmianami w ilości kopii pojedynczych genów, takimi jak dystrofia mięśniowa Duchenne'a, gdzie dostępne są tańsze ukierunkowane badania genetyki molekularnej, aCGH nie powinna być stosowana jako badanie pierwszego rzutu. <ol style="list-style-type: none"> 1) w przypadku badań prenatalnych: aCGH nie jest zalecana w przypadku ciąży przy niskim ryzyku wystąpienia strukturalnych nieprawidłowości chromosomalnych, np. zaawansowany wiek matki, dodatni wynik badania przesiewowego surowicy matki, występująca uprzednio trisomia lub obecność "miękkich markerów" w USG płodu. 2) aCGH może być odpowiednim badaniem w przypadkach nieprawidłowości strukturalnych płodu wykrytych podczas badania USG lub płodowego MRI. Hybrydyzację genomową można przeprowadzić zamiast kariotypowania, jeśli w interfazie FISH lub qPCR nie zostanie zdiagnozowana aneuploidia lub triploidia pod warunkiem, że czas otrzymania wyników jest podobny lub krótszy niż w przypadku kariotypowania. [CCMG 2009]
Norwegia	<p>Brak informacji o sposobie finansowania wnioskowanej interwencji aCGH w podanych wskazaniach.</p> <p>W Norwegii od 1994 r. obowiązują odrębne przepisy dotyczące badań genetycznych, stosowania biotechnologii, terapii genowej i technologii reprodukcyjnej w medycynie – The Gene Technology Act. Na mocy ustawy, testy genetyczne przeprowadzane są wyłącznie w instytucjach zatwierdzonych przez norweską Radę Zdrowia oraz na oddziałach szpitalnych.[OECD]</p> <p>Zakład Genetyki Medycznej (Department of Medical Genetics, DMG) jest największym oddziałem genetycznym w Norwegii zajmującym się chorobami dziedzicznymi i prowadzi badania nad genetycznymi przyczynami chorób.[UiO]</p> <p>W ramach działalności dotyczącej rozwoju technologii genetyki diagnostycznej w zakresie stosowania badań chromosomalnej analizy mikromacierzy swoją działalność prowadzi Norweskie Konsorcjum Mikromacierzy (The Norwegian Microarray Consortium, NMC) – założone w 2000 r. Instytucja ta, prowadzi krajową platformę technologii mikromacierzy w ramach programu Functional Genomics (FUGE) Norweskiej Rady ds. Badań Naukowych. NMC ma trzy regionalne ośrodki mikromacierzy w Oslo, Bergen i Trondheim i współpracuje z jednostką organizacyjną ds. mikromacierzy na Uniwersytecie w Tromsø. [RCN]</p>
USA	<p>CMA stosowana jest w diagnostyce aberracji chromosomowych u niemowląt lub dzieci z cechami opóźnienia rozwoju i intelektualnego, zaburzeń ze spektrum autyzmu i/lub diagnostyce wad wrodzonych. Analiza chromosomowa mikromacierzy w tej populacji daje większe możliwości diagnostyczne, w porównaniu do klasycznego kariotypowania i może wpływać na podejmowanie decyzji dotyczące leczenia pacjenta. Diagnostyka przy użyciu CMA może być uznana jako niezbędna z klinicznego punktu widzenia u dzieci i młodzieży poniżej 17. r.ż. w przypadku: pozornego niesyndromicznego opóźnienia rozwoju poznawczego/niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń ze spektrum autyzmu, wad wrodzonych mnogich niezwiązanych z dobrze określonym zespołem genetycznym. Wykonanie CMA u dzieci i młodzieży nie ma uzasadnienia klinicznego, jeśli nie wystąpiło jedno z powyższych wskazań. Z kolei u osób dorosłych (powyżej 18. r.ż.) CMA może być rozważana do diagnostyki dowolnego wskazania.</p> <p>Analiza chromosomowa mikromacierzy, w tym aCGH jest komercyjnie dostępnym badaniem laboratoryjnym, wykonywanym w licencjonowanych laboratoriach, spełniających wymogi Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). [RBS 2018]</p> <p>Testy genetyczne dostępne w USA zatwierdzone przez FDA lub dostarczane przez laboratoria posiadające certyfikat CLIA rekomendowane do identyfikacji wariantów genetycznych np. CNV (copy number variation) u dzieci z zaburzeniami rozwoju to przede wszystkim chromosomowa analiza mikromacierzy, w tym badanie aCGH oraz badanie polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism, SNP). [AHRQ 2015] Poziom finansowania CMA nie jest określony w ramach ogólnego narodowego ubezpieczenia Medicare Fee For Service, natomiast w ramach pakietu</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>Medicare istnieją różnice w poziomie refundacji w zależności od stanu (niektóre stany nie określiły zasad finansowania a te, w których polityka refundacyjna została określona finansowanie odbywa się w oparciu o wskazania). W przypadku płatników tj.: Aetna, Blue Cross (Premera), Regence Blue Shield, Cigna, Humana, Kaiser Permanente, United Healthcare refundacją objęte są tyko konkretne wskazania dla CMA. [WSHCA 2017]</p>
Wielka Brytania	<p>Badanie aCGH jest dostępne w ramach świadczeń oferowanych przez NHS. W 2010 r. United Kingdom Genetic Testing Network (UKGTN) rekomendowało stosowanie aCGH w diagnostyce pierwszego rzutu wad wrodzonych, opóźnienia rozwoju oraz trudności w uczeniu się.</p> <p>Pomimo przekonujących dowodów naukowych wskazujących na korzyści wynikające z zastosowania macierzy aCGH w diagnozowaniu zaburzeń neurorozwojowych (trudności w uczeniu się) wprowadzenie badania aCGH jako „złotego standardu” diagnostycznego zastępującego klasyczne kariotypowanie było utrudnione ze względu na postrzeganie tej metody jako kosztocionnego i złożonego testu diagnostycznego oraz ze względu na brak konsensusu w zakresie konfiguracji usług NHS w laboratoriach. Analizy ekonomiczne, wskazały jednak, że zastosowanie badania aCGH w diagnostyce pierwszego rzutu (zamiast diagnostyki w drugim etapie) w trudnościach w uczeniu się może zmniejszyć koszty z zakresu usług genetyki klinicznej i przyczynić się do wzrostu wykrywalności takich przypadków. [NHS 2014]</p> <p>Skierowanie na badania genetyczne wydawane jest przez lekarza rodzinnego lub innego klinicystę, który kieruje pacjenta (w ramach diagnostyki prenatalnej jak i postnatalnej) do Regionalnego Ośrodka Genetyki NHS. [SWAN]</p>
Nowa Zelandia	<p>Wellington Regional Genetics Laboratory (WRGL) to akredytowane laboratorium International Accreditation New Zealand (IANZ) w Nowej Zelandii. Powstałe w celu świadczenia kompleksowych usług w zakresie badań genetycznych w rozległym regionie Nowej Zelandii, w tym w centralnych regionach <i>District Health Boards</i> (DHB). Analiza aCGH jest zalecana jako badanie pierwszego rzutu dla dzieci z wadami wrodzonymi, problemami intelektualnymi, opóźnieniami rozwojowymi i/lub dymorfizmem.</p> <p>Chociaż testy oparte na DNA stają się coraz istotniejsze w diagnozowaniu zaburzeń chromosomowych, konwencjonalna analiza chromosomów (kariotypowanie) jest nadal głównym testem diagnostycznym do oceny szeregu rearanżacji chromosomowych. W ramach badań postnatalnych WRGL oferuje analizę kariotypu dla par doświadczających poronień nawrotowych i w przypadku niepowodzenia implantacji zarodka, a także diagnostyki trisomii (np. Zespołu Downa) oraz zespołów aberracji chromosomów płciowych (np. Zespołu Turnera i Klinefeltera). Badanie FISH może służyć jako pomoc w dalszym wykrywaniu nieprawidłowości chromosomów wykrywanych przez kariotypowanie i aCGH lub jako samodzielny test do diagnozy specyficznych zespołów mikrodelecji, na przykład zespołu Williama i DiGeorge'a. Testy rapid FISH i QF-PCR są również dostępne do diagnostyki autosomalnych trisomii u noworodków.</p> <p>Badanie nie jest finansowane ze środków publicznych (nie jest finansowane w ramach umowy zawartej pomiędzy Ministerstwem ds. zdrowia a regionalnymi District Health Boards). [WRGL]</p>
Szwecja	<p>Na stronie szwedzkiej Krajowej Rady Zdrowia i Opieki Społecznej (The National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen)) w sekcji dotyczącej chorób rzadkich, którą prowadzi The Swedish Information Centre for Rare Diseases wskazano badanie aCGH w diagnostyce mniejszych wad chromosomowych i możliwość jego wykonania w zespole delecji 1p36. W zespole tym diagnozę przeprowadza się na podstawie objawów klinicznych, a następnie potwierdza się za pomocą analizy chromosomów lub analizy DNA. Jednak ta metoda skutecznie wykrywa duże delecje, ale może nie identyfikować mikrodelecji powiązanych z 1p36, które wymagają innych metod analizy genetycznej (np. aCGH).</p> <p>Zasoby krajowe i regionalne: w Szwecji diagnoza zespołu delecji 1p36 może być potwierdzona w jednym z sześciu szwedzkich szpitali uniwersyteckich na oddziałach genetyki klinicznej. [Socialstyrelsen] aCGH jest stosowana w diagnostyce płodu, równoległe ze starszymi/konwencjonalnymi metodami. [SBU]</p> <p>W raporcie z 2016 r. „Fosterdiagnostik med mikroarray för utökad analys av kromosomer” (Diagnostyka płodu z mikromacierzami do rozszerzonej analizy chromosomów) szwedzkiej agencji HTA (SBU) w rozdziale 2 na temat struktury systemu opieki zdrowotnej i stosowania metody w Szwecji opisano, że analiza genetyczna jest oferowana głównie na klinicznych oddziałach genetycznych, gdzie sześć jednostek w kraju stosuje kariotypowanie, analizę FISH, szybką diagnostykę opartą na PCR i inne molekularne metody genetyczne do wykrywania chorób genetycznych. W diagnostyce płodu mikromacierze były stosowane przez kilka lat w szpitalach uniwersyteckich na oddziałach genetyki klinicznej w Linköping, Sztokholm i Uppsali. W Göteborgu i Lund metoda ta jest oferowana od 2015 r. Wyniki za każdym razem lekarz omawia z pacjentką. [SBU 2016]</p>
Finlandia	<p>W przypadku podejrzeń nieprawidłowości płodu stwierdzonych podczas standardowych badań przesiewowych (np. USG), ciężarnej oferuje się dalsze badania inwazyjne takie jak amniopunkcja. [MSAH, FinOHTAn 2005]</p> <p>Rutynowe badania genetyczne są przeprowadzane w szpitalach uniwersyteckich i specjalistycznych prywatnych laboratoriach. Chociaż nie istnieją specjalne, wyodrębnione przepisy dotyczące badań genetycznych, władze państwowe organizują nadzór i kontrolę jakości zarówno w laboratoriach sektora publicznego jak i prywatnego. [OECDb]</p> <p>Brak informacji na temat techniki aCGH i jej wykorzystywaniu do diagnostyki prenatalnej.</p>
Dania	<p>Krajowy system opieki zdrowotnej w Danii zakłada powszechny dostęp do opieki zdrowotnej. Rząd określa ogólne regulacje prawne, planowanie oraz odpowiada za nadzór, jednakże za świadczenie usług zdrowotnych odpowiadają władze regionalne i gminne, w tym również za zarządzanie i finansowanie leczenia szpitalnego, większość usług świadczonych przez prywatnych lekarzy rodzinnych, specjalistów, fizjoterapeutów, stomatologów i farmaceutów. [IHCSP]</p> <p>W Danii ustawodawstwo na poziomie krajowym reguluje zakres dostępnych testów genetycznych. Testy prenatalne i poradnictwo genetyczne prowadzone są w kilku wybranych ośrodkach. Testy cytogenetyczne są wykonywane w laboratoriach związanych z ośrodkami świadczącymi usługi z zakresu opieki prenatalnej. Wszystkie badania są zgłaszane do centralnego rejestru cytogenetycznych badań prenatalnych. Poradnictwo genetyczne jest prowadzone przez specjalistów z dziedziny genetyki klinicznej. Testy DNA przeprowadza się na klinicznych oddziałach genetyki i biochemii klinicznej, głównie w szpitalach uniwersyteckich. [OECDc]</p> <p>W poszczególnych regionach duńskich w szpitalach dostępna jest diagnostyka genetyczna w tym badanie aCGH. [RS, OUH, MIDT]</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
Francja	<p>Lekarz prowadzący pacjentkę ciężarną ze względu na aspekty kliniczne lub historię rodziny wskazującą na ryzyko wystąpienia choroby genetycznej może zlecić wykonanie badań genetycznych. Wówczas stosowana jest jedna z dostępnych metod analizy: kariotypowanie, analiza FISH lub analiza DNA na mikromacierzy. [ABa]</p> <p>Podstawową diagnostyką prenatalną jest badanie USG oferowane w ramach powszechnego ubezpieczenia, wykonywane trzykrotnie w czasie ciąży. Podkreśla się, że celem diagnostyki prenatalnej nie jest poszukiwanie wszystkich znanych chorób genetycznych. Jeśli jednak w rodzinie występuje co najmniej jeden przypadek choroby genetycznej, poradnictwo genetyczne może pomóc w ocenie ryzyka wystąpienia choroby u dziecka, a następnie, jeśli istnieje konieczność, mogą być oferowane różne diagnostyczne testy prenatalne. Brak wskazania typów testów, za pomocą których wykonuje się badania.</p> <p>We Francji funkcjonują wielodyscyplinarne ośrodki diagnostyki prenatalnej, zajmujące się najcięższymi przypadkami oraz są one jedynym organem uprawnionym do wydania, na wniosek pary, zaświadczenia o przerwaniu ciąży ze względu na kliniczny stan płodu. [ABb]</p>
Węgry	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH na stronach rządowych Ministerstwa ds. zdrowia (The National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI); The National Public Health and Medical Officer Service (NPHMOS)).</p>
Bułgaria	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH na stronie Ministerstwa ds. zdrowia (The National Center of Public Health and Analyses Ministry of Health).</p>
Estonia	<p>W 2009 r. diagnostyka za pomocą CMA została wprowadzona do praktyki klinicznej u pacjentów, u których po mimo wykonania dostępnych rutynowych badań genetycznych diagnoza pozostaje wciąż niejasna. Od 2011 r. analiza chromosomowa mikromacierzy (CMA) znajduje się na oficjalnej liście usług estońskiego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych (Estonian Health Insurance Fund) i jest przeprowadzana jako test diagnostyczny pierwszego rzutu u pacjentów z opóźnieniem w rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną, zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz licznymi wadami wrodzonymi zarówno w diagnostyce prenatalnej jak i postnatalnej. [UT 2014]</p>
Litwa	<p>Centrum Medyczne Genetyki Medycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Wilnie Klinika Santaros (PI Vul Santaros Hospital Medical Genetics Centrum, MGC) jest placówką świadczącą kompleksowe usługi poradnictwa genetycznego III stopnia referencyjności w zakresie klinicznych i laboratoryjnych badań m. in. chorób dziedzicznych i wrodzonych wad rozwojowych. Praktyczne (kliniczne) działania MGC są zorganizowane w pięciu głównych obszarach: poradnictwo genetyczne rodzinne, diagnostyka prenatalna, doradztwo w zakresie wpływu teratogenów na płód, diagnostyka i leczenie poporodowe, powszechne badanie przesiewowe noworodków pod kątem chorób dziedzicznych.</p> <p>Wg danych z 2017 r. na Litwie było 22 licencjonowanych specjalistów w dziedzinie inżynierii genetycznej, z których 15 pracuje w MGC. Kompleksowa diagnostyka genetyczna prenatalna w kierunku chorób dziedzicznych i wrodzonych wad rozwojowych na Litwie przeprowadzana jest wyłącznie w Oddziale Diagnostyki Prenatalnej MGC. VUL Santara Clinics jest jedyną placówką medyczną na Litwie, która wykorzystuje najnowsze i najbardziej zaawansowane metody – molekularne kariotypowanie i sekwencjonowanie nowej generacji.</p> <p>W 2015 r. Minister Zdrowia Republiki Litewskiej określił listę wskazań, które kwalifikują pacjentów do poradnictwa genetycznego w ramach ubezpieczenia powszechnego. Również w drodze aktu prawnego Minister Zdrowia określił wskazania do konsultacji prenatalnych finansowanych z ubezpieczenia powszechnego (zatwierdzone aktem nr V-1458 LR SAM z dnia 31 grudnia 2014 r), część 4.</p> <p>Na Litwie w ramach diagnostyki genetycznej stosowane są różne metody molekularnych badań genetycznych w tym kariotypowanie, FISH oraz porównawcza hybrydyzacja genomowa. Porównawcza hybrydyzacja genomowa stosowana jest do określenia submikroskopowych wariantów genów, których nie można wykryć rutynowym kariotypowaniem. [VULSK]</p>
Łotwa	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH w systemie łotewskim.</p>
Chorwacja	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH na stronach chorwackiej agencji HTA (AAZ) oraz Ministerstwa ds. zdrowia.</p>
Grecja	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH na stronach greckiego Ministerstwa ds. Zdrowia, Ministerstwa ds. rozwoju, Krajowej Organizacji ds. Leków (EOF) oraz funduszy ubezpieczeń społecznych.</p>
Portugalia	<p>Nie odnaleziono informacji w zakresie diagnostyki genetycznej w tym interwencji aCGH na stronach portugalskiego Ministerstwa ds. zdrowia (SNS), Krajowego Urzędu ds. Leków i Produktów Zdrowotnych (Infarmed) oraz jednostki badawczej ds. HTA (OTA).</p>
Rumunia	<p>W 2014 r. w dokumencie Report on the State of the Art of the Rare Disease Activities in Romania wskazuje się m. in. stosowanie badań aCGH (oraz innych metod molekularnych i cytogenetycznych tj. FISH, MLPA, Q-PCR). Testy genetyczne w Rumunii są dostępne w publicznych lub prywatnych medycznych klinikach genetycznych.</p> <p>Nie odnaleziono wytycznych i zaleceń dotyczących analizowanych wskazań, jednakże w powyższym dokumencie z 2014 r. wskazane jest, że krajowe wytyczne dotyczące badań genetycznych są w trakcie opracowywania. [EUCERD]</p>
Słowacja	<p>Koszty opieki zdrowotnej na Słowacji finansowane są z publicznego obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego na podstawie umowy między świadczeniodawcami a firmami ubezpieczeniowymi. Obecnie istnieją 3 firmy ubezpieczeniowe na Słowacji: jedna państwowa i dwie prywatne. Na Słowacji nie istnieją odrębne przepisy regulujące świadczenie usług z zakresu genetyki. Dostępność do diagnostycznych badań genetycznych finansowanych ze środków publicznych odbywa się w podobny sposób, jak w przypadku ogólnych usług medycznych. Świadczeniodawcy świadczący usługi z zakresu badań genetycznych są podmiotami publicznymi lub prywatnymi, a usługi te są finansowane z publicznego ubezpieczenia zdrowotnego na podstawie umowy między świadczeniodawcą a towarzystwem ubezpieczeniowym. Tradycyjne kariotypowanie jest szeroko dostępne w diagnostyce klinicznej i prenatalnej, natomiast kariotypowanie molekularne metodą Q-PCR jest głównie dostępne w prywatnych laboratoriach a analizy chromosomów na mikromacierzach dostępne są w dwóch laboratoriach (dane za 2015 r.). Techniki diagnostyki genetycznej takie jak PCR, MLPA, czy badania</p>

Kraj	Rozwiązania międzynarodowe
	<p>na mikromacierzach dostępne są w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty – głównie w prywatnych laboratoriach.</p> <p>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.</p> <p>Poradnictwo genetyczne jest obowiązkowe, zarówno przed, jak i po badaniach prenatalnych w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego. [Kadasi 2015]</p>

Podsumowanie

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 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. Jednocześnie 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.

4.3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 13 ekspertów z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych. Uzyskano 6 opinii. Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.3.1. Wskazania w których możliwe jest stosowanie proponowanej metody


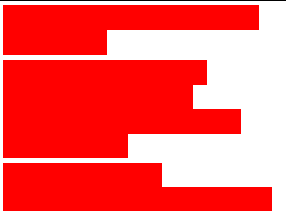
Tabela 5. Wskazania określone przez ekspertów

Ekspert	Wskazanie
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	1) Zespoły cech dysmorficznych/wad wrodzonych, zaburzenia zachowania, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna o nieznannej etiologii, zaburzenia ze spektrum autyzmu, padaczka o nieznanym podłożu, podejrzenie zespołów genetycznych uwarunkowanych mikroaberracjami. 2) Wady strukturalne płodu.
 	Powinny być opracowane przez Polskie Towarzystwa Naukowe w formie rekomendacji.
Prof. dr hab. n. med. Anna Łatos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	a) Dzieci z dużymi wadami rozwojowymi – mnogimi lub izolowanymi Częstość występowania dużych wad wrodzonych u dzieci żywo urodzonych wynosi 2-3%. Częstość występowania wad rozwojowych we wszystkich krajach objętych EUROCAT (w tym Polska, poprzez dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych – PRWWR) wynosi 249/10000 urodzeń [Mazurczak T., Łatos-Bieleńska A.: Wady wrodzone. „Raport: Zdrowie Kobiet w wieku prokreacyjnym 15-49 lat. Polska 2006.” Program Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju. Warszawa, 2007; 93-98, 148-151]. Wady wrodzone zajmują wśród przyczyn zgonów niemowląt drugie miejsce po chorobach okresu okołoporodowego, wysuwając się na pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów w późnej (postneonatalnej) umieralności niemowląt. Ok. 20% dzieci z wadami wrodzonymi ma wady mnogie. Ta grupa jest najważniejsza pod względem wskazań do aCGH (z wyłączeniem znanych zespołów spowodowanych aberracjami liczby chromosomów, np. z. Downa). Także dzieci z dużymi izolowanymi wadami powinny mieć badanie aCGH, zwłaszcza w przypadku dodatkowych nieprawidłowości (cechy dysmorfii, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania, w tym ze spektrum autyzmu, padaczka i in.). b) Dzieci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawnością intelektualną o nieznannej etiologii, zaburzeniami zachowania, w tym ze spektrum autyzmu, padaczką o niewyjaśnionym podłożu, zwłaszcza jeśli towarzyszą jej cechy dysmorfii. Zaburzenia te dotyczą 2-4% dzieci do lat 16 i 1-2% osób dorosłych [za Śmigiel R, Stembalska A. Niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie – wybrane aspekty. Nowa Pediatria 4, 89-96, 2007]. UWAGA: w przypadku wszystkich w/wym. wskazań badanie metodą aCGH powinno zostać przeprowadzone u dziecka, jak najwcześniej. Jednak niekiedy są wskazania do aCGH u osób dorosłych, u których nie ustalono do tej pory rozpoznania przyczynowego z braku adekwatnej metody diagnostycznej (aCGH) – może to być konieczne dla udzielenia porady genetycznej członkom rodziny. c) W diagnostyce prenatalnej wskazaniem do aCGH jest stwierdzenie wad rozwojowych u płodu, nieprawidłowy wynik pomiaru NT, zaburzenia wzrastania płodu, zwłaszcza znacznego stopnia zahamowanie wzrastania (IUGR), a także nieprawidłowy wynik prenatalnych testów biochemicznych. W przypadku, gdy u płodu występują charakterystyczne markery trisomii, można ocenić kariotyp płodu metodą cytogenetyki klasycznej, w pozostałych przypadkach rekomenduje się przeprowadzenie badań prenatalnych z zastosowaniem aCGH. [aktualne opracowanie przeglądowe: Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. J Appl Genetics 58, 449-457, 2017].
	Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju takie jak opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia zachowanie ze spektrum autyzmu, mnogie wady wrodzone, choroby dziedziczne warunkowane defektem lub dawką genu. Generalnie wszystkie wady o podłożu genetycznym uwarunkowane rearanżacjami w obrębie genomu ze szczególnym uwzględnieniem submikroskopowych aberracji chromosomowych. Szczegółowe informacje - porównaj - Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
 	1. Mnogie duże wrodzone wady rozwojowe (definiowane jako dwie lub więcej duże wady rozwojowe z co najmniej dwóch różnych układów): na podstawie danych światowych i PRWWR problem ten dotyczy około 20-30% noworodków/niemowląt z dużymi wrodzonymi wadami rozwojowymi; jeśli przyjąć, że ryzyko dużej wrodzonej wady rozwojowej wg PRWWR dotyczy 2-3% noworodków, to rocznie, przyjmując liczbę urodzeń około 380.000 rocznie byłaby to populacja około 380.000x0,03x0,3=3420 noworodków/niemowląt; danych dotyczących śmiertelności lub umieralności nie posiadam 2. Duże wrodzone izolowane wady rozwojowe: 1. holoprocencefalia (Leoncini, 2008: 1/10.000 żywo urodzonych) w około 40-50% przypadków jest uwarunkowana aberracją chromosomową [Roessler i Muenke, 2010], a zatem problem dotyczyłby kilkadziesiątu noworodków rocznie (danych dotyczących śmiertelności lub umieralności nie posiadam); 2. Rozszczep wargi z/bez rozszczepu podniebienia (około 1/1000 noworodków rocznie) – na podstawie Szczaluba, 2015 aberrację istotną klinicznie za pomocą techniki aCGH rozpoznaje się w tej grupie z częstością około 15%, a zatem problem dotyczy około 50 noworodków rocznie; 3. Wada serca (około 1% noworodków rocznie); wg największej pracy Geng, 2014 około 9% populacji pediatrycznej z izolowaną wadą serca ma klinicznie istotną aberrację, tj. około 340 noworodków rocznie; 4. Wrodzone anomalie nerek i układu

Ekspert	Wskazanie
	<p>moczowego: około 1/2500 noworodków i z tego 10% aberracji [Caruana, 2015], a więc kilkadziesiąt noworodków rocznie; 5. do tego dodałbym jeszcze niektóre inne rzadsze wady, tzn. kraniosynostozę izolowaną i przepuklinę przeponową – w sumie kilkadziesiąt noworodków rocznie</p> <p>Należy założyć, że jeżeli średnio u około 10% noworodków z izolowaną wadą rozwojową (dwie trzecie spośród wszystkich dużych wad) rozpoznaje się z użyciem techniki aCGH istotną klinicznie aberrację chromosomową, to problem dotyczy 380.000x0,03x0,7x0,1=798 noworodków rocznie; danych dotyczących śmiertelności lub umieralności nie posiadam</p> <p>2. Niepełnosprawność intelektualna (NI)/opóźnienie rozwoju psychoruchowego: nie są to tożsame pojęcia, ponieważ spośród wszystkich przypadków opóźnienia p-r (około 10% populacji) u około 10-20% z tych osób rozwijają się cechy niepełnosprawności intelektualnej; skuteczność technik aCGH w grupie pacjentów z NI w populacji pediatrycznej należy oszacować na około 12% [Wiśniowiecka-Kowalik, 2008; Gilissen, 2013]; oznacza to że nieprawidłowe wyniki badania aCGH uzyskano u 40.000.000x0,01x0,12=48.000 osób, przy czym jeśli uwzględnić tylko dzieci byłoby to około 12.000 osób niezależnie od stopnia NI; liczba ta może być jednak istotnie wyższa, ponieważ pojęcie niepełnosprawności intelektualnej w praktyce nie jest używane do 3-5 roku życia, a zatem wskazania do badania należałoby wówczas rozszerzyć na część większej populacji dzieci z opóźnieniem rozwoju p r</p> <p>3. Inne zaburzenia neurorozwojowe, w tym autyzm/ADHD/schizofrenia: największą skuteczność techniki aCGH uzyskano w niewyselekcjonowanej populacji pacjentów z autyzmem w badaniu Tammimies, 2015 i wynosi ona około 9%; przyjmując dane światowe sugerujące częstość autyzmu w populacji około 2%, badanie aCGH byłoby skuteczne w grupie 40.000.000x0,01x0,09=36.000 osób niezależnie od wieku; w praktyce najczęściej bada się dzieci, a więc jedną czwartą tej liczby, czyli około 9.000</p> <p>4. Drgawki/padaczka: w praktyce zazwyczaj cytuję się pracę Galizia i wsp., 2012 u pacjentów dorosłych z padaczką lekooporną (15% efektywności aCGH) lub Nicholl, 2013 u pacjentów z padaczką i innymi zaburzeniami rozwojowymi (skuteczność 11%) należałoby ostrożnie oszacować, że takich pacjentów byłoby około 25% w populacji osób z padaczką (1% populacji ogólnej ma padaczkę); badanie byłoby skuteczne w grupie 40.000.000x0,01x0,25x0,11=11.000 dzieci</p> <p>5. Cechy dysmorfii w budowie towarzyszące zaburzeniom w punktach 1-5: należy je rozpatrywać jako małe wady rozwojowe/anomalie w budowie, zazwyczaj w kontekście obecności innych problemów neurorozwojowych; jest to populacja, której liczebności nie da się ocenić i prawdopodobnie duża część tych chorych znajduje się w grupach wymienionych w poprzednich punktach</p> <p>6. Należy podkreślić, że powyższych wyliczeń dokonałem albo dla noworodków żywo urodzonych (oszacowanie: 1% ogółu takich noworodków ma aberrację), albo wszystkich pacjentów (najczęściej dzieci) z daną chorobą neurorozwojową w populacji. Szacunki te mogą się z tego powodu nieco różnić, co jest oczywiste, biorąc pod uwagę, że, w odniesieniu do najczęściej późnourzajających się w życiu osobniczym zaburzeń neurorozwojowych, oszacowań takich chorób dla noworodków nie da się w praktyce wykonać.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Wrodzone wady rozwojowe, podejrzenie zespołów uwarunkowanych m kroaberracjami, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna o nieznannej etiologii, zaburzenia ze spektrum autyzmu, padaczka o nieznanym podłożu, niskorosłość o nieustalonej etiologii, wady strukturalne płodu</p>

Tabela 56. Wskazania/ sytuacje kliniczne kliniczne w których wnioskowana metoda stanowiłaby metodę pierwszego wyboru.

Ekspert	Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru.
<p>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru w diagnostyce postnatalnej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zespoły cech dysmorficznych/wad wrodzonych w których obraz kliniczny przemawia za genetyczną etiologią zaburzeń o charakterze niezrównoważenia genomowego, ale nie pozwala na postawienie podejrzenia żadnego ze znanych i opisanych zespołów aberracji chromosomowych. 2) zaburzenia zachowania, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna o nieznannej etiologii, zaburzenia ze spektrum autyzmu, padaczka o nieznanym podłożu z towarzyszącymi cechami dysmorficznymi w których obraz kliniczny przemawia za genetyczną etiologią zaburzeń o charakterze niezrównoważenia genomowego, ale nie pozwala na postawienie podejrzenia żadnego ze znanych i opisanych zespołów aberracji chromosomowych <p>Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru w diagnostyce prenatalnej:</p> <p>Wady anatomiczne, obrzęk oraz zaburzenia wzrastania płodu.</p> <p>Wpływ uzyskanego wyniku badania na ścieżkę terapeutyczną pacjenta (diagnostyka postnatalna), biorąc pod uwagę dostępność metod terapeutycznych w Polsce;</p> <p>Uzyskany wynik badania będzie oznaczał postawienie rozpoznania. W schorzeniach uwarunkowanych aberracjami/mikroaberracjami chromosomowymi (niezrównoważeniami genomowymi) nie ma obecnie leczenia celowanego, ale postawienie rozpoznania pozwala na: ustalenie przebiegu schorzenia i ustalenie właściwej opieki medycznej (schemat badań profilaktycznych w kierunku zaburzeń klinicznych występujących w toku życia pacjenta, a wynikających z historii naturalnej zaburzenia), ustalenie rokowania, wybór optymalnej rehabilitacji a w przypadkach ciężkich zaburzeń optymalizacji</p>

Ekspert	Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru.
	<p>postępowania opiekuńczego. Ponadto, znajomość podstaw genetycznych zaburzenia pozwala na opracowanie porady genetycznej dla rodziny pacjenta (rodziców pacjenta, ich rodzeństwa oraz rodzeństwa pacjenta).</p> <p>Zasadność ekonomiczna: Postawienie rozpoznania oznacza zaprzestanie nieskutecznej, a najczęściej bardzo kosztownej diagnostyki klinicznej.</p> <p>Zasadność społeczna: Postawienie rozpoznania oznacza dla rodziny/opiekunów pacjenta zmniejszenie stresu, wynikającego z braku wiedzy o przyczynach choroby, lęku o kolejne potomstwo i o ryzyko powtórzenia się choroby u innych członków rodziny. Buduje również poczucie zaufania do opieki zdrowotnej w Polsce, zaufania do specjalistów i organicznie/rezygnację z poszukiwań diagnozy w ośrodkach niereferencyjnych oraz pomocy u osób nieprzygotowanych do świadczenia takich usług (np. znachorów).</p> <p>Wpływ uzyskanego wyniku badania na ścieżkę terapeutyczną kobiety ciężarnej i płodu (diagnostyka prenatalna), biorąc pod uwagę dostępność metod terapeutycznych w Polsce;</p> <p>Rozpoznanie u płodu wady genetycznej pozwala rodzicom na podjęcie racjonalnej decyzji co do dalszego postępowania – pozostanie pod opieką hospicjum prenatalnego, podjęcie decyzji o ewentualnym odstępianiu od nieskutecznej terapii, podjęcie świadomej decyzji o urodzeniu dziecka i sprawowaniu nad nim właściwej opieki, a w niektórych sytuacjach o przerwaniu ciąży, zgodnie z obowiązującym prawem.</p> <p>Wykluczenie u płodu wady genetycznej najczęściej skutkuje decyzją o leczeniu dziecka – w niektórych sytuacjach jest możliwe wdrożenie leczenia śródmacicznego, a w pozostałych sytuacjach pacjentki otrzymują skierowanie do porodu w placówkach referencyjnych, w których zapewnione jest właściwe postępowanie medyczne z noworodkiem.</p> <p>Znajomość problemu medycznego przed urodzeniem i zapewnienie kobiecie ciężarnej i płodowi właściwej opieki i warunków porodu oraz możliwości rozpoczęcia leczenia natychmiast po urodzeniu RADYKALNIE zwiększa szanse na przeżycie noworodka z wadami wrodzonymi.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>a) dzieci z dużymi wadami anatomicznymi (serca, nerek, kończyn, oun i in.), zwłaszcza z wadami mnogimi</p> <p>b) dzieci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego; dzieci z niepełnosprawnością intelektualną; pacjenci z autyzmem; dzieci z padaczką o podejrzewanej etiologii genetycznej</p> <p>c) dzieci bez dużych wad rozwojowych, ale z dysmorfii wskazującą na możliwą etiologię genetyczną</p> <p>d) dzieci z chorobami o niewyjaśnionej etiologii, w tym dzieci z współistnieniem kilku chorób jednogennowych</p> <p>Ustalenie podłoża występującej patologii pozwala na poznanie naturalnego przebiegu choroby, w tym rokowanie co do przeżycia, prognozę rozwoju intelektualnego, obecność ukrytych zaburzeń (np. refluks, dolegliwości bólowe, zaburzenia endokrynologiczne, neurologiczne, immunologiczne i in., podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów czy padaczki); pozwala zaplanować właściwą opiekę medyczną, w niektórych przypadkach ukierunkować terapię i rehabilitację. W przypadku noworodków i niemowląt z wadami rozwojowymi czy z dysmorfia wczesne stwierdzenie zmiany genetycznej powodującej także zaburzenia intelektu, wczesna stymulacja rozwoju dziecka może znacząco zmniejszyć stopień niepełnosprawności.</p> <p>Ustalenie rozpoznania przyczynowego jest ważne także dla rodziców dziecka. Mogą oni zakończyć odyseję diagnostyczną i skoncentrować się na adekwatnej opiece nad dzieckiem, ze wsparciem właściwych specjalistów. Mogą uzyskać poradę genetyczną i w przypadku stwierdzenia, że ryzyko powtórzenia się choroby u następnych dzieci jest niskie, zrealizować swoje plany prokreacyjne.</p> <p>aCGH jest na ogół wymaganym badaniem przed dalszą diagnostyką genetyczną z zastosowaniem NGS, zwłaszcza WES (whole exome sequencing = sekwencjonowanie całego eksomu) i WGS (whole genome sequencing = sekwencjonowanie całego genomu).</p>
	<p>Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju takie jak opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia zachowanie ze spektrum autyzmu, mnogie wady wrodzone, choroby dziedziczne warunkowane defektem lub dawką genu.</p>
	<p>Wszystkie wskazania/sytuacje kliniczne opisane w pytaniu 3 stanowią podstawę do użycia techniki aCGH jako metody pierwszego wyboru w diagnostyce. Wprawdzie brak w chwili obecnej możliwości leczenia przyczynowego aberracji chromosomowych wykrywalnych techniką aCGH, jednak możliwa jest odpowiednia modyfikacja postępowania objawowego. Im wcześniej w życiu osobniczym dochodzi do rozpoznania aberracji, tym bardziej optymalny/optymalne (oparty o dane światowego piśmiennictwa medycznego i kontakty z rodzinami innych osób chorych):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sposób fizykoterapii i innego usprawniania leczniczego, 2. odpowiednia opieka psychologiczna i logopedyczna, 3. stymulacja toru rozwoju psychoruchowego, 4. żywienie, 5. ograniczanie długofalowych skutków wrodzonych wad rozwojowych poprzez ich wczesne rozpoznanie i agresywną terapię, w tym chirurgiczną. <p>W ostatnich latach w światowym piśmiennictwie medycznym [Basart, 2015; Gomez-Ospina, 2016] zaczęto uzależniać sposób leczenia chirurgicznego u pacjentów ze specyficzną formą wady</p>

Ekspert	Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru.	
	<p>rozzszczepowej podniebienia, tj. sekwencji Pierre'a Robina w zależności od wyniku badania genetycznego. Zgodnie z tymi danymi, u co czwartego lub nawet połowy tych noworodków/niemowląt identyfikuje się aberrację chromosomową przy zastosowaniu techniki aCGH i w tej właśnie grupie podejmuje się decyzję o leczeniu chirurgicznym wady, podczas gdy u pacjentów z prawidłowym wynikiem badania genetycznego przyjmuje się postawę wyczekującą (tzw. catch-up growth żuchwy). Należy sądzić, że w najbliższych latach podobna istotna modyfikacja leczenia będzie dotyczyła także innych dużych wad rozwojowych. Istnieje również, zwłaszcza w przypadku wad serca, związek pomiędzy wykrytą w badaniu genetycznym mutacją a przebiegiem pooperacyjnym w przypadku postępowania chirurgicznego [Chaix, 2016]. Ta zależność jest coraz częściej omawiana przez chirurga w trakcie rozmowy z rodzicami dziecka chorego przed planowanym zabiegiem operacyjnym.</p>	
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Wskazania kliniczne, w których aCGH stanowi metodę pierwszego wyboru</p>	<p>Wpływ badania na ścieżkę terapeutyczną</p>
	<p>wrodzone wady rozwojowe</p>	<p>Ustalenie genetycznego podłoża wad umożliwia ustalenie prognozy rozwoju i wdrożenie odpowiednich metod terapeutycznych.</p>
	<p>podejrzanie zespołów uwarunkowanych mikroaberracjami (zmiany typu CNV2)</p>	<p>Identyfikacja znanego zespołu mikrodelecji/mikroduplicacji lub wykrycie nieopisanego wariantu pozwala na ustalenie jakie ważne geny uległy utracie lub podwojeniu): to z kolei umożliwia, na podstawie danych z piśmiennictwa, podjęcie próby określenia rokowania lub prognozy rozwoju.</p>
	<p>opóźnienie rozwoju psychoruchowego</p>	<p>Im wcześniejsza diagnoza tym szybsza możliwość interwencji terapeutycznej</p>
	<p>niepełnosprawność intelektualna o nieznannej etiologii</p>	<p>j.w.</p>
	<p>zaburzenia ze spektrum autyzmu</p>	<p>Zaburzenia ze spektrum autyzmu dotyczą ~1:150 osób w populacji (!) Przez 35 lat standardem było klasyczne badanie kariotypu: aCGH zwiększa odsetek wykrytych istotnych zmian typu CNV* do 8,9%. Zastosowanie aCGH jako badania pierwszej linii jest efektywnym narzędziem diagnostycznym (Castellas-Sarret N. et al., An Pediatr 2018)</p>
	<p>padaczka o nieznanym podłożu</p>	<p>Ustalenie podłoża padaczki w wielu przypadkach daje szansę na dobranie leku odpowiedniego do typu padaczki i poprawę funkcjonowania pacjenta lub co najmniej zahamowanie procesu degradacji OUN. Im wcześniej uda się ustalić diagnozę tym lepsze jest rokowanie co do rozwoju dziecka i jego udziału w życiu społecznym.</p>
	<p>niskorosłość o nieustalonej etiologii</p>	<p>Przyczyny niskorosłości są bardzo złożone. Użycie metody aCGH jako badania pierwszej linii zwiększa szansę na wykrycie przyczyny w ~13,3% pacjentów z niskorosłością (Castellas-Sarret N. et al., An Pediatr 2018). Wczesne ustalenie rozpoznania umożliwia wczesną kwalifikację do rozpoczęcia właściwej terapii w odpowiednim wieku (np. leczenia hGH czy rekombinowanym IGF-1).</p>
	<p>choroby monogenowe spowodowane obecnością CNV w rejonie genu</p>	<p>W pewnym odsetku chorób monogenowych zmiany nie dotyczą pojedynczego nukleotydu, ale spowodowane są delecją lub duplikacją fragmentu DNA: metoda aCGH umożliwia ostateczne zweryfikowanie rozpoznania.</p>
<p>wady strukturalne płodu</p>	<p>Ustalenie genetycznego podłoża wad pozwala na ocenę prognozy rozwoju i rokowania; w części przypadków możliwe jest pojęcie decyzji o próbie korekty wewnątrzmacicznej lub zaraz po urodzeniu, aby zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu narządów.</p>	
<p>Koszty społeczne przedłużającej się diagnostyki (do kilku lat) związane z koniecznością wielostopniowego trybu zlecania kolejnych badań są znaczne, a wśród czynników mających na to wpływ jest m.in. sposób finansowania procedur przez NFZ (jednego badania SOK w roku) oraz ograniczone możliwości ustalania kolejnych wizyt w poradniach genetycznych z uwagi na kolejki oczekujących. Nierzadko zniecierpliwieni rodzice udają się do placówki komercyjnej, gdzie muszą zapłacić kilka tysięcy złotych. Niestety palcówki te nie podlegają kontroli jakości świadczonych usług oraz nie gwarantują zapewnienia pełnej porady genetycznej przed i po badaniu w ramach kosztu badania. Wczesne zdiagnozowanie choroby spowodowanej (mikro)delecjami/duplicacjami lub rearanżacjami chromosomowymi jest ważne nie tylko dla samego pacjenta (prognoza rozwoju, rodzaj opieki medycznej lub około medycznej), ale także dla jego rodziny (ryzyko powtórzenia się choroby - poradnictwo genetyczne, profilaktyka pierwotna i wtórna).</p>		

2 CNV (ang. Copy number variations) - zmienna liczba kopii fragmentów/regionów genomu pod postacią delecji lub duplikacji zdefiniowanych odcinków/sekwencji DNA,

Ekspert	Wskazania/sytuacje kliniczne, w których wnioskowana metoda stanowi metodę pierwszego wyboru.
	*CNV (ang. Copy number variations) - zmienna liczba kopii fragmentów/regionów genomu pod postacią delekcji lub duplikacji zdefiniowanych odcinków/sekwencji DNA.

4.3.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 7. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert					
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sęsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	[REDACTED]	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej
Przedwczesny zgon	x	-	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	-	x	x	x	x
Niezdolność do pracy	x	-	x	x	x	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	-	x	x	x	x
Obniżenie jakości życia	x	-	x	x	x	x

4.3.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 8. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert					
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sęsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	[REDACTED]	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej
Choroby układu krążenia		-	x	x		
Choroby nowotworowe		-		x		
Choroby układu oddechowego		-		x		
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie skutków		-				
Choroby psychiczne		-	x	x		
Choroby układu kostno-stawowego		-	x	x		
Choroby zakaźne		-				

Leczenie uzależnień		-				
Zapobieganie otyłości i cukrzycy		-				
Choroby środowiskowe		-				
Opieka nad matką i dzieckiem do lat 3	x	-	x		x	x
Choroby wieku rozwojowego	x	-	x	x	x	x
Opieka długoterminowa	x	-	x		x	x
Opieka geriatryczna		-				

Tabela 9. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert					
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej		Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej			Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej
Zapadalność	30-50/1000 żywych urodzeń*	-	-	-	-	30-50/1000 żywych urodzeń*
Chorobowość	30-50/1000 żywych urodzeń*	-	-	-	-	30-50/1000 żywych urodzeń*
Umieralność	25%*	-	-	-	-	25%*
Śmiertelność	>50%*	-	-	-	-	>50%*

4.3.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli


Tabela 10. Znaczenie dla zdrowia obywateli



Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert					
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej		Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej			Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		-	x	-		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	-	x	-		x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	-	x	-		x

Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	-	x	-	x	x
--	---	---	---	---	---	---

4.3.5. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) ze środków publicznych jako świadczenia gwarantowanego



Tabela 11. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia z środków publicznych

Ekspert	Argumenty za	Argumenty przeciw
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Zwiększenie rozpoznawalności schorzeń uwarunkowanych nierównoważeniami genomu, skrócenie czasu oczekiwania na rozpoznanie, szybkie wdrożenie optymalnego postępowania klinicznego, redukcja kosztów całościowej diagnostyki klinicznej.	-
	Powinna być finansowana ze środków publicznych.	-
Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	<p>1) Skuteczność diagnostyczna – aCGH w jednym badaniu wykrywa wszystkie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aberracje liczby chromosomów; - nierównoważone klasyczne aberracje chromosomowe; - zmiany genomowe – mikrodelecje i mikroduplikacje subm kroskopowe (zmiany typu CNVs). <p>2) Szybkość uzyskania wyniku i ustalenia rozpoznania przyczynowego</p> <p>W większości przypadków nie ma innej metody identyfikacji zmian genomowych (CNVs). Tam jednak, gdzie połączonymi metodami diagnostyki genetycznej objętymi refundacją ustalenie podłoża genetycznego jest możliwe, jedno badanie aCGH zastępuje szereg rozciągniętych w czasie badań genetycznych, skracając postępowanie diagnostyczne dla określonych grup pacjentów z 1-3 lat w przypadku stosowania innych metod do zaledwie 1-2 tygodni w przypadku aCGH. W przypadku noworodków w ciężkim stanie ogólnym skuteczna i szybka diagnostyka genetyczna jest szczególnie ważna, ponieważ ustalenie rozpoznania przyczynowego umożliwi określenie rokowania i rzutuje na podejmowanie lub niepodejmowanie określonej terapii.</p> <p>W przypadku diagnostyki prenatalnej wynik badania metodą aCGH może zostać wydany w czasie poniżej 1 tygodnia. W przypadku, kiedy w USG widać zaburzenia wzrastania płodu, nieprawidłową NT lub wady anatomiczne płodu, szybkie ustalenie podłoża genetycznego obserwowanych nieprawidłowości jest kluczowe dla sposobu prowadzenia ciąży, w tym podejmowaniu lub niepodejmowaniu zabiegów chirurgii płodu.</p> <p>3) Efektywność ekonomiczna</p> <p>Obniżenie kosztów bezpośrednich - poza dużymi aberracjami chromosomowymi, dla wykrycia których wystarcza określenie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej, we wszystkich pozostałych sytuacjach aCGH jest tańsza niż kilka stosowanych po kolei metod diagnostyki genetycznej (tam, gdzie diagnostyka genetyczna bez aCGH jest skuteczna).</p> <p>Obniżenie kosztów pośrednich - ustalenie określonej genetycznej przyczyny obserwowanych zaburzeń pozwala na indywidualny dobór właściwej opieki medycznej nad pacjentem; unika się wielokrotnych hospitalizacji i wizyt w poradniach specjalistycznych, licznych nieadekwatnych badań diagnostycznych, dzięki wczesnej i właściwej rehabilitacji zmniejsza stopień niepełnosprawności dziecka. Do tego, w przypadku przedłużającej się sytuacji braku rozpoznania przyczynowego, należy dodać absencję</p>	Nie zachodzą takie przyczyny

Ekspert	Argumenty za	Argumenty przeciw
	<p>w pracy rodziców, ich narastająca frustrację, powstrzymanie się od realizacji planów prokreacyjnych – wszystko to skutkujące nierzadko rozpadem rodziny ze wszystkimi konsekwencjami psychologicznymi i ekonomicznymi. Obniżenie dzięki aCGH kosztów pośrednich ma nawet większe znaczenie niż obniżenie kosztów bezpośrednich diagnostyki genetycznej u określonych grup pacjentów.</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami światowymi aCGH jest badaniem pierwszego wyboru w diagnostyce postnatalnej od 2010 roku, a w diagnostyce prenatalnej od 2013 roku.</p>	
	<p>Analiza DNA wykonywana metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) jest uznaną, sprawdzoną i rekomendowaną w praktyce metodą diagnostyczną stosowaną w przypadkach określenia podłoża molekularnego wad genetycznie uwarunkowanych w szczególności zaburzeń rozwojowych, w przypadkach idiopatycznej niepełnosprawności intelektualnej ze współistnieniem cech dysmorfii i/lub wad rozwojowych. W porównaniu do dotychczas stosowanych metod aCGH cechuje dużo większa dokładność badania i nieporównywalnie większa wykrywalność defektów genetycznych. aCGH jest metodą z wyboru w szczególności w przypadkach chorób dziedzicznych i wad genetycznie uwarunkowanych powstałych w wyniku rearanżacji w obrębie genomu co skutkuje najczęściej nieprawidłową dawką genu (lub genów). aCGH umożliwia analizę całego genomu podczas jednego badania z rozdzielczością nieosiągalną dotychczas stosowanymi metodami. Dzięki tej metodzie możliwe jest rozwiązywanie wielu dotychczasowych problemów diagnostycznych. Od paru lat aCGH jest z powodzeniem szeroko stosowana na świecie.</p>	Nie dotyczy
	<p>W stosunku do dotychczas stosowanych technologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie efektywności diagnostycznej - skrócenie procesu diagnostycznego - redukcja kosztów diagnostyki - zwiększenie jakości życia pacjentów ze zidentyfikowaną w wyniku badania nieprawidłowością - umożliwienie identyfikacji rodzin ryzyka genetycznego - zwiększenie efektywności poradnictwa genetycznego w rodzinach - umożliwienie rozważenia preimplantacyjnej diagnostyki genetycznej (PGD) w przypadkach rodzinnych aberracji 	<p>Nie mam argumentów na poparcie tej tezy. Technologia ta, w obecnym stanie wiedzy, nie powinna być wg mnie stosowana jako badanie przesiewowe w populacji ogólnej. Nie znam również zastosowań tej techniki w diagnostyce postnatalnej zmian konstytutywnych innych niż wymienione przeze mnie w pytaniu 3.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Znacznie zwiększa się wydajność wykrywania przyczyn różnego typu wad wrodzonych oraz zaburzeń rozwoju człowieka w oparciu o analizę zmiennej liczby kopii fragmentów/regionów genomu (ang. Copy Number Variants\ CNVs) identyfikowanych jako delecje bądź duplikacje zdefiniowanych odcinków/sekwencji DNA. • Skracają się czasy uzyskania precyzyjnego rozpoznania, co przyspiesza wdrożenie właściwego, spersonalizowanego planu leczenia i/lub rehabilitacji / stymulacji rozwoju. • Finalnie koszty diagnostyki obniżają się dzięki możliwości wykonania jednego badania (skrócenie 'odysei diagnostycznej', polegającej na wykonywaniu krok po kroku testów genetycznych z wykorzystaniem wielu czasochłonnych metod analizy). <p>* Kopie CNV stanowią aż 12% ludzkiego genomu i często są identyfikowane jako przyczyna chorób o podłożu genetycznym z większą częstotliwością niż zmiany pojedynczych nukleotydów. W zależności od miejsca ich występowania, w sekwencjach kodujących, regulatorowych lub niekodujących, mogą mieć różny wpływ na fenotyp pacjenta. W oparciu o analizę bioinformatyczną oraz zasoby dostępnych baz danych wnioskuje się o patogenności CNVs lub braku dowodów na udział w patogenezie badanych zaburzeń.</p>	

4.3.6. **Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.**

Tabela 12. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym znaczeniu

Ekspert	Opinia własna eksperta
<p>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) pozwala na identyfikację jednocześnie submikroskopowych niezrównoważeń genomu (mikroaddycji i mikrodelekcji), czyli zmian zbyt małych, aby można je było uwidocznić w mikroskopie.</p> <p>Metoda aCGH zastępuje kilka metod diagnostycznych–genetycznych, o ograniczonym spektrum diagnostycznym które, jako jedyne dostępne, stosowane są dotychczas w Polsce w diagnostyce zespołów cech dysmorficznych/wad wrodzonych/zaburzeń w rozwoju psychoruchowym/umysłowym, zaburzeniach ze spektrum autyzmu.</p> <p>Taka diagnostyka płodów/dzieci/dorosłych z ww. zaburzeniami jest w krajach rozwiniętych niestosowana ze względu na:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ograniczone możliwości diagnostyczne dotychczas stosowanych metod, nawet jeśli zostaną zastosowane kompleksowo (badania aberracji cytogenetyczne- pozwala na ocenę dużych aberracji chromosomowych + badanie MLPA - średnio na pacjenta 3 zestawy, każde obejmujące około 35 miejsc w genomie + celowane badania FISH), czyli analiza obejmuje duże aberracje chromosomowe i około 105 obszarów genomu. 2. Wieloetapowa i często wieloletnia (każde badanie może być zrobione po uzyskaniu wyniku badania poprzedniego). 3. Nieefektywność kosztową: sumaryczne koszty takiej diagnostyki genetycznej znacznie przewyższają koszty badania aCGH. Ponadto ogólne koszty opieki nad pacjentem ponoszone przez NFZ rosną, co wynika z faktu, że w międzyczasie pacjenci poszukując diagnozy realizują w szerokim zakresie diagnostykę pozagenetyczną (liczne hospitalizacje, badania biochemiczne i obrazowe). <p>Zastosowanie aCGH w określonych wskazaniach medycznych umożliwia szybsze postawienie diagnozy, ocenę rokowania oraz wdrożenie optymalnego postępowania medycznego. Dzięki temu prowadzi do znacznego obniżenia całościowych kosztów nad osobą ze schorzeniem uwarunkowanym takimi zmianami, które ponosi system opieki zdrowotnej - zapobiega prowadzeniu długotrwałej, kosztownej i nieskutecznej diagnostyki, zmniejsza liczbę niepotrzebnych hospitalizacji oraz licznych badań (w tym bardzo kosztownych badań obrazowych i metabolicznych), zlecanych pacjentom z chorobami o niewyjaśnionej etiologii.</p> <p>Kosztami policzalnymi które ulegną redukcji są koszty wynajmujące za stresu chorego i rodziny (w tym częstej depresji), koszty zwolnień z pracy rodziców itd.</p>
	<p>We wskazaniach wymienionych w tytule wniosku badanie metodą aCGH we współczesnych rekomendacjach traktowane jest jako diagnostyka pierwszego rzutu pozwalająca w sposób szybki na zastąpienie szeregu kolejnych etapowych badań obliczonych często na losowe jedynie wykrycie przyczyny zaburzeń rozwoju. aCGH pozwala na wykrycie zarówno dużych aberracji chromosomowych jak i zmian submikroskopowych, niewidocznych podczas rutynowego badania kariotypu stosowanego w ramach badań postnatalnych lub inwazyjnych badań prenatalnych. Koszt wieloetapowych badań jest często kilkakrotnie wyższy od badania aCGH, przynoszącego więcej informacji diagnostycznych. Jest to szczególnie ważne podczas badań prenatalnych, gdyż w ciąży nie ma czasu na wieloetapowe, trwające tygodniami badania.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Dane z piśmiennictwa i własne wieloletnie doświadczenie kliniczne nie pozostawiają wątpliwości: aCGH jest metodą pierwszego wyboru u poniżej opisanych grup pacjentów ze względu na skuteczność i szybkość uzyskania wyniku.</p> <p>Należy podkreślić, że zdecydowana większość chorych, u których aCGH wykazuje patogenne zmiany genetyczne, to chorzy z chorobą rzadką. Spośród wszystkich metod diagnostyki genetycznej, dwie są niezbędne i niezastąpione u chorych na choroby rzadkie: aCGH i NGS (sekwencjonowanie nowej generacji). Właśnie te dwie metody nie są refundowane przez NFZ – tym samym polscy chorzy z chorobami rzadkimi (80% chorób rzadkich to choroby genetyczne) są w przeważającej większości pozbawieni dostępu do diagnostyki genetycznej i – tym samym – są dyskryminowani w stosunku do innych pacjentów, nie wymagających tak zaawansowanych metod diagnostyki genetycznej. Wprowadzenie aCGH do Koszyka Świadczeń Gwarantowanych wpisuje się w Plan dla Chorób Rzadkich, aktualnie w trakcie opracowywania.</p> <p>aCGH powinno być badaniem objętym refundacją także w przypadku osób zmarłych, u których byłyby wskazania do przyżyciowego przeprowadzenia takiego badania (sytuacje kliniczne wymienione poniżej w punkcie 3.). W szczególności chodzi o noworodki martwo urodzone oraz dzieci zmarłe przed przeprowadzeniem badań genetycznych (u których zabezpieczono materiał biologiczny na badania genetyczne) lub przed uzyskaniem wyniku badań genetycznych.</p> <p>aCGH powinna wejść w skład badań genetycznych objętych refundacją jako świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK), podobnie jak inne badania genetyczne.</p>
	<p>Częstość występowania wad wrodzonych oraz chorób i zaburzeń genetycznych ujawniających się przed 25 rokiem życia szacuje się na około 80/1000 żywych urodzeń. Choroby genetyczne i wady wrodzone są jedną z głównych przyczyn umieralności noworodków i niemowląt. Stanowią około 70% przyczyn hospitalizacji w 1 roku życia. Zazwyczaj są chorobami przewlekłymi i wymagają leczenia i opieki wielospecjalistycznej przez całe życie. Rozpoznanie choroby/wady genetycznej łączy się często z wysokim ryzykiem ponownego jej wystąpienia w rodzinie. Większość chorób genetycznych jest w obecnym stanie wiedzy nieuleczalna a skutki kliniczne wielu z nich (niepełnosprawność intelektualna i fizyczna) mają istotny wymiar społeczny i ekonomiczny. Poziom diagnostyki</p>

Ekspert	Opinia własna eksperta
	genetycznej, stopień jej zaawansowania i dostępność jak też towarzyszący poziom świadomości społecznej stanowi jeden z wyznaczników krajów wysokorozwiniętych. Niestety w tej dziedzinie nie nadążamy nawet za większością krajów UE gdzie diagnostyka genetyczna oparta jest o państwowe sieci wyspecjalizowanych jednostek. Możliwość finansowania ze środków publicznych a więc i upowszechnienie stosowania metody aCGH w diagnostyce genetycznej byłaby krokiem w wskazanym kierunku.
[REDAKTOWANE]	<p>Technologia aCGH ma bardzo szerokie zastosowania w różnych gałęziach medycyny, w tym genetyki klinicznej, i dotyczy ono bardzo zróżnicowanych grup wiekowych - od okresu prenatalnego poprzez okres noworodkowy i niemowlęcy po populację pediatriczną oraz osoby dorosłe. W związku z powyższym nie potrafię wskazać żadnych przyczyn, dla których badanie CGH do mikromacierzy nie miałyby być finansowane ze środków publicznych w wybranych wskazaniach.</p> <p>Według mnie, przy obecnym stanie wiedzy, jednym z kluczowych argumentów za objęciem tej technologii finansowaniem ze środków publicznych w ramach AOS jest DALSZE zwiększenie jej efektywności i redukcja kosztów poprzez:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Staranną selekcję pacjentów objętych wskazaniami do badania w trakcie pierwszej AOS-owej ich wizyty u lekarza specjalisty genetyki klinicznej 2. Gwarancję odpowiedniej interpretacji wyniku badania i określenie wskazań do badań innych członków rodzin osób chorych w trakcie drugiej wizyty AOS u lekarza specjalisty genetyki klinicznej
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	<p>Kwestię finansowej efektywności wnioskowanej technologii należy odnosić do całościowych kosztów obecnie dostępnej diagnostyki cząstkowej stosowanej kaskadowo, tj. poprzez włączanie kolejnych metod badawczych po wykluczeniu zmian wcześniej zastosowaną/yi metodą/ami, aż do uzyskania efektu diagnostycznego lub wyczerpania dostępnych możliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klasyczne badanie kariotypu z wykorzystaniem prążkowania typu GTG, po wykluczeniu z analizy pacjentów z zespołem Downa, umożliwia wykrycie nieprawidłowości u mniej niż 3% badanych ze wskazań wymienionych w pkt. 3. • Uzupełnienie analizy techniką FISH pozwala na identyfikację patogennych zmian interstycjalnych a bo rearanżacji subtelomerowych, odpowiednio, u dalszych 2,6% oraz 2,4% pacjentów z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawnością intelektualną. • Alternatywne zastosowanie techniki MLPA może pozwolić na wykrycie niektórych submikroskopowych niezrównoważeń w obrębie genomu za pomocą zestawów dedykowanych konkretnym zmianom, w tym także m krodeleji lub mikroduplikacji. • Metoda porównawczej hybrydyzacji do mikromacierzy (aCGH) umożliwia diagnozowanie niezrównoważeń w całym genomie, w tym w/w m krodeleji lub mikroduplikacji, w jednym etapie badawczym. • Większość obecnie używanych platform mikromacierzowych ma najniższy próg rozdzielczości na poziomie ~400 kp (400 x 1000 par) zasad, co oznacza ponad 10-krotnie wyższą rozdzielczość w porównaniu z kariotypem analizowanym przy pomocy mikroskopu optycznego po barwieniu chromosomów metodą GTG. • Zastosowanie aCGH jako metody „pierwszego wyboru / rzędu” w populacji pacjentów z niewyjaśnioną przyczyną opóźnienia rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń ze spektrum autyzmu lub(i) mnogich (wrodzonych) wad rozwojowych pozwala na wykrycie niezrównoważenia genomu u 12,2% badanych (Miller D.T. et al., Am J Hum Genet 2010; na podstawie metaanalizy danych opublikowanych przez 33 ośrodki), tj. o około 10% więcej niż klasyczne badanie cytogenetyczne (kariotyp). Ma to istotne znaczenie dla poradnictwa genetycznego. <p>Zestawienie piśmiennictwa w zakresie efektywności metody aCGH stosowanej jako badanie pierwszego rzutu we wskazaniach przedstawionych w pkt. 3 znajduje się w pkt. 7 i 8.</p>

Tabela 13. Opinia własna eksperta w kwestii czy rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w części: M. Badania genetyczne, lp. 915; „Badania metodami biologii molekularnej” obejmuje w chwili obecnej metodę aCGH.

Ekspert	Opinia własna eksperta
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	<p>Metoda aCGH pozwala na analizę około 180 000 do 250 000 obszarów genomu (w zależności od rozdzielczości zastosowanej mikromacierzy), prowadząc do identyfikacji wszystkich niezrównoważonych zmian w genomie –delekcji i addycji- zarówno dużych niezrównoważonych aberracji chromosomowych jak i m kro-niezrównoważeń genomu (zmian submikroskopowych).</p> <p>Metoda ta obecnie nie znajduje się w Koszyku Świadczeń Gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie wprowadzenia metody aCGH, jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce chorób uwarunkowanych niezrównoważeniami genomu w aspekcie klinicznym:</p> <p>Niezrównoważenia genomu (addycje i delekcje) są jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń u człowieka takich jak: zaburzenia rozwoju i zachowania, niepełnosprawność intelektualna, zespoły cech dymorficznych, zespoły wad wrodzonych, liczne schorzenia neurologiczne, autyzm i zaburzenia ze spektrum autyzmu, padaczka o nieznanym podłożu, a w diagnostyce prenatalnej - nieprawidłowości rozwoju płodu (wady anatomiczne, obrzęk płodu, zaburzenia wzrastania).</p> <p>Wprowadzenie we wczesnych latach XXI wieku metod analizy całogenomowej (aCGH i NGS) spowodowało rewolucję w wiedzy o zespołach genetycznie uwarunkowanych u człowieka. W pierwszym atlasie zespołów genetycznych człowieka opublikowanym w 1966r (Mendelian</p>

Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>Inheritance in Men), autorstwa Victora McKusicka opisanych zostało 1480 zespołów genetycznych, podczas gdy w 2017r w katalogach on-line opisanych było około 8 000 takich zespołów (od częstych do rzadkich i opisywanych jedynie u pojedynczych ludzi na świecie).</p> <p>Zastosowanie metody aCGH znacznie zwiększa (o około 20%-30%, w zależności od rozpoznania klinicznego) rozpoznawalność niezrównoważeń genomu, w porównaniu do klasycznej metody analizy chromosomowej. Jeśli oceniać znaczenie tej metody dla diagnostyki pacjentów, u których zaburzenia kliniczne są uwarunkowane niezrównoważeniami genomu, to w 80% takich przypadków jedynie zastosowanie aCGH pozwala na identyfikację genetycznej przyczyny zaburzeń klinicznych.</p> <p>W tych schorzeniach stosowana jest dotychczas w Polsce diagnostyka kompleksowa, łącząca kilka/kilkanaście różnych technik badań genetycznych (badanie cytogenetyczne, czyli analiza kariotypu, badanie MLPA z wykorzystaniem różnych paneli pozwalających na identyfikację wybranych niezrównoważeń genomu oraz badanie FISH z wykorzystaniem sond zarówno malujących, jak i centromerowych czy specyficznych). Analiza taka pozwala na identyfikację jedynie dużych aberracji chromosomowych i około 105 submikroskopowych obszarów genomu, a proces diagnostyki genetycznej trwa około 4 lat.</p> <p>Szczególne znaczenie ma badanie aCGH w diagnostyce generycznej u płodów ze stwierdzonymi w badaniu USG wadami wrodzonymi, zaburzeniem wzrastania i obrzękiem. Potencjał diagnostyczny tej metody jest wyższy niż klasycznego badania cytogenetycznego w zakresie podobnym jak w diagnostyce postnatalnej, a czas oczekiwania na wynik jest znacznie skrócony (średnio do jednego tygodnia).</p> <p>Należy, równocześnie podkreślić społeczny, pro-natalny, wymiar genetycznej diagnostyki prenatalnej, gdyż stwierdzenie braku patogennych zmian genetycznych u płodu, nawet obciążonego wadami wrodzonymi, najczęściej jest argumentem skłaniającym rodziców do utrzymania ciąży i rozpoczęcia terapii płodu (czasem śródmacicznej, a czasem bezpośrednio po urodzeniu, w zależności od istniejących metod leczenia).</p> <p>Znaczenie metody aCGH w diagnostyce zespołów warunkowych niezrównoważeniami genomu jest dobrze udokumentowane w licznych publikacjach i w większości krajów rozwiniętych jest stosowana, jako metoda pierwszego rzutu ze względu na efektywność kliniczną.</p> <p>Uzasadnienie wprowadzenia metody aCGH jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce chorób uwarunkowanych niezrównoważeniami genomu w aspekcie ekonomicznym:</p> <p>W analizie znaczenia ekonomicznego wprowadzenia badania aCGH jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce schorzeń człowieka, spowodowanych niezrównoważeniami genomu należy brać pod uwagę:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cenę metody, jej efektywność diagnostyczną i czas oczekiwania na wyniki badań przez pacjentów z zespołami warunkowymi niezrównoważeniami genomu. Cena obecnie finansowanej kompleksowej diagnostyki genetycznej u pacjentów z (z pominięciem kosztów prowadzonego równoległe procesu diagnostycznego klinicznego) wynosi około 2500 do 4000zł, a czas oczekiwania na ostateczne wyniki wynosi około 4 lat (wynika ze sposobu płatności za badania genetyczne przez NFZ). 2. Koszty uporczywej, a nieskutecznej diagnostyki klinicznej, niecelowanego leczenia i rehabilitacji, wynikających z braku możliwości postawienia rozpoznania, spowodowanymi brakiem dostępności w polskim systemie opieki zdrowotnej (NFZ) do nowoczesnych, przełomowych metod diagnostyki genetycznej, prowadzących do postawienia rozpoznania - określonym czasie - u większości pacjentów z określonymi schorzeniami (np. uwarunkowanymi niezrównoważeniami genomu). Omówione powyżej (w skrócie) nieskuteczne, a wysoce kosztowne postępowanie kliniczne jest prowadzone podczas hospitalizacji (najczęściej pacjenci poszukując rozpoznania „krążą” po całej Polsce i badania są wielokrotnie powtarzane) i podczas konsultacji medycznych, a diagnostyka jest realizowana poprzez wykonywanie różnych badań dodatkowych np. laboratoryjnych i obrazowych (często nieuzasadnionych klinicznie). Wszystkie te usługi są często wykonywane w placówkach prywatnych (prowadzących działalność niekontrolowaną pod względem jakości usług). Takie konsultacje/badania i badania są prowadzone czasem na koszt NFZ, a często na koszt własny pacjenta lub na koszt Fundacji/Grup Wsparcia. 3. Uzasadnienie wprowadzenia metody aCGH, jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce chorób uwarunkowanych niezrównoważeniami genomu w aspekcie społecznym: <p>Koszty społeczne braku rozpoznania i etiologii schorzenia u pacjenta wynikają z:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. absencji w pracy rodziców/opiekunów pacjentów podczas kolejnych poszukiwań rozpoznania i terapii, b. pogłębiającej się depresji i schorzeń psycho-somatycznych, związanych z depresją rodziców/opiekunów/pacjentów, spowodowanej brakiem wiedzy o przyczynach schorzenia, rokowaniu i perspektywach leczenia/opieki na osobą niepełnosprawną.

Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>c. utraty zaufania do „evidence based medicine”, do ekspertów z zakresu medycyny oraz do systemu opieki zdrowotnej w Polsce, co skłania rodziców/opiekunów pacjentów do korzystania z pomocy wróżek, cudotwórców oraz do holistycznej negacji tzw. medycyny oficjalnej co sprzyja ruchom takim jak np. antyszczepionkowe,</p> <p>Konsekwencją braku finansowania nowoczesnych metod badań genetycznych, a w związku z tym braku oferty diagnostyki genetycznej dla pacjentów, gwarantowanej przez system państwowej opieki zdrowotnej, jest bezpośrednią przyczyną gwałtownie rozwijającej się w Polsce oferty prywatnych badań genetycznych, realizowanych przez placówki niepodlegające żadnej kontroli pod względem jakości usług. Placówki te często realizują badania genetyczne w laboratoriach zagranicznych, co skutkuje, między innymi negatywnymi konsekwencjami, nienadzorowanym „eksportem” DNA Polaków zagranicę (vide raport NIK-u z 2018r).</p> <p>Jest to sytuacja, której nie poprawią żadne przepisy i próby kontroli zewnętrznej, a zmienić może jedynie zapewnienie pacjentom dostępności do nowoczesnej diagnostyki genetycznej w ramach nadzorowanej, państwowej służby zdrowia.</p> <p>Potwierdzenie tezy o efektywności ekonomicznej wprowadzenia metody aCGH jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce schorzeń uwarunkowanych mikro-nieźrównoważeniami genomu można znaleźć w cytowanych poniżej dwóch publikacjach, opracowanych przez ekonomistów i genetyków klinicznych: Sagoo GS1, Mohammed S, Barton G, Norbury G, Ahn JW, Oglivie CM, Kroese M. Appl Health Econ Health Policy, 2015, 13(4):421-32. Cost Effectiveness of Using Array-CGH for Diagnosing Learning Disability; Doi: 10.1007/s40258-015-0172-7,</p> <p>Stephen C Robson, Lyn S Chitty, Stephen Morris, Talitha Verhoef, Gareth Ambler, Diana G Wellesley, Ruth Graham, Claire Leader, Jane Fisher and John A Crolla, EFFICACY AND MECHANISM EVALUATION, 2017, 4, (1), Evaluation of Array Comparative genomic Hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genomic hybridization.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Badanie metodą aCGH nie wchodzi w zakres badań metodami biologii molekularnej ujętych w w/wym. rozporządzeniu.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>aCGH jest, precyzyjną, szybką, sprawdzoną w praktyce laboratoryjnej metodą cytogenetyki molekularnej umożliwiającą całogenomową diagnostykę chorób genetycznie uwarunkowanych. Uważam, że możliwość upowszechnienia stosowania tej metody poprzez wprowadzenie jej na listę świadczeń finansowanych ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyczyni się do podniesienia jakości (tu wykrywalności defektów genetycznych) co usprawni zarówno proces diagnostyczny jak też dostarczy lekarzowi precyzyjnych danych w procesie poradnictwa genetycznego. Upowszechnienie stosowania aCGH stanowi ponadto krok w unowocześnieniu warsztatu analizy genetycznej co jest wyzwaniem dla wielu laboratoriów genetycznych w Polsce.</p> <p>Upowszechnienie stosowania metody aCGH skutkować będzie ponadto obniżeniem kosztów diagnostyki genetycznej i zwiększeniem puli badań wykonywanych bezpośrednio w kraju.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Żaden z punktów 913-916 w części M. Badania Genetyczne tego Rozporządzenia nie zawiera badania aCGH.</p> <p>Uważam, że wprowadzenie techniki aCGH do świadczenia AOS jest jak najbardziej uzasadnione i konieczne, a lekarze specjaliści genetyki klinicznej uczestniczący wówczas w kwalifikacji do badania i odpowiedniej interpretacji jego wyniku przyczyniają się do racjonalizacji jego zastosowania.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>W obecnym brzmieniu ww. Rozporządzenia Ministra Zdrowia metoda aCGH nie jest uwzględniona w wykazie badań genetycznych (część M), ani w poz. 915 (jw.), ani w poz. 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”</p>

4.3.7. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce









Tabela 14. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce

Ekspert	Procedury / metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce
<p>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Brak metody o porównywalnym zakresie diagnostycznym.</p> <p>W tych schorzeniach stosowana jest dotychczas diagnostyka kompleksowa, łącząca kilka/kilkanaście różnych technik badań genetycznych. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniach podanych w punkcie 1 są obejmują: badanie cytogenetyczne (analiza kariotypu), badanie MLPA z wykorzystaniem różnych paneli oceniających mikroaberracje (duplikacje, delecje) różnych regionów chromosomów ew. genów, badanie FISH z wykorzystaniem sond zarówno malujących, jak i centromerowych czy specyficznych.</p> <p>Podsumowując, przy dotychczas stosowanym w Polsce podejściu, jak opisałam w pkt. 3 oraz 5, cena diagnostyki kompleksowej (wyłącznie badań genetycznych z pominięciem kosztów prowadzonego równoległe procesu diagnostycznego klinicznego) wynosi około 2500 do 4000zł i trwa około 4 lat.</p>

Ekspert	Procedury / metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce
	<p>Analiza taka obejmuje duże aberracje chromosomowe i około 105 submikroskopowych obszarów genomu.</p> <p>Cena aCGH wynosi 1900zł i czas oczekiwania na wynik jest od 2dni (przypadki diagnozowane na cito) do trzech tygodni. Analiza taka obejmuje około 180 000 do 250 000 obszarów genomu (w zależności od zastosowanej m kromacierzy), prowadząc do identyfikacji wszystkich nierównoważonych zmian w genomie (zarówno subm kroskopowych, jak i dużych nierównoważonych aberracji chromosomowych).</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Obecnie w Polsce stosuje się we wskazaniach wymienionych we wniosku rutynowe badania kariotypu, z uwzględnieniem barwień prążkowych o wyższej rozdzielczości oraz zależnie od doświadczenia kierującego na badania genetyka klinicznego w ramach postępowania różnicującego wykorzystuje się również techniki cytogenetyki molekularnej z możliwością zastosowania sond celowanych na konkretne regiony krytyczne lub różnego typu techniki „malowania” chromosomów. Wnioskowanie o wyborze sond może być jednak trudne i wymagające kontynuacji badań.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Aktualnie w w/wym sytuacjach klinicznych stosowanych jest kilka metod diagnostyki genetycznej objętych refundacją przez NFZ. Są to:</p> <p>a) Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą m kroskopową chromosomów)</p> <p>b) Cytogenetyczne badania molekularne (obejmujące FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)</p> <p>c) Badania wybranymi metodami biologii molekularnej (QF-PCR; MLPA)</p> <p>Poza nielicznymi określonymi sytuacjami (kiedy przyczyną choroby jest aberracja liczby chromosomów lub duża aberracja chromosomowa i wystarcza diagnostyka genetyczna oparta na ocenie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej), diagnostyka genetyczna u wymienionych w punkcie 3 grup chorych wymaga stosowania kombinacji wszystkich wymienionych wyżej metod, co przedłuża proces dochodzenia do rozpoznania przyczynowego do nawet 1-3 lat i generuje znaczne bezpośrednie i pośrednie koszty (patrz punkt 1.). Jednak dla większości pacjentów z wymienionych w punkcie 3. grup nawet takie połączenie wielu metod objętych aktualnie refundacją nie pozwala na wykrycie zmiany typu CNVs będącą przyczyną choroby ze względu na ograniczenia tych metod.</p> <p>Przyjmuje się, że u chorych, u których występuje chromosomowa etiologia obserwowanej patologii, na jedną zmianę genetyczną możliwą do wykrycia metodami cytogenetyki klasycznej, przypada 5 zmian typu CNVs, z których ogromna większość może zostać wykryta tylko aCGH.</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>Analiza kariotypu (metoda prążkowa), hybrydyzacja in situ (FISH), MLPA (zależna od legacji multipleksowa amplifikacja sond), OF-PCR - ilościowa, fluorescencyjna amplifikacja</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>We wskazaniach podanych powyżej stosuje się techniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieselektywne lecz o niewielkiej skuteczności diagnostycznej (co najwyżej do 3-5%): kariotyp - selektywne (nakierowane jedynie na konkretne zespoły genetycznie uwarunkowane, a zatem wymagające uprzedniego ich podejrzenia): MLPA, FISH - molekularne: selektywne (Sanger) lub nieselektywne (NGS), ale z definicji niesłużące wykrywaniu aberracji chromosomowych - obserwacja rozwoju p-r i fizycznego dziecka do wieku około 3-5 lat i dopiero wtedy decyzja o zasadności zastosowania techniki chromosomowej, co jest niekorzystne z punktu opieki nad dzieckiem i poprawy jego jakości życia
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Żadna z metod stosowanych przed wprowadzeniem technologii aCGH nie ma tak szerokiego zakresu diagnostycznego.</p> <p>We wskazaniach wymienionych w pkt. 3 stosuje się obecnie następujące metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasyczne badanie cytogenetyczne (kariotyp, prążkowanie GTG) - Molekularne badania cytogenetyczne takie jak: <ul style="list-style-type: none"> • Technika FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) z wykorzystaniem odpowiednich sond do identyfikacji delecji lub amplifikacji fragmentów wewnątrz-chromosomowych lub subtelomerowych, • Metoda MLPA (multipleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji) z wykorzystaniem komercyjnych zestawów (kilkudziesięciu) przygotowanych pod kątem określonych potrzeb klinicznych (m.in. zespołów mikrodelecji/mikroduplicacji odpowiednio pogrupowanych, mikrodelecji/ mikroduplicacji subtelomerowych itp.). • [QF-PCR (ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy fluorescencyjnej) - głównie jako szybka metoda identyfikacji najczęstszych aneuploidii w materiale płodowym] <p>Należy w nich uwzględnić koszty kolejnych badań (wielokrotność kwot rzędu 400 - 700 zł; w niektórych przypadkach koszt pojedynczego badania MLPA sięga powyżej 1000 zł, z uwagi na bardzo rzadkie występowanie danej zmiany i konieczność zakupu całego zestawu, który nie zostanie wykorzystany w okresie przydatności).</p> <p>Należy także brać pod uwagę trudne do oszacowania koszty wielokrotnych przyjazdów dziecka i rodziców na kolejne wizyty (absencja w pracy, podróz).</p>

4.3.8. Metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją

Tabela 15. Procedura/metoda która zostanie najprawdopodobniej zastąpiona

Ekspert	Procedura / metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją
<p>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>U pacjentów ze wskazaniami podanymi w punkcie 1 badanie aCGH zastąpi nieefektywną diagnostycznie, czasowo i kosztowo diagnostykę kompleksową: cytogenetyka + co najmniej 3 zestawy MLPA + FISH.</p> <p>Porównanie kosztów i czasu realizacji badań genetycznych klasycznych i aCGH w diagnostyce zespołów wad wrodzonych i niepełnosprawności intelektualnej:</p> <p>1. Metody klasyczne: cytogenetyka (cena około 450zł) + co najmniej 3 panele MLPA P245 (cena waha się od 700-1000zł każdy) + FISH wg wskazań (500zł każde badanie). zakres diagnostyki: ocena dużych aberracji chromosomowych i niezrównoważonych m kroreanżacji wybranych regionów genomu (w pojedynczym panelu MLPA do 30/40 regionów), sumaryczna cena: 2500zł do 4000 zł, czas trwania diagnostyki: diagnostyka przy obecnym finansowaniu badań genetycznych przez NFZ (około 1000zł za badanie rocznie) musi być dzielona na 3-4 lat.</p> <p>2. aCGH : zakres diagnostyki: ocena dużych aberracji chromosomowych i niezrównoważonych m kroreanżacji w całym genomie (około 180 000 lub 240 000 regionów, w zależności od rozdzielczości mikromacierzy), sumaryczna cena 1900zł, czas trwania diagnostyki: 2dni, przy wskazaniach na „cito” lub do 3tygodni w trybie rutynowym</p>
 	<p>aCGH w istotny sposób wypiera badania kariotypu przy pomocy technik cytogenetyki klasycznej, które uznaje się w wymienionych wskazaniach za mało precyzyjne (dotyczyć może to nawet ponad 50% przypadków wskazań do badań kariotypu). Część wyników badań uzyskanych przy pomocy aCGH wymaga weryfikacji przy pomocy techn k cytogenetyki molekularnej (głównie FISH), ale są to już wtedy badania celowane pozwalające na oszczędność czasu (szczególnie ważne w ramach badań prenatalnych) oraz środków finansowych.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>aCGH zastąpi w większości przypadków badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej, które jest obecnie jednym z podstawowych i najszerzej stosowanych badań w diagnostyce genetycznej. Badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej będzie nadal stosowane u dwóch grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - par z niepowodzeniami prokreacji - u dzieci z fenotypem wskazującym na określony zespół aberracji chromosomowej, np. z. Downa, Edwardsa, Patau, Klinefeltera, czy Turnera. <p>Badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej będzie również stosowane jako badanie uzupełniające w niektórych przypadkach nieprawidłowych wyników aCGH.</p> <p>We wszystkich pozostałych przypadkach, kiedy obecnie wykonuje się badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej, zostanie ono zastąpione przez aCGH.</p> <p>aCGH zastąpi również znaczną część badań metodą MLPA, poza przypadkami gdy MLPA jest stosowane w sposób celowany dla wykrycia lub wykluczenia zmian typu CNVs w obrębie określonych genów, np. MLPA w dystrofii mięśniowej Duchenne'a i Beckera.</p> <p>aCGH zastąpi również część badań metodą FISH.</p> <p>Tym samym aCGH nie będzie jeszcze jednym badaniem stosowanym u określonych grup pacjentów, zwiększającym liczbę badań genetycznych przypadających na jednego pacjenta, ale w przeważającym odsetku przypadków zastąpi w/wym badania.</p>
  	<p>Genetyczne laboratorium diagnostyczne musi operować różnymi metodami analizy. Jak się wydaje analiza kariotypu prowadzona z wykorzystaniem nowoczesnej aparatury pozostanie standardem, któremu będą towarzyszyć metody analizy genomu takie jak aCGH czy sekwencjonowanie DNA następnej generacji (NGS). Metody takie cytogenetyki molekularnej takie jak jak FISH, MLPA czy QF-PCR, które identyfikują ściśle określone jednostkowe zmiany genetyczne będą konsekwentnie zastępowane przez analizy całogenomowe. Pamiętajć jednak należy, że wybór metody diagnostycznej uzależniony jest w dużym stopniu od rozpoznania klinicznego oraz, że w wielu przypadkach wynik analizy powinien być potwierdzony z zastosowaniem innej metody diagnostycznej.</p>
  	<p>Technika aCGH w rzeczywistej praktyce:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zastąpi/zastępuje niemal całkowicie badanie kariotypu, poza nielicznymi przypadkami aberracji zrównoważonych - zastąpi/zastępuje niemal całkowicie badanie FISH, poza weryfikacją nielicznych przypadków złożonych i nietypowych aberracji chromosomowych, których podstawową metodą rozpoznania i tak będzie/jest aCGH - w dużej części przypadków zastąpi/zastępuje technikę MLPA, chyba że zaistnieje silne podejrzenie znanego zespołu aberracji chromosomowej submikroskopowej, np. DiGeorge'a, Williama

Ekspert	Procedura / metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	Zastosowanie aCGH jako metody „pierwszego wyboru” pozwoli zastąpić metody stosowane dotychczas a tym samym obniżyć liczbę klasycznych badań cytogenetycznych.

4.3.9. Najtańsza metoda diagnostyczna stosowana w Polsce

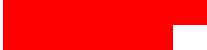



Tabela 16. Najtańsza metoda/procedura stosowana w Polsce





Ekspert	Najtańsza procedura / metoda diagnostyczna stosowana w Polsce
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Brak
[REDACTED]	Nie istnieje procedura tańsza pozwalająca w sposób równie efektywny na diagnostykę zmian w całym genomie odpowiadających za cechy fenotypu określone we wniosku.
Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	Nie ma technologii objętej Koszykiem Świadczeń Gwarantowanych, która byłoby chociaż w części zbliżona skutecznością diagnostyczną do aCGH. Biorąc pod uwagę zakres badania genomu oraz skuteczność diagnostyczną, aCGH jest zdecydowanie najtańszą metodą. Ponadto wszystkie metody badań genetycznych razem wzięte objęte Koszykiem Świadczeń Gwarantowanych, nie są w stanie zastąpić aCGH, ponieważ mają małą rozdzielczość (badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej) lub badają tylko określony fragment genomu (MLPA, FISH). aCGH bada wszystkie chromosomy z bardzo dużą rozdzielczością.
[REDACTED]	Obecnie w większości laboratoriów wciąż stosuje się klasyczną ocenę kariotypu jako najtańszy, podstawowy test diagnostyczny. Biorąc jednak pod uwagę niską czułość badania, zastosowanie tej metody uniemożliwia na postawienie rozpoznania diagnostycznego u ponad 95% pacjentów z wymienionymi wcześniej wskazaniami. W konsekwencji pacjent kierowany będzie na inne badania celowane, typu FISH czy różne zestawy sond MLPA. Całkowity koszt badań w wielu przypadkach przekracza cenę badania aCGH, które podczas jednego testu wykrywa wszystkie te nieprawidłowości. Należy również pamiętać o wydłużeniu czasu postawienia diagnozy niekiedy na okres kilku lat, oraz konieczności wielu wizyt w poradni genetycznej.
[REDACTED]	Nie jest to jednoznacznie możliwe do określenia ze względu na selektywność jednych (MLPA, FISH), albo niedostateczną rozdzielczość innych (kariotyp) technik. Najtańsze badania spośród wymienionych to kariotyp (około 500zł) oraz MLPA (około 500-600zł).
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	Nie znam tańszej technologii umożliwiającej na szybkie i jednoczesowe „skanowanie” całego genomu w celu identyfikacji obecności patogennych zmian pod postacią CNV.

4.3.10. Metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce

Tabela 17. Procedura/metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce




Ekspert	Procedura / metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	M kromacierz aCGH. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobiecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniakow N, Obersztyn E, Bocian E. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. Dev Period Med. 2014 Jul-Sep;18(3):307-17.


Ekspert	Procedura / metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce
	<p>Szczałuba K, Nowakowska B, Sobecka K, Smyk M, Castaneda J, Kłapecki J, Kutkowska-Kaźmierczak A, Śmigiel R, Bocian E, Radkowski M, Demkow U. Application of Array Comparative Genomic Hybridization in Newborns with Multiple Congenital Anomalies. <i>Adv Exp Med Biol.</i> 2016;912:1-9.</p> <p>SZCZAŁUBA K., OBERSZTYN E., MAZURCZAK T. Zastosowanie nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej w diagnostyce wrodzonych wad rozwojowych <i>Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia</i>, tom 3, zeszyt 2, 108-116, 2010</p> <p>McGown, Paul R., "Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH): A Diagnostic Test for the Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities with Emphasis on Patients with Abnormal Ultrasounds" (2013). School of Physician Assistant Studies. Paper 454</p> <p>Melanie Manning, MD, MS, FACMG and Louanne Hudgins, MD, FACMG, for the Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. <i>Genet Med.</i> 2010 Nov; 12(11): 742–745.</p>
 	aCGH jest procedurą najskuteczniejszą i pozwalającą na uzyskanie znacznie szerszych wniosków diagnostycznych w ramach finansowania kompleksowej diagnostyki genetycznej. Z ekonomicznego punktu widzenia powinna być to zatem technologia preferowana. W określonych przypadkach zaburzeń rozwoju stosuje się obecnie techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS) będące przedmiotem odrębnego wniosku.
Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	<p>Nie ma technologii objętej Koszykiem Świadczeń Gwarantowanych, która byłoby chociaż w części zbliżona skutecznością diagnostyczną do aCGH.</p> <p>Badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej wykrywa aberracje chromosomowe liczbowe oraz duże aberracje struktury chromosomów wielkości ponad 4 Mb (w zależności od wzoru prążkowego fragmentów chromosomów objętych aberracją, w praktyce często wykrywalne w sposób pewny są aberracje większe, niekiedy znacznie). Ponadto taka ocena kariotypu może być myląca, np. delecja i duplikacja zbliżonych wielkością fragmentów chromosomów może być uznana za translokację zrównoważoną.</p> <p>FISH z zastosowaniem sond malujących ma małą rozdzielczość, z zastosowaniem sond specyficznych stosunkowo dużą, jednak badanie takie jest celowane i jest obecnie często zastępowane przez MLPA.</p> <p>MLPA jest dobrym badaniem w przypadku, gdy dana choroba genetyczna jest spowodowana dużymi mutacjami, polegającymi na delecji lub duplikacji danego genu lub jego części (np. w dystrofii mięśniowej Duchenne'a i Beckera) lub gdy fenotyp wskazuje na np. określoną mikrodelecję (np. 22q11.2). Jednak w przypadku niespecyficznego fenotypu MLPA posiada poważne ograniczenia, ponieważ w jednym badaniu można zbadać najwyżej 40 znanych mikrodelecji/mikroduplikacji.</p>
 	<p>Diagnostyka genetyczna z zastosowaniem aCGH umożliwia identyfikację zmian w DNA o wielkości poniżej 3Mbp co sprowadza się do identyfikacji zmian na poziomie genu a nawet jego fragmentu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku identyfikacji wspomnianych zmian o charakterze submikroskopowym, zmian w olbrzymim stopniu odpowiedzialnych za mnogie wady rozwojowe czy niepełnosprawności intelektualnej.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, Rack K, Hastings R. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2019 Jan;27(1):1- 16. doi: 10.1038/s41431-018-0244-x. Epub 2018 Oct 1. Review. 2. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. South ST1, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. <i>Genet Med.</i> 2013 Nov;15(11):901-9. doi: 10.1038/gim.2013.129. Epub 2013 Sep 26. 3. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Battaglia AI, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, Filippi T, Carey JC. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2013 Nov;17(6):589-99. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010. Epub 2013 May 24. 4. Chromosomal microarray testing influences medical management. Coulter ME1, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, Sobeih MM, Irons M. <i>Genet Med.</i> 2011 Sep;13(9):770-6. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821dd54a. 5. The usefulness of array comparative genome hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik BI, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczałuba K, Castaneda J, Własienko P, Bezniakow N, Obersztyń E, Bocian E. <i>Dev Period Med.</i> 2014 Jul-Sep;18(3):307- 17. 6. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Battaglia AI, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, Filippi T, Carey JC. <i>Eur J Paediatr Neurol.</i> 2013 Nov;17(6):589-99. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010. Epub 2013 May 24. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Miller DT1, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. <i>Am J Hum Genet.</i> 2010 May 14;86(5):749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.


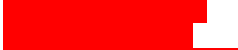

Ekspert	Procedura / metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce
	7. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. Lee JS#1, Hwang H#2, Kim SY3, Kim KJ3, Choi JS4, Woo MJ4, Choi YM4,5, Jun JK4,5, Lim BC3,6, Chae JH3,4. Ann Lab Med. 2018 Sep;38(5):473-480. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.473.
   	W odniesieniu do aberracji chromosomowych nie jest to jednoznacznie możliwe do określenia ze względu na selektywność jednych (MLPA, FISH), albo niedostateczną rozdzielczość innych (kariotyp) techn. W złożonej populacji dzieci z wrodzonymi wadami rozwojowymi z lub bez towarzyszącej niepełnosprawności intelektualnej (podpunkty 1,2 i 6 w pytaniu nr 3) zidentyfikowaliśmy z pomocą techn. k MLPA aberracje chromosomowe w 10-15% przypadków, a przy wykorzystaniu aCGH w 60% przypadków [Szczaluba, 2016]. Należy jednak sądzić, że, gdyby możliwe było zastosowanie techniki aCGH u wszystkich badanych dzieci, efektywność tej techniki byłaby jeszcze wyższa. Technika ta całkowicie zastępuje techn. kę MLPA i jest techn. ką nieselektywną, a w porównaniu z badaniem kariotypu, niezależną od „oka ludzkiego” i o znacznie wyższej rozdzielczości. W innych populacjach pediatrycznych z zaburzeniami neurorozwojowymi (punkty 3-5) skuteczność badania kariotypu wynosi do 3-5% w populacji dzieci z autyzmem [Schaefer, 2013], do 7% w populacji dziecięcej z niepełnosprawnością intelektualną [liczne prace, w tym Sadek, 2018] oraz jest nieznaną w populacji dzieci z padaczką, jednak prawdopodobnie nie wyższą niż kilka procent.
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chrzanowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	M kromacierz aCGH - poniżej pozycje polskiego piśmiennictwa dotyczące diagnostyki postnatalnej wskazujące na efektywność zastosowania wnioskowanej metody w praktyce klinicznej: • Bartnik M, Wiśniewiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobiecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniańkow N, Obersztyn E, Bocian E. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. De i/ Period Med 2014 Jul-Sep;18(3):307-17. • Szczaluba K, Nowakowska B, Sobiecka K, Smyk M, Castañeda J, Kłapecki J, Kutkowska-Kaźmierczak A, Śmigiel R, Bocian E, Radkowski M, Demkow U. Application of Array Comparative Genomic Hybridization in Newborns with Multiple Congenital Anomalies. Adv Exp Med Biol 2016;912:1-9.

4.3.11. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce

Tabela 18. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych klinicznych uznawanych w Polsce

Ekspert	Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	M kromacierz aCGH. Bartnik M, Wiśniewiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobiecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniańkow N, Obersztyn E, Bocian E. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. Dev Period Med. 2014 Jul-Sep;18(3):307-17. Szczaluba K, Nowakowska B, Sobiecka K, Smyk M, Castañeda J, Kłapecki J, Kutkowska-Kaźmierczak A, Śmigiel R, Bocian E, Radkowski M, Demkow U. Application of Array Comparative Genomic Hybridization in Newborns with Multiple Congenital Anomalies. Adv Exp Med Biol. 2016;912:1-9. SZCZAŁUBA K., OBERSZTYN E., MAZURCZAK T. Zastosowanie nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej w diagnostyce wrodzonych wad rozwojowych Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 3, zeszyt 2, 108-116, 2010 McGown, Paul R., "Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH): A Diagnostic Test for the Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities with Emphasis on Patients with Abnormal Ultrasounds" (2013). School of Physician Assistant Studies. Paper 454 Melanie Manning, MD, MS, FACMG and Louanne Hudgins, MD, FACMG, for the Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med. 2010 Nov; 12(11): 742–745.
  	aCGH jest procedurą najskuteczniejszą i pozwalającą na uzyskanie znacznie szerszych wniosków diagnostycznych w ramach finansowania kompleksowej diagnostyki genetycznej. Z ekonomicznego punktu widzenia powinna być to zatem technologia preferowana. W określonych przypadkach zaburzeń rozwoju stosuje się obecnie techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS) będące przedmiotem odrębnego wniosku.
Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej	aCGH nie jest do tej pory metodą diagnostyki genetycznej objętą Koszykiem Świadczeń Gwarantowanych, jednak jest metodą rekomendowaną ze względu na skuteczność diagnostyczną. Poniżej przedstawiono przykładowe dane z piśmiennictwa wskazujące na skuteczność aCGH w diagnostyce prenatalnej i postnatalnej. Etiologia chorób, w których w diagnostyce genetycznej wysoką skuteczność ma aCGH, jest złożona i może być różna w indywidualnych przypadkach. W blisko połowie przypadków etiologia pozostaje do tej pory nie ustalona, a tam, gdzie jest znana przyczyną mogą być czynniki niegenetyczne (np. czynniki

Ekspert	Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce
	<p>infekcyjne), jednak w większości przypadków o ustalonej etiologii stwierdza się udział czynników genetycznych (klasyczne aberracje chromosomowe; submikroskopowe zmiany typu CNVs; mutacje pojedynczych genów; uwarunkowania genetyczno-środowiskowe tj. wiele wariantów patogennych i polimorficznych licznych genów z udziałem czynników epigenetycznych; mozaikowość genetyczna). O tej heterogenności genetycznej należy pamiętać oceniając skuteczność aCGH – wykrycie patogenicznej zmiany genetycznej u 10-20% (i więcej, w zależności od fenotypu) badanych jest bardzo wysoką skutecznością (u tych samych pacjentów badanie kariotypu metodami cytogenetyki klasycznej wykaże zmianę genetyczną tylko u średnio ok. 3%).</p> <p>Rekomendacje aCGH ogólne (przykłady, w tym badania u polskich pacjentów):</p> <p>Miller DT et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. <i>Am J Hum Genet</i> 86, 749-64, 2010.</p> <p>Battaglia A et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. <i>Eur J Paediatr Neurol</i>. 17(6):589-99, 2013.</p> <p>Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniakow N, Obersztyn E, Bocian E. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. <i>Dev Period Med</i>. 18(3):307-17, 2014.</p> <p>Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. <i>Fertil Steril</i>. 109(2):201-212, 2018.</p> <p>Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. <i>Obstet Gynecol</i>. 122(6):1374-7, 2013.</p> <p>Wady rozwojowe układu moczowego (CAKUT) – skuteczność aCGH:</p> <p>Łącznie w 16,6% przypadków wady rozwojowe układu moczowego są spowodowane zmianami typu CNVs: 14,5% gdy wada była izolowana, a 22,5% - gdy oprócz wady układu moczowego były także inne wady rozwojowe [Sanna-Cherchi s, ..., Materna-Kirylyuk A, ..., Latos-Bielenska A, ..., Gharavi A. Copy-Number disorders are a common cause of congenital Sidney Malformations. <i>Am.J.Hum.Genet</i>. 91, 987-997, 2012; Verbitsky M, ..., Latos-Bielenska A, Materna-Kirylyuk A, ..., Sanna-Cherchi S. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. <i>Nat Genet</i>. 51(1):117-127, 2019]. Uwaga – w grupie badanej znaczny odsetek stanowili polscy pacjenci.</p> <p>aCGH w diagnostyce prenatalnej - w przypadku wady OUN u płodu (i prawidłowym kariotypie oznaczonym metodami cytogenetyki klasycznej) [Sun et al. <i>Biomed.Res.International</i> 2015]:</p> <p>10,9 % - wykryto CNVs patogeniczne 6,5 % - wykryto CNVs prawdopodobnie patogeniczne 8,3 % - CNVs przy izolowanej wadzie OUN 13,6 % - CNVs gdy u płodu były także inne wady rozwojowe</p> <p>Dandy-Walker s. 33,3% Holoprosencefalia 28,6%</p> <p>aCGH w diagnostyce prenatalnej - w przypadku wady serca u płodu (i prawidłowym kariotypie oznaczonym metodami cytogenetyki klasycznej) [Jansen et al. <i>Ultrasound Obstet. Gynecol</i>. 45, 27-35, 2015]:</p> <p>Podsumowanie prac z lat 2007-2014 (13 publikacji, 1131 płodów z wrodzoną wadą serca) 12% - wykryto CNV (po wykluczeniu aberracji chromosomowej).</p>
	<p>Identyfikacja defektów genetycznych metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej (aCGFJ)</p> <p>Referencje bibliograficzne jak wyżej.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, Rack K, Hastings R. <i>Eur J Hum Genet</i>. 2019 Jan;27(1):1-16. doi: 10.1038/s41431-018-0244-x. Epub 2018 Oct 1. Review. 2. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. South ST1, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. <i>Genet Med</i>. 2013 Nov;15(11):901-9. doi: 10.1038/gim.2013.129. Epub 2013 Sep 26. 3. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Battaglia AI, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, Filippi T, Carey JC. <i>Eur J Paediatr Neurol</i>. 2013 Nov;17(6):589-99. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010. Epub 2013 May 24. 4. Chromosomal microarray testing influences medical management. Coulter ME1, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, Sobeih MM, Irons M. <i>Genet Med</i>. 2011 Sep;13(9):770-6. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821dd54a. 5. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik BI, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniakow N, Obersztyn E, Bocian E. <i>Dev Period Med</i>. 2014 Jul-Sep;18(3):307-17.

Ekspert	Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce
	<p>6. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Battaglia AI, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, Filippi T, Carey JC. Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6):589-99. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010. Epub 2013 May 24. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Miller DT1, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.</p> <p>7. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. Lee JS#1, Hwang H#2, Kim SY3, Kim KJ3, Choi JS4, Woo MJ4, Choi YM4,5, Jun JK4,5, Lim BC3,6, Chae JH3,4. Ann Lab Med. 2018 Sep;38(5):473-480. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.473.</p>
  	<p>Brak znanych mi wytycznych polskich, jednoznacznie sformułowanych przez polskie towarzystwa naukowe, w tym Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka. Niemniej, w Polsce kierujemy się wskazaniami opracowanymi przez Miller i wsp., 2010 w ramach American College of Medical Genetics. Obejmują one wszystkie wymienione w pytaniu 3 wskazania za wyjątkiem padaczki/drgawek. W tym ostatnim przypadku należy kierować się doniesieniami wymienionymi przeze mnie w punkcie 5 pytania 3. W praktyce największą skuteczność osiąga się w populacji dzieci z encefalopatią padaczkową i/lub padaczką lekooporną.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Krystyna Chranowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>M kromacierz aCGH</p> <ul style="list-style-type: none"> - pozycje polskiego piśmiennictwa jw. - poniżej pozycje piśmiennictwa międzynarodowego rekomendujące aCGH jako metodę „pierwszego wyboru” we wskazaniach postnatalnych (1-6) (opóźnienie rozwoju psychoruchowego / niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia ze spektrum autyzmu lub(i) wrodzone wady rozwojowe oraz w diagnostyce prenatalnej (7) (rekomendacje zostały opracowane na podstawie badań bardzo dużych grup pacjentów): <ol style="list-style-type: none"> 1. Miller, D.T. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 86, 749-764 (2010). 2. Battaglia, A. et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Eur J Paediatr Neurol 17, 589-599 (2013). 3. Zilina, O. et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. Mol Genet Genom Med 2, 166-175 (2014). 4. Sagoo G.S. et al. Cost effectiveness of using Array-CGH for diagnosing learning disability. Appl Health Econ Health Policy 13:421-432 (2015) 5. ACMG Board of Directors. Clinical utility of genetic and genomic services: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 17, 505-507 (2015). 6. Clark M.M. et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. NPJ Genome Med (2018)3:16 7. Robson S.C. et al. Evaluation of Array Comparative genome Hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genome hybridisation. Efficacy Mech Eval (2017)4(1).

Podsumowanie opinii eksperckich

- Wszyscy eksperci w przekazanych opiniach są za finansowaniem badania metodą aCGH ze środków publicznych w ramach opieki ambulatoryjnej, podając jako główne argumenty:
 - zwiększenie efektywności diagnostycznej (aCGH w jednym badaniu wykrywa wszystkie: aberracje liczby chromosomów, niezrównoważone klasyczne aberracje chromosomowe, zmiany genomowe – mikrodelecje i mikroduplikacje submikroskopowe (zmiany typu CNVs),
 - skrócenie procesu diagnostycznego,
 - redukcję kosztów całościowej diagnostyki klinicznej (finalnie koszty diagnostyki obniżają się dzięki możliwości wykonania jednego badania (skrócenie 'odysei diagnostycznej', polegającej na wykonywaniu krok po kroku testów genetycznych z wykorzystaniem wielu czaso- i kosztochłonnych metod analizy),
 - zwiększenie efektywności poradnictwa genetycznego w rodzinach.

- Eksperti wskazują zasadność objęcia finansowaniem badania metodą aCGH zarówno w zakresie ekonomicznym (zaprzestanie nieskutecznej, kosztownej diagnostyki) jak i społecznym. W opinii ekspertów postawienie rozpoznania oznaczna dla rodziny pacjenta zmniejszenie stresu wynikającego z braku wiedzy o przyczynach choroby, leku o kolejne potomstwo i o ryzyko powtórzenia się choroby u innych członków rodziny.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w części: M. Badania genetyczne, lp. 915; „Badania metodami biologii molekularnej” w chwili obecnej nie obejmuje metody aCGH.
- Badanie aCGH nie jest technologią medyczną terapeutyczną, ale diagnostyczną, zatem istotność wnioskowanej technologii medycznej polega na ustaleniu ściśle określonego genetycznego podłoża choroby umożliwia wprowadzenie adekwatnej terapii i rehabilitacji, a w przypadku diagnostyki prenatalnej jest kluczowe dla sposobu prowadzenia ciąży, w tym podejmowania terapii wewnątrzmacicznych.
- Technologiami alternatywnymi do badania aCGH, stosowanymi obecnie w Polsce są:
 - klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów);
 - cytogenetyczne badania molekularne (obejmujące FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH);
 - badania wybranymi metodami biologii molekularnej (QF-PCR; MLPA).
- Metodą diagnostyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją według ekspertów jest:
 - klasyczne badanie kariotypu,
 - badanie FISH oraz MLPA (oprócz przypadków silnego podejrzenia znanych aberracji chromosomowych lub weryfikacji wyniku badania aCGH),Jest to związane z faktem ich znacznej selektywności (MLPA, FISH) oraz niedostatecznej rozdzielczości (badanie kariotypu metodą klasyczną).
- Metodą diagnostyczną najskuteczniejszą w przypadku wskazań podanych przez ekspertów, jest według nich badanie aCGH.
- Nie jest możliwe jednoznaczne określenie najtańszej technologii pozwalającej na kompleksową diagnostykę we wskazaniach zaproponowanych przez ekspertów. Ze wszystkich technologii alternatywnych podanych przez ekspertów najtańsze jest badanie FISH (około 500zł) oraz MLPA (około 500–600 zł).
- Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce jest badanie aCGH.

Podsumowanie wskazań określonych przez ekspertów

Diagnostyka postnatalna

1. Zespoły cech dysmorficznych/wad wrodzonych

- Maria Sądadek – jako metoda pierwszego wyboru
- Anna Latos Bieleńska – duże wady rozwojowe
 - Izolowane – zwłaszcza w przypadku dodatkowych nieprawidłowości (cechy dysmorfii, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania, w tym ze spektrum autyzmu, padaczka i in.)
 - Mnogie – najważniejsza grupa pod względem wskazań do aCGH (z wyłączeniem znanych zespołów spowodowanych aberracjami liczby chromosomów, np. z. Downa).
- ██████████ – mnogie wady wrodzone
- Krystyna Chrzanowska – podejrzenie zespołów uwarunkowanych mikroaberracjami
- ██████████ – jako metoda pierwszego wyboru:

- Mnogie duże wrodzone wady rozwojowe
- Duże izolowane wady rozwojowe:
 1. Holoprocencefalia
 2. Rozszczep wargi z/bez rozszczepu podniebienia
 3. Wada serca
 4. Wrodzone anomalie nerek i układu moczowego
 5. Kraniosynostoza izolowana
 6. Przepuklina przeponowa
- 2. Zaburzenia zachowania
 - Maria Sasiadek – jako metoda pierwszego wyboru
- 3. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego
 - Maria Sasiadek – jako metoda pierwszego wyboru
 - Anna Latos Bieleńska – badanie powinno zostać wykonane jak najwcześniej
 - ██████████
 - Krystyna Chrzanowska
 - ██████████ – jako metoda pierwszego wyboru
- 4. Niepełnosprawność intelektualna
 - Maria Sasiadek – w wypadku nieznannej etiologii, jako metoda pierwszego wyboru
 - Anna Latos Bieleńska – w wypadku nieznannej etiologii, badanie powinno zostać wykonane jak najwcześniej
 - ██████████
 - Krystyna Chrzanowska – niepełnosprawność intelektualna o nieznannej etiologii
 - ██████████ – jako metoda pierwszego wyboru
- 5. Zaburzenia ze spektrum autyzmu
 - Maria Sasiadek – jako metoda pierwszego wyboru
 - Anna Latos Bieleńska – badanie powinno zostać wykonane jak najwcześniej
 - ██████████
 - Krystyna Chrzanowska
 - ██████████ – także inne zaburzenia neurorozwojowe – ADHD, schizofrenia; jako metoda pierwszego wyboru
- 6. Padaczka o nieznanym podłożu
 - Maria Sasiadek – z towarzyszącymi cechami dysmorficznymi w których obraz kliniczny przemawia za genetyczną etiologią zaburzeń o charakterze niezrównoważenia genomowego, ale nie pozwala na postawienie podejrzenia żadnego ze znanych i opisanych zespołów aberracji chromosomowych – jako metoda pierwszego wyboru
 - Anna Latos Bieleńska – zwłaszcza jeśli współwystępują cechy dysmorfii, badanie powinno zostać wykonane jak najwcześniej
 - Krystyna Chrzanowska
 - ██████████ – padaczka lekooporna lub ze współistniejącymi innymi zaburzeniami rozwojowymi; jako metoda pierwszego wyboru

7. Choroby dziedziczne warunkowane defektem lub dawką genu



8. Niskorosłość o nieustalonej etiologii:

- Krystyna Chrzanowska

Diagnostyka prenatalna:

1. Wady rozwojowe/anatomiczne/strukturalne

- Maria Sąsiadek – jako metoda pierwszego wyboru
- Anna Latos Bieleńska – w przypadku, gdy u płodu występują charakterystyczne markery trisomii, można ocenić kariotyp płodu metodą cytogenetyki klasycznej, w pozostałych przypadkach rekomenduje się przeprowadzenie badań prenatalnych z zastosowaniem aCGH
- Krystyna Chrzanowska

2. Obrzęk płodu

- Maria Sąsiadek – jako metoda pierwszego wyboru

3. Zaburzenia wzrastania płodu

- Maria Sąsiadek – jako metoda pierwszego wyboru
- Anna Latos Bieleńska – zwłaszcza znacznego stopnia IUGR, w przypadku, gdy u płodu występują charakterystyczne markery trisomii, można ocenić kariotyp płodu metodą cytogenetyki klasycznej, w pozostałych przypadkach rekomenduje się przeprowadzenie badań prenatalnych z zastosowaniem aCGH

4. Nieprawidłowy wynik pomiaru przezierności karkowej

- Anna Latos Bieleńska – w przypadku, gdy u płodu występują charakterystyczne markery trisomii, można ocenić kariotyp płodu metodą cytogenetyki klasycznej, w pozostałych przypadkach rekomenduje się przeprowadzenie badań prenatalnych z zastosowaniem aCGH

5. Nieprawidłowy wynik prenatalnych testów biochemicznych

- Anna Latos Bieleńska – w przypadku, gdy u płodu występują charakterystyczne markery trisomii, można ocenić kariotyp płodu metodą cytogenetyki klasycznej, w pozostałych przypadkach rekomenduje się przeprowadzenie badań prenatalnych z zastosowaniem aCGH

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), dokonano przeszukiwania baz danych naukowych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13.12.2018 r. przez dwóch analityków. Wyszukiwanie ograniczono do lat 2016–2019. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale Załączniki. W pierwszym etapie wyszukiwania ograniczono się do opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych). W toku prac analitycznych nad opracowaniami wtórnymi zidentyfikowano, że dotyczą one jedynie części wskazań do badania aCGH określonych w KPZ, zidentyfikowano również jedynie przeglądy systematyczne o krytycznie niskiej jakości wg skali AMSTAR. Z tego względu przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności. W przypadkach, gdy nie odnaleziono badań wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych, nie włączano ich.

Tabela 19. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z wrodzonymi wadami izolowanymi i mnogimi, niepełnosprawnością intelektualną, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, zaburzeniami ze spektrum autyzmu, padaczkami oraz pacjenci poddawani diagnostyce prenatalnej.	
Interwencje	Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy	M kromacierze BAC
Komparator	Klasyczne kariotypowanie: FISH QF-PCR, qPCR, RQ-PCR MLPA	
Punkty końcowe	Dowolne odnoszące się do parametrów trafności testu diagnostycznego	
Typ badań	Opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z metaanalizą) Badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączonoby prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe, w języku polskim i angielskim.	

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Charakterystyka badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z metaanalizą) dotyczące badań metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 6 przeglądów systematycznych opublikowanych w latach 2009–2015: Sagoo 2009, Hillman 2011, Callaway 2013, Grande 2015, Jansen 2015, Saldarriaga 2015.

Włączone do analizy przeglądy systematyczne zostały poddane ocenie za pomocą skali AMSTAR2. Poddane ocenie przeglądy zostały uznane za *przeeglądy systematyczne o krytycznie niskiej jakości*.

Punkty w skali AMSTAR2 zostały odjęte, gdy:

- nie przeszukano szarej literatury
- autorzy nie zawarli listy wykluczonych badań z powodami wykluczenia
- brak informacji o źródłach finansowania włączonych badań

- autorzy nie użyli wystarczających narzędzi do oceny ryzyka badań i źródeł heterogeniczności badań
- nie oceniono wpływu ryzyka poszczególnych badań na wyniki punktów końcowych.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 20. Charakterystyka opracowań wtórnych

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie																																																						
<p>Grande 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono</p> <p><u>Cel:</u> Oszacowanie wzrostu wydajności wykrywania zmienności 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.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> Ilościowa i jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.2009 - 01.2015.</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> Krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> płody z podwyższonym NT ($\geq 3,5\text{mm}$) i prawidłowym kariotypem – 1696 ciąż.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny prowadzony zgodnie z kryteriami PRISMA • Brak ograniczeń językowych • Zwiększone NT lub obecność cystic hygroma (Termin naczynek limfatyczny torbielowaty „cystic hygroma” – CH, jest nadal używany w celu uzasadnienia zwiększonego NT u płodu w pierwszym trymestrze, gdy widoczna jest przegroda (Nosowa?) takie przypadki zostały uwzględnione w przeglądzie) • Obecność licznych wad rozwojowych <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków i badania wykorzystujące klasyczną porównawczą hybrydyzację gnomową (CGH), technikę poprzedzającą aCGH, która wykrywa regiony chromosomalne z nadwyżką lub brakami w sekwencji DNA o wielkości około 3Mb • Kariotypowanie nie zostało wykonane przed wykonaniem badania mikromacierzami (brak wykonania lub wykonanie równoczesne), a zaburzenia genomowe $>5\text{Mb}$ (wykrywane przez kariotypowanie) • Badania z mniej niż 15 przypadkami • Badanie próbek poporodowych • Zastosowanie innych metod niż m kromacierze • Opinia • Brak informacji o zwiększonym NT/CH • Nakładanie się populacji <p>WYJĄTEK: Shaffer et al. używający punktu odcięcia 10Mb i przypadki dla których nie określono rozmiaru, ponieważ autorzy uznali, że nierównowaga jest niewykrywalna przez kariotypowanie.</p> <p><u>Interwencja:</u> Zastosowanie analizy mikromacierzy w prawidłowych kariotypowo płodach ze zwiększonym NT (oszacowanie wydajności przyrostowej (różnicy ryzyka) wykrywania zmienności liczby kopii (CNV) i wariantów o nieznanym znaczeniu (VOUS) za pomocą</p>	<p><u>Włączone badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tyreman (2009) • Leung (2011) • Shaffer (2012) • Srebniak (2012) • Faas (2012) • Armengol (2012) • Fiorentino (2013) • Rooryck (2013) • Yatsenko (2013) • Scott (2013) • Hillman (2013) • Evangelidou (2013) • Huang (2014) • Oneda (2014) • Donelly (2014) • Brady (2014) • Lund (2015) <p><u>Populacja:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa badania</th> <th>Izolowane NT (n)</th> <th>Nieizolowane NT – związana z innymi anomaliami (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tyreman (2009)</td> <td>18</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Leung (2011)</td> <td>38</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Shaffer (2012)</td> <td>568</td> <td>144</td> </tr> <tr> <td>Srebniak (2012)</td> <td>15</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Faas (2012)</td> <td>28</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Armengol (2012)</td> <td>25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fiorentino (2013)</td> <td>25</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rooryck (2013)</td> <td>57</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yatsenko (2013)</td> <td>23</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Scott (2013)</td> <td>42</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hillman (2013)</td> <td>35</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Evangelidou (2013)</td> <td>16</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Huang (2014)</td> <td>203</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Oneda (2014)</td> <td>53</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Donelly (2014)</td> <td>186</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Brady (2014)</td> <td>19</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Lund (2015)</td> <td>94</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nazwa badania	Izolowane NT (n)	Nieizolowane NT – związana z innymi anomaliami (n)	Tyreman (2009)	18	1	Leung (2011)	38	10	Shaffer (2012)	568	144	Srebniak (2012)	15	6	Faas (2012)	28		Armengol (2012)	25		Fiorentino (2013)	25	2	Rooryck (2013)	57		Yatsenko (2013)	23	16	Scott (2013)	42		Hillman (2013)	35	1	Evangelidou (2013)	16		Huang (2014)	203	12	Oneda (2014)	53		Donelly (2014)	186	48	Brady (2014)	19	11	Lund (2015)	94	
Nazwa badania	Izolowane NT (n)	Nieizolowane NT – związana z innymi anomaliami (n)																																																						
Tyreman (2009)	18	1																																																						
Leung (2011)	38	10																																																						
Shaffer (2012)	568	144																																																						
Srebniak (2012)	15	6																																																						
Faas (2012)	28																																																							
Armengol (2012)	25																																																							
Fiorentino (2013)	25	2																																																						
Rooryck (2013)	57																																																							
Yatsenko (2013)	23	16																																																						
Scott (2013)	42																																																							
Hillman (2013)	35	1																																																						
Evangelidou (2013)	16																																																							
Huang (2014)	203	12																																																						
Oneda (2014)	53																																																							
Donelly (2014)	186	48																																																						
Brady (2014)	19	11																																																						
Lund (2015)	94																																																							

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
	<p>mikromacierzy genomowej po uprzednim kariotypowaniu (klasyczna fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in-situ</i> – FISH lub fluorescencji ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA – QF-PCR)).</p> <p><u>Komparator:</u> konwencjonalne kariotypowanie tych płodów</p> <p><u>Punkty końcowe pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazanie przyrostu wydajności wykrywającej CNV po zastosowaniu mikromacierzy u płodów ze zwiększonym NT i normalnym kariotypem <p><u>Punkty końcowe drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Określenie rodzaju i wielkości zidentyfikowanych patogennych CNV Wykazanie wzrostu wydajności wykrywania CNV po zastosowaniu mikromacierzy dla przypadków z izolowanego NT oraz w przypadku obecności innych wad rozwojowych Wykazanie związku między wyższą rozdzielczością m kromacierzy lub rokiem jej wykonania a wyższą przyrostową wydajnością dla patogennych CNV <p>Wykonanie mikromacierzy zamiast kariotypowania może prowadzić do zmniejszenia niezdiagnozowanych zaburzeń genetycznych u płodów o podwyższonym NT</p>	<p>Granicę NT podano w dziewięciu badaniach: 3,5 mm zastosowano w ośmiu i 3 mm w jednym. Trzy badania obejmowały tylko płody o podwyższonym NT, 8 obejmowało różne anomalie wykryte w USG, pozostałe sześć cięż związaną była z zaawansowanym wiekiem matki lub nieprawidłowym badaniem przesiewowym w surowicy.</p> <p><u>Interwencja:</u> wykonanie mikromacierzy</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klasyczne kariotypowanie (FISH lub QF-PCR) wykonane przed analizą mikromacierzy lub równocześnie <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazanie przyrostu wydajności mikromacierzy wykrywającej CNV po kariotypowaniu Identyfikacja najczęściej występujących CNV (drugorzędowy?)
<p>Jansen 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p> <p><u>Cel:</u> określenie przydatności i korzyści płynących z wykonania badania aCGH w przypadku zdiagnozowania w badaniu USG wrodzonej wady serca u płodu</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.2007 – 09.2014</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> przegląd krytycznie niskiej jakości</p>	<p><u>Populacja:</u> płody u których w badaniu USG wykryto wrodzone wady serca</p> <p><u>Kryterium włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania opisujące przydatność aCGH w diagnostyce wrodzonych wad serca <p><u>Kryterium wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania dotyczące wyłącznie klasycznego kariotypowania lub detekcji 22q11; badania dotyczące rodzinnego występowania wrodzonych wad serca; opisy przypadków. <p><u>Interwencja:</u> porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy aCGH</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Konwencjonalny kariotyp Konwencjonalny kariotyp + FISH <p><u>Punkty końcowe:</u> przyrost zdiagnozowanych przypadków ponad klasyczne kariotypowanie (incremental yield)</p>	<p><u>Włączone badania:</u> n=13</p> <p>Tyreman 2009, Schmid 2012, Shaffer 2012, Lee 2012, Faas 2012, Bao 2013, Mademont-Soler 2013, Hillman 2013, Vestergaard 2013, Yan 2014, Liao 2014, Donnelly 2014, Chen 2014</p> <p><u>Populacja:</u> n=1131</p> <ul style="list-style-type: none"> Tyreman 2009: n=34 Schmid 2012: n=12 Shaffer 2012: n=580 Lee 2012: n=50 Faas 2012: n=10 Bao 2013: n=7 Mademont-Soler 2013: n=51 Hillman 2013: n=41 Vestergaard 2013: n=9 Yan 2014: n=76 Liao 2014: n=99 Donnelly 2014: n=154 Chen 2014: n=8

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
<p>Saldariaga 2015</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p> <p><u>Cel:</u> porównanie dokładności diagnostyki techniką porównawczej hybrydyzacji genomowej (CGH) i kariotypu przy wykrywaniu numerycznych i strukturalnych zmian chromosomów w diagnostyce prenatalnej.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 01.01.1980 – 31.03.2012</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> przegląd krytycznie niskiej jakości</p>	<p><u>Populacja:</u> kobiety w ciąży po biopsji kosmkówkowej, amniopunkcji lub kordocentezie wykonanych w celu przeprowadzenia badania CGH i klasycznego kariotypowania</p> <p><u>Kryteria włączenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania przekrojowe, kohortowe oraz case-control; • badanie w którym określona została co najmniej czułość i swoistości testów, lub dane niezbędne do obliczenia tych parametrów. <p><u>Kryteria wykluczenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania opisujące wyłącznie użycie klasycznego kariotypu lub samego badania aCGH; • brak możliwości określenia czułości i swoistości badanych metod. <p><u>Interwencja:</u> porównawcza hybrydyzacja genomowa (CGH) lub klasyczny kariotyp</p> <p><u>Komparator:</u> standard referencyjny – klasyczny kariotyp + CGH</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czułość • Swoistość • Prawdopodobieństwo wystąpienia liczbowych i strukturalnych nieprawidłowości chromosomalnych 	<p><u>Włączone badania:</u> n=6 Van den Veyver 2009, Maya 2010, Fiorentino 2011, Wapner 2012, Lee 2012, Armengol 2012.</p> <p><u>Populacja :</u> 9 974</p> <ul style="list-style-type: none"> • Van den Veyver 2009: n=309, • Maya 2010: n=269, • Fiorentino 2011: n=1037, • Wapner 2012: n=4282, • Lee 2012 : n=3171), • Armengol 2012 n=906. <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czułość • Swoistość <p><u>Typ mikromacierzy użyty w poszczególnych badaniach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Van den Veyver 2009 – macierz chromosomalna BAC (bacterial artificial chromosome) V5 lub 6; • Maya 2010 macierz BAC - BAC using SignatureChip whole genome or oligonucleotide microarrays • Fiorentino 2011 – Whole genome BAC microarrayseCytoChip • Focus Constitutional - • Wapner 2012 - Agilent 4-plex array and Affymetrix genomewide human SNP array 6.0 • Lee 2012 - 1-Mb resolution BAC from 2010, until 60-K oligonucleotide • Armengol 2012 – nie zdefiniowano
<p>Callaway 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Część prac jest finansowana przez Medical Research Council (MRC) i zarządzana przez National Institute for Health Research (NIHR) w imieniu Partnerstwa MRC-NIHR.</p> <p><u>Cel:</u> określenie użyteczności badań prenatalnych z użyciem mikromacierzy przy prawidłowym wyniku badania kariotypu</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 2005-2013</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> osoby zakwalifikowane do diagnostyki prenatalnej (ze wszystkimi wskazaniami do diagnostyki) oraz dodatkowa grupa pacjentów z nieprawidłowym obrazem USG płodu n=3730</p> <p><u>Kryteria włączenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje opisujące wykrycie zmian liczby kopii przy prawidłowym kariotypie; - publikacje opisujące badanie kariotypu metodą konwencjonalną, badanie genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy oraz końcowe wnioski kliniczne; - publikacje identyfikujące liczbę przypadków wystąpienia pCNC przy normalnym kariotypie, przedstawiające obliczenia całkowitej liczby prawidłowych kariotypowo przypadków testowanych przez CMA oraz zmian liczby kopii. <p><u>Kryteria wykluczenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przypadki, w których prawidłowe wyniki badania genetycznego z wykorzystaniem mikromacierzy mogą maskować zrównoważoną rearanżację chromosomalną o możliwej istotności klinicznej; - badania, w których nie było możliwe korelowanie indywidualnych wyników dotyczących kariotypu i mikromacierzy i / 	<p><u>Włączone badania:</u> n=12</p> <p><u>Populacja:</u> pacjentów=12 362 Rutynowa diagnostyka prenatalna przy prawidłowym kariotypie: Wapner = 3822, Shaffer = 2587, Lee = 3080, Fiorentino = 2873.</p> <p>Badanie skupiające się na nieprawidłowym obrazie USG: Tyreman = 106; D'Amours = 49, Evangelidou = 15, Valduga = 50, Faas = 30, Srebnik = 199, Le Caignec = 49, Rooryck = 142, Wapner = 755, Shaffer = 2081, Lee = 180, Fiorentino = 74.</p> <p><u>Typ mikromacierzy użyty w poszczególnych badaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wapner et al.: celowane (1 Mb backbone); - Shaffer et al.: różne; - Lee et al.: celowane BAC / 60k oligonukleotydy; - Fiorentino et al.: celowane BAC; - Tyreman et al.: Affymetrix Gene Chip 6.0; - D'Amours et al.: aCGH z sondami BAC/105 oraz 135k oligonukleotydy; - Evangelidou et al.: aCGH z sondami BAC 1 Mb; - Valduga et al.: aCGH z sondami oligonukleotydy 44k;

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
	<p>lub podziału wyników pod względem wskazań do przeprowadzenia badania</p> <p><u>Interwencja:</u> badanie genetyczne z wykorzystaniem mikromacierzy</p> <p><u>Komparator:</u> badanie kariotypu metodą konwencjonalną</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - określenie ogólnego wskaźnika wykrywalności submikroskopowych zmian liczby kopii, które są istotne klinicznie (pCNC) – w procentach, przy prawidłowym kariotypie. <p><u>Ograniczenia autorów przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawienie współrzędnych genomu oraz klinicznej interpretacji pCNC tak, jak we włączonych badaniach, bez dalszej interpretacji lub komentarza; - Uwzględnione badania wykorzystywały 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 wsp., którzy wykorzystali panel ekspercki do oceny ryzyka związanego z VOUS napotkanego w toku ich badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - Faas et al.: oligonukleotydowe mikromacierze stosowane do wykrywania polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (250k SNP); - Srebnik et al.: oligonukleotydowe mikromacierze stosowane do wykrywania polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (105k SNP); - Le Caignec et al.: celowane BAC; - Rooryck et al.: aCGH z sondami oligonukleotydowymi 60k. <p><u>Komparator:</u> Klasyczny kariotyp</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - określenie ogólnego wskaźnika wykrywalności submikroskopowych zmian liczby kopii, które są istotne klinicznie (pCNC) – w procentach, przy prawidłowym kariotypie.
<p>Hillman 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano</p> <p><u>Cel:</u> określenie czy badanie porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy aCGH w badaniach prenatalnych dostarcza więcej informacji niż klasyczne badanie kariotypu.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> 1970 - 2009</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> Krytycznie niska jakość</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <p><u>Kryteria włączenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie badania aCGH na próbkach pobranych w okresie prenatalnym; • wykonanie badania aCGH na próbkach pobranych po terminacji ciąży jeżeli w badaniu USG zostały wykryte nieprawidłowości u płodu. <p><u>Kryteria wykluczenia publikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazanie do wykonania postnatalnie badania aCGH nie zostało określone w okresie prenatalnym; • badanie aCGH przeprowadzone u dzieci lub osób dorosłych,; 	<p><u>Włączone badania:</u> n = 10 Coppinger 2009, Kleeman 2009, Tyreman 2009, Bi 2008, Shaffer 2008, Vialard 2008, De Gregori 2007, Rickman 2006, Sahoo 2006, Le Caignec 2005</p> <p><u>Populacja:</u> n=813</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coppinger 2009: n=244 • Kleeman 2009: n=50 • Tyreman 2009: n=106 • Bi 2008: n=29 • Shaffer 2008: n=151 • Vialard 2008: n=39 • De Gregori 2007: n=17 • Rickman 2006: n=30 • Sahoo 2006: n=98 • Le Caignec 2005: n=49

Badanie	Kryteria selekcji	Badania uwzględnione w przeglądzie
	<ul style="list-style-type: none"> • badanie aCGH wykonane w diagnostyce preimplantacyjnej; • badanie aCGH wykorzystane do diagnostyki nawracających poronień. <p><u>Interwencja:</u> porównawcza hybrydyzacji genomowa do mikromacierzy aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> klasyczny kariotyp</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> Współczynnik wykrywalności nie zrównoważonych aberracji chromosomowych przez aCGH przy prawidłowym kariotypie</p>	<p><u>Typ mikromacierz użytych poszczególnych badaniach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Coppinger 2009 - Signature prenatal chip V, 4.0, commercial; Signature chip whole genome, commercial • Kleeman 2009 - Signature prenatal chip V, 4.0, commercial; Signature chip whole genome, commercial; • Tyreman 2009 - Genechip SNP 6.0 array (Affymetrix), commercial; • Bi 2008 - BCM V6 Oligonucleotide array (V6 Oligo) Agilent), commercial • Shaffer 2008 - Prenatal BAC array version (signature), commercial • Vialard 2008 - Genosensor BAC/PAC array 300 (Vysis/Abbott) commercial • De Gregori 200 - 60-mer oligonucleotide microarray, commercial • Rickman 2006 - BAC/PAC resolution 10 Mb, common microdeletion syndrome, own array • Sahoo 2006 - BCM v4.0, Baylor, commercial • Le Caignec 2005 - Genosensor BAC/PAC array 300 (Vysis/Abbott), commercial
<p>Sagoo 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> UKGTN; Fundacja PHG; National Institute for Health Research; MRC</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) u pacjentów mających trudności z uczeniem się i ze współistniejącymi wadami wrodzonymi, u których wynik konwencjonalnych badań cytogenetycznych był negatywny</p> <p><u>Synteza wyników:</u> Ilościowa i jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> do marca 2008</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar2:</u> Krytycznie niska</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci mający trudności z uczeniem się (upośledzenie umysłowe) współistniejące z wadami wrodzonymi</p> <p><u>Kryteria włączenia publikacji:</u> publikacje, w których badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) było wykorzystywane do identyfikacji nieprawidłowości genetycznych u pacjentów z zaburzeniami uczenia się i wadami wrodzonymi, u których wynik konwencjonalnego badania cytogenetycznego był negatywny</p> <p><u>Kryteria wykluczenia publikacji:</u> Nie podano</p> <p><u>Interwencja:</u> badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)</p> <p><u>Komparator:</u> konwencjonalne badanie cytogenetyczne</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> diagnostic yield, false-positive yield, numer needed to test</p>	<p><u>Włączone badania:</u> n=19</p> <p>Vissers et al. 2003, Shaw-Smith et al. 2004, de Vries et al. 2005, Schoumans et al. 2005, Menten et al. 2006, Miyake et al. 2006, Rosenberg et al. 2006, Sharp et al. 2006, Aradhya et al. 2007, Baris et al. 2007, Baross et al. 2007, Engels et al. 2007, Fan et al. 2007, Lu et al. 2007, Shaffer et al. 2007, Shen et al. 2007, Thuresson et al. 2007, Wagenstaller et al. 2007, Pickering et al. 2008</p> <p><u>Populacja:</u> 13,926 pacjentów:</p> <p>Vissers et al. 2003 (n= 20), Shaw-Smith et al. 2004 (n= 50), de Vries et al. 2005 (n= 100), Schoumans et al. 2005 (n= 41), Menten et al. 2006 (n= 140), Miyake et al. 2006 (n= 30), Rosenberg et al. 2006 (n= 81), Sharp et al. 2006 (n= 290), Aradhya et al. 2007 (n= 20), Baris et al. 2007 (n= 234), Baross et al. 2007 (n= 100), Engels et al. 2007 (n= 60), Fan et al. 2007 (n= 100), Lu et al. 2007 (n= 2444), Shaffer et al. 2007 (n= 8789), Shen et al. 2007 (n= 211), Thuresson et al. 2007 (n= 48), Wagenstaller et al. 2007 (n= 67), Pickering et al. 2008 (n= 1101)</p> <p><u>Interwencja:</u> badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)</p> <p><u>Komparator:</u> konwencjonalne badanie cytogenetyczne</p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> diagnostic yield, false-positive yield, numer needed to test</p>

Charakterystyka badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badania pierwotne dotyczące badań metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH).

Do analizy skuteczności diagnostycznej włączono 32 badania pierwotne opublikowanych w latach 2010-2019. Włączone badania pierwotne dotyczyły kilku obszarów/wskazań:

1. 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 .
2. Badania pierwotne dotyczące wykrywania aberracji chromosomowych u pacjentów z padaczkami o nieustalonej etiologii lub z/bez wad wrodzonych/cech dysmorficznych (n=1): Olson 2014.
3. 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.
4. Badania pierwotne dotyczące diagnostyki postnatalnej w różnych wskazaniach i diagnostyce zróżnicowanych aberracji chromosomowych (n=4): Ahn 2010; Liu 2016; Ahn 2013, Mc Cormack 2016.

Autorzy 12 badań deklarują brak finansowania badania z określonych źródeł, 9 autorów nie podało informacji, natomiast 11 badań było finansowanych z różnych źródeł (m.in. grantów, projektów, wkład własny autorów). Wszystkie analizowane badania były jednonarodowe.

Nie odnaleziono badań z grupami kontrolnymi ukierunkowanymi na porównanie aCGH z komparatorami³. 32 badań było obserwacyjnych 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.

Tabela 21. Charakterystyka badań pierwotnych

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
Badania prenatalne				
Huang 2019 Tajwan <u>Źródło finansowania:</u> wkład własny autorów, środki z funduszu Youthgene Medical Laboratory oraz część wsparcia od National Chung Hsing University <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C	<u>Cel:</u> retrospektywna ocena częstości występowania sSMC ⁴ w diagnostyce prenatalnej wykrywanych z wzrostem patogenicznych CNVs z zastosowaniem aCGH <u>Informacje o badaniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe • jednonarodowe (Tajwan) • badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <u>Okres badań:</u> 2004-2015	<u>Kryteria włączenia:</u> zaawansowany wiek matki, 35 lat i więcej w planowanym dniu porodu, nieprawidłowe wyniki biochemiczne w badaniu krwi matki, takie jak wyniki badania przesiewowego w kierunku zespołu Dauna (>1/270 przypadków); nieprawidłowe wyniki badania USG, nieprawidłowości chromosomalne w wywiadzie rodzinnym oraz inne, niespecyficzne wskazania takie jak niepokój rodziców. <u>Kryteria wykluczenia:</u> z badania wykluczono próbki z amniopunkcji, w których nie wykryto sSMCs	<ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie przeprowadzonego badania cytogenetycznego oceny prążków G do badania włączano próbki ze zidentyfikowanymi sSMCs. • Na 45 spośród 59 próbek przeprowadzono badanie aCGH⁵. Badanie z zastosowaniem SurePrint G3 Human CGH Microarray kit 60 K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). 	<ul style="list-style-type: none"> • Mozaicyzm • Małe nadliczbowe chromosomy markerowe (Small supernumerary marker chromosomes, sSMC) • Skuteczność diagnostyczna – wskaźnik wykrycia patogenicznych sSMCs

³ jedynie w badaniu Maya 2017 w celu oceny różnych poziomów odcięcia przezierności karkowej wyodrębniono grupę kontrolną płodów dla których NT₂ ≤ 2,9 mm

⁴ Small supernumerary marker chromosomes (sSMC)

⁵ Brak badania aCGH dla 14 próbek wynikał z późniejszego niż analizowany okres wprowadzenia w ośrodku badań z zastosowaniem aCGH

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Materiał badany:</u> płyn owodniowy (n=59)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 59 próbek ze zidentyfikowanymi sSMC pochodzących z amniopunkcji, w tym 45 przebadanych z zastosowaniem aCGH 	<ul style="list-style-type: none"> Rozdzielczość aCGH: mediana 400-500 kb (całość genomu) 25-50kb (w wyselekcjonowanych obszarach) 	
<p>Brun 2018 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena użyteczności diagnostycznej aCGH w diagnostyce prenatalnej wewnątrzmacicznego zahamowanie wzrostu płodu (IUGR).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednoośrodkowe jednonarodowe (Francja) badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2012 r. – grudzień 2017 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> kariotypowanie</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> statystyka Walda⁶</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> IUGR (EFW⁷ poniżej 3 percentyla, zgodnie z lokalnymi zakresami referencyjnymi, szacowana na podstawie badania USG) izolowane lub powiązane</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono.</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=81), płyn owodniowy (n=80), krew płodowa (n=1).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 162 płody.</p> <p>Badanie aCGH wykonano dla 143 płodów (spośród 162 płodów 15 płodów wykluczono ze względu na nieprawidłowe wyniki badania FISH, dla 4 płodów nie otrzymano zgody matki na badanie aCGH).</p>	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów włączonych do badania w ośrodku dokonującym rekrutacji wykonano rutynowe badanie interfazalne FISH (badanie wykonywane w celu diagnostyki głównych aneuploidii: trisomi 13., 18., 21. chromosomu, triploidii oraz aneuploidii X / Y). U 143 pacjentów, u których w badaniu FISH nie wykazano nieprawidłowości wykonano konwencjonalne kariotypowanie (ocena prążków R) oraz aCGH (Agilent Technologies, CA). 	<ul style="list-style-type: none"> warianty liczby kopii (CNV – wszystkie, patogeniczne) Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) Liczba delecji Liczba duplikacji Mozaicyzm Wydajność diagnostyczna (incremental yield).
<p>Maya 2017 Izrael</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena różnych poziomów odcięcia przezierności karkowej (NT) jako wskazania do analizy chromosomowej mikromacierzy (CMA) i ustalenie, czy CMA powinno być rekomendowane dla NT 3,0-3,4 mm.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Izrael) badanie obserwacyjne retrospektywne z grupą kontrolną⁸ <p><u>Okres badań:</u> listopad 2011 r. – listopad 2015 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> ciąża pojedyncza, prawidłowe wyniki przezierności karkowej oraz brak innych wskazań lub zwiększona przezierność karkowa jako jedyne wskazanie do CMA (zwiększona przezierność karkowa uznawana była za odrębne wskazanie w przypadku zaawansowanego wieku matki).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zwiększone ryzyko (>1:380) trisomii 21, 18 and 13 (oceniane na podstawie przezierności karkowej oraz wyniku badań biochemicznych)</p> <p><u>Materiał badany:</u> płyn owodniowy, kosmówka</p>	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu zastosowano aCGH oraz analizę jednonukleotydowych polimorfizmów (SNP array). U 770 pacjentów wykonano badanie CMA (aCGH lub SNP). Wyniki badania zestawiono z wynikami, które „otrzymano by” z zastosowaniem diagnostyki niewinwazyjnej oraz kariotypu 	<ul style="list-style-type: none"> Warianty liczby kopii (CNV – istotne klinicznie, inne niż aneuploidie) Liczba duplikacji/triplikacji Liczba delecji Warianty kopii o niepewnym znaczeniu / nieokreślonym znaczeniu (VOUS/NOS) Mozaicyzm

⁶ Ocena istotności statystycznej porównania pomiędzy grupami izolowany IUGR vs współistniejący IUGR

⁷ Estimated Fetal Weight – szacowana masa płodu

⁸ W badaniu raportowano grupę kontrolną, którą stanowili pacjenci z NT ≤2,9 mm. Jednakże grupa ta w odniesieniu do zasadniczego celu przeglądu nie miała zastosowania (celem badania było ustalenie wartości przezierności karkowej)

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 1588 płodów (NT≤2,9 mm: 1181 płodów; NT 3,0–3,4 mm: 201 płodów; NT≥3,5 mm: 206 płodów).</p> <p>Badaniu CMA poddano 770 płodów z normalnym lub zwiększonym NT jako jedynym wskazaniem do wykonania badania (NT≤2,9 mm: 462 płodów; NT 3,0–3,4 mm: 170 płodów; NT≥3,5 mm: 138 płodów).</p>		
<p>Pons 2017 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Porównanie współczynników wykrywalności aberracji chromosomowych metodą klasycznego kariotypowania i aCGH w ramach badań prenatalnych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe • jednonarodowe (Francja) • badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> czerwiec 2013 – czerwiec 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH, tradycyjne kariotypowanie</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety ciężarne z pluridyscyplinarnych centrów diagnostyki prenatalnej ze szpitala uniwersyteckiego u których przeprowadzono badanie aCGH. Badanie wykonywano zgodnie z kryteriami zdefiniowanymi we francuskich wytycznych dot. aCGH (nieprawidłowości stwierdzone w USG tj. zwiększona przezierność karkowa ≥ 3,5 mm, opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny <3-go percentyli bez określonej etiologii, malformacje; istotność markerów miękkich była dyskutowana w każdym przypadku). Nieprawidłowości w USG klasyfikowano na dwie kategorie: wady strukturalne i niestrukturalne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> połączenie badania z testem przesiewowym (w tym przezierność karkowa < 3,5 mm), wyłącznie wykonanie przesiewowego badania krwi u matki, zaawansowany wiek matki, niepokój matki</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=2) płyn owodniowy (n=278), próbki krwi płodu (n=2).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> z 282 pobranych próbek, uwzględniono wyniki z aCGH dla 260 próbek płodu. Średni wiek matki: 30 lat (13–40), średni wiek ciąży w czasie pobierania materiału: 23+3 tygodnie od ostatniej miesiączki (12+5–39+0). 13 (5%) ciąż w wyniku rozrodu wspomaganego medycznie. aCGH wykonano z następujących wskazań: nieprawidłowości w USG (249; 95,8%), reorganizacje chromosomowe (7; 2,7%) i ciąż bliźniacze bez oznak nieprawidłowości w USG (4; 1,5%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich przypadkach przeprowadzono kariotypowanie, badanie FISH przed badaniem aCGH w celu wykrycia główny aneuploidii i aberracji gonosomów. • aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych 8 x 60K (Agilent Technologies) <p>Pobierano również próbki do badania od matki w celu wykrycia potencjalnego zanieczyszczenia materiału płodu materiałem matki – badanie wykonywano przed aCGH. Pobierano również próbki materiału od ojca jeżeli istniała konieczność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CNV (patogenne, łagodne) • Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS)

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Robson 2017 Wielka Brytania (UK)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EME programme, Projekt nr 10/60/03</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Porównanie współczynników wykrywalności CNV i czasu przeprowadzenia badania metodą klasycznego kariotypowania i aCGH u płodów u których stwierdzono nieprawidłowości w USG.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Wielka Brytania) badanie kohortowe <p><u>Okres badań:</u> marzec 2012 – maj 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> tradycyjne kariotypowanie</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> Test McNemara do porównania dwóch niezależnych grup (z podwyższoną przeziernością karkową i wadami strukturalnymi)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety ciężarne, u których wykonano QF-PCR oraz kariotypowanie z następujących klinicznych wskazań: z co najmniej jedną nieprawidłowością strukturalną wykrytą podczas USG na jakimkolwiek etapie ciąży lub izolowana przezierność karkowa $\geq 3,5$ mm u płodów z długością ciemieniowosiedzeniową 45-85 mm pomiędzy 11+3 a 14+1 tc.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przezierność karkowa > 6 mm pomiędzy 18+0 a 20+6 tc., pojedyncze lub wiele markerów lub wariantów ultrasonograficznych; wiek poniżej 16 r.ż., brak zgody na badanie, brak znajomości j. angielskiego i rozumienia informacji o badaniu.</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=863) płyn owodniowy (n=631), inny materiał płodu (n=42).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1718 próbek ogółem, spośród których włączono do analizy 1123 przypadków z prawidłowym wynikiem QF-PCR oraz u których przeprowadzono kariotypowanie i aCGH.</p> <p><u>Grupa z podwyższoną przeziernością karkową:</u> 494 przypadków, średni wiek matki 30,7 lat (SD 5,4), średni wiek ciąży 13,1 tc. (SD 1,5), przezierność karkowa > 5 mm 161 (32,6%), przezierność karkowa > 6 mm 82 (17,2%).</p> <p><u>Grupa z wadami strukturalnymi:</u> 629 przypadków, średni wiek matki 30,7 lat (SD 5,7), średni wiek ciąży 20,2 tc. (SD 4,8), 1 wada u płodu: 382 (60,7%), 2 wady: 156 (24,8%), 3 wady: 49 (7,8%), więcej niż 3 wady: 42 (6,7%).</p> <p>1347 (78,4%) próbek pobranych od ojców i 1460 (84,9%) od matek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> We wszystkich przypadkach przeprowadzono QF-PCR i kariotypowanie. Badanie aCGH przeprowadzono tylko na próbkach płodu z prawidłowym wynikiem QF-PCR lub z wykrytą aneuploidią, która nie wyjaśniała wykrytych nieprawidłowości w USG (np. XXX, XXY, XYY). Jeśli w badaniu aCGH stwierdzono VOUS laboratorium przeprowadzało powtórnie analizę i oceniało próbki rodziców za pomocą aCGH lub FISH w celu ustalenia czy CNV ma charakter dziedziczny czy de novo. aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych 8-plex of 60,000 60-mer Jeżeli istniała możliwość pobierano również próbki do badania od rodziców. 	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowy kariotyp CNV (patogenne, łagodne lub niemożliwe do określenia fenotypu) Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) czas przeprowadzenia badań (od pobrania próbki od pacjenta do dnia wydania przez laboratorium wyniku/raportu z badania). <p><u>Wyniki kariotypowania i aCGH klasyfikowano następująco:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Prawidłowy wynik kariotypowania i aCGH Nieprawidłowy wynik kariotypowania i prawidłowy aCGH Nieprawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogenne stwierdzone w aCGH Prawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogenne stwierdzone w aCGH Prawidłowy wynik kariotypowania i VOUS stwierdzone w aCGH
<p>Yang 2017 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Key Project of Science and Information Technology of</p>	<p><u>Cel:</u> ocena submikroskopowych aberracji chromosomowych u płodów ze zwiększoną przeziernością karkową (NT) i prawidłowym kariotypem.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zwiększone parametry przezierności karkowej u płodu wykazane podczas badania prenatalnego ($\geq 3,0$ mm), jeśli parametry wynosiły powyżej 3,5 mm kobiecie ciężarnej zalecano tradycyjne kariotypowanie. Kobietom z wynikiem pomiędzy 3,0 a 3,5 mm przezierności karkowej u płodu zalecano test</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli badania cytogenetyczne wykazały prawidłowe wyniki przeprowadzono badanie aCGH (SNP lub na macierzach oligonukleotydowych) a następnie badanie USG 	<ul style="list-style-type: none"> Warianty liczby kopii (CNV: patogeniczne) Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) Submikroskopowe aberracje chromosomowe

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Guangzhou Bureau (201300000086), the Key Project of Guangzhou Municipal Health Bureau (201102A212026), the Medicine Key Project of Dongguan City (2012105102003).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IV C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • jednoosrodkowe • jednonarodowe (Chiny) • badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań</u>: grudzień 2009 – czerwiec 2013</p> <p><u>Interwencja</u>: aCGH</p> <p><u>Komparator</u>: brak</p> <p><u>Analiza statystyczna</u>: test Fishera w celu porównania przypadków submikroskopowych nieprawidłowości chromosomalnych pomiędzy grupą ze strukturalnymi nieprawidłowościami i a grupą bez tych nieprawidłowości.</p>	<p>przesiewowy a jedynie u kobiet z wysokim ryzykiem zespołu Downa u płodu (ryzyko trisomii 21 wyższe niż 1:270 przypadków) przeprowadzono diagnostykę inwazyjną.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie określono</p> <p><u>Materiał badany</u>: kosmówka (n=249), płyn owodniowy (n=47)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 503 płody z podwyższoną przeziernością karkową ($\geq 3,0$mm), 161 z parametrami 3,0-3,5 mm o niskim ryzyku zespołu Downa. Ostatecznie 296 pacjentek wyraziło zgodę na badania inwazyjne u których w 59 (19,9%) przypadkach wykryto nieprawidłowości płodu. Pozostałe z prawidłowym wynikiem tj. 237 kwalifikowało się do badania aCGH, ostatecznie w 220 przypadkach wykonano badanie aCGH, w tym 197 przypadkach wyniki badań cytogenetycznych i USG były prawidłowe, w 26 przypadkach podczas badania USG w pierwszym i 3 trymestrze ciąży wykazały wady strukturalne. • Mediana wieku matki (296 pacjentek): 31 lat (18-49) • Mediana wieku ciąży: 12 tc.+3 (11 tc.+0–13 tc.+6) • Mediana przezierności karkowej: 4,6 mm (3,0–11,8 mm) 	<p>pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszystkie wykryte CNV potwierdzano badaniem RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) 	
<p>Jansen 2016 Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IV C</p>	<p><u>Cel</u>: wskazanie spektrum wariantów liczby kopii (CNV) u płodów z izolowanymi lewostronnymi wrodzonymi wadami serca (CHD).</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoosrodkowe • jednonarodowe (Holandia) • badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań</u>: 2003-2012</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: prawidłowy kariotyp, prawidłowe wyniki badania RAD u płodów</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: reorganizacje chromosomowe, mikrodelecja 22q11.2 i lub inne wady rozwojowe serca (w badaniu włączano przypadki z dodatkowymi niewielkimi anomaliami takimi jak pojedyncza tętnica pępowina)</p> <p><u>Materiał badany</u>: amniocyty (n=54), mezoderma kosmówkowa lub wyizolowane DNA</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: 54 próbki włączone do badania spośród</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wady chromosomowe stanowiące kryteria wykluczenia weryfikowano z zastosowaniem tradycyjnego kariotypowania oraz analizy RAD (rapid aneuploidy detection) • badanie aCGH przeprowadzono z zastosowaniem Affymetrix Cytoscan HD array lub Agilent CGH 180K oligo array (Amadid 023363) 	<ul style="list-style-type: none"> • warianty liczby kopii (CNV – wszystkie, małe, klinicznie istotne) • mozaicyzm

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	200 zarejestrowanych w bazie CAHAL (Centrum voor Aangeboren Hartafwijkingen Amsterdam-Leiden).		
<p>Lazier 2016 Kanada</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> A berta Children's Hospital Institute for Child and Maternal Health.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wydajności diagnostycznej aCGH w diagnostyce anomalii sercowych płodów.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dwuoośrodkowe • jednonarodowe (Kanada) • badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> grudzień 2011 – marzec 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> anomalia kardiologiczna płodu stwierdzona w badaniu USG (potwierdzona echokardiogramem), prawidłowy wynik badania RAD</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> domniemana, niechromosomalna przyczyna CHD (w tym choroby matki takie jak niekontrolowana cukrzyca przy poczęciu), dodatkowe narażenie teratogenne płodu (np. lit), zwiększone ryzyko wystąpienia zmian genetycznych związane z występowaniem chorób genetycznych w rodzinie (takich jak delecja 22q11.2).</p> <p><u>Materiał badany:</u> płyn owodniowy (n=22)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 22 płody spośród 28 z anomaliami kardiologicznymi płodu, po 15. tygodniu ciąży</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z anomaliami kardiologicznymi płodu wykonano badanie RAD (rapid aneuploidy detection) w celu wstępnego wykluczenia aneuploidii (dla próbek pobranych przed grudniem 2013 – iFISH⁹; dla próbek pobranych po grudniu 2013 – QF-PCR) • u 16 spośród 22 pacjentów włączonych do badania wykonano również badanie chromosomów metafazowych FISH w kierunku delecji 22q11.2 • Na 22 próbkach wykonano badanie aCGH (dla próbek pobranych przed marcem 2013 r. z zastosowaniem platformy SignatureChipOS [Signature Genomics, Spokane, WA] lub Roche NimbleGen 135K [Roche NimbleGen, Inc., Madison, WI]; dla próbek pobranych po marcu 2013 r. z zastosowaniem platformy Agilent 8x60k [Agilent Technologies Canada Inc., Mississauga, ON]). • Nieprawidłowe wyniki badania aCGH były weryfikowane badaniem interfazowych oraz metafazowych chromosomów metodą FISH. 	<ul style="list-style-type: none"> • warianty liczby kopii (CNV – wszystkie; patogenne w odniesieniu do diagnostyki anomalii kardiologicznych płodu) • liczba delecji • liczba duplikacji

⁹ interphase fluorescence in situ hybridization

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Lovrecic 2016 Słowenia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena użyteczności klinicznej prenatalnej diagnostyki z zastosowaniem mikromacierzy w diagnostyce submikroskopowych aberracji chromosomowych</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe • jednonarodowe (Słowenia) • badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> lipiec 2012 r. – październik 2015 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety ciężarne ze wskazaniem do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej tj. nieprawidłowy kariotyp, nieprawidłowości w USG, rearanżacje chromosomowe w poprzedniej ciąży lub u rodziców.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Materiał badany:</u> płyn owodniowy, kosmówka, krew płodowa, tkanka płodowa</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 200 spośród 218 pacjentów u których wykonano badanie aCGH – 18 pacjentów wykluczonych z uwagi na nieprawidłowy kariotyp płodu (zrównoważona/niezrównoważona translokacja/rearanżacja lub chromosom markerowy) lub rearanżacje chromosomowe w poprzedniej ciąży lub u rodziców</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u 200 pacjentów przed oceną aCGH wykonano RAD (QF-PCR) w celu wykluczenia aberracji liczbowych chromosomów 13, 18, 21, X i Y • aCGH z zastosowaniem Agilent SurePrint G3 Unrestricted CGH ISCA v2, 8x60K 	<ul style="list-style-type: none"> • Warianty liczby kopii (CNV – ogółem; patogeniczne, łagodne, przypadkowe) • Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS)
<p>Malan 2016 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wartości dodanej procedury z zastosowaniem aCGH minimalizującej wykrywanie VOUS przy jednoczesnym zwiększeniu wykrywania zaburzeń chromosomowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe • jednonarodowe (Słowenia) • badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> 15 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> anomalie płodu stwierdzone w badaniu USG, zwiększona przezierność karkowa ($\geq 3,5$ mm).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> aneuploidie stwierdzone we wstępnym badaniu FISH lub bezpośrednim badaniu cytogenetycznym</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=133), płyn owodniowy (n=312)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 382 z 445 wstępnie zakwalifikowanych pacjentów. W okresie badania 308 ciąż było w trakcie, a 72 ciąż zostały zakończone przed wykonaniem badania aCGH z powodu ciężkich wad rozwojowych stwierdzonych podczas USG. Z pierwszej grupy, po ponownej ocenie i podejrzeniach wad rozwojowych usunięto 47 ciąż.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Materiał genetyczny płodów został wstępnie przebadany z zastosowaniem FISH lub bezpośredniego badania cytogenetycznego próbek w celu identyfikacji głównych aneuploidii. Wyniki badania oceniono dla 374 z 382 próbek po wykluczeniu 8 próbek z aneuploidiami, które zostały wykryte przez aCGH. • aCGH z zastosowaniem mikromacierzy zaprojektowanej i dostosowanej w celu ograniczenia identyfikacji VOUS – PrecytoNEM® (Agilent Technologies, Santa Clara, Calif., USA). Ponadto w tym celu dokonano również ponownej analizy danych pierwotnych w wysokiej rozdzielczości. • Obecność mozaikowości lub triploidii potencjalnie 	<ul style="list-style-type: none"> • Warianty liczby kopii (CNV – wszystkie; patogeniczne łagodne, przypadkowe) • Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) • mozaicyzm

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
			<p>pominiętej w analizie aCGH oceniano po analizie 12 barwionych metodą Giemsy metafaz pochodzących z hodowli komórek płynu owodniowego. W przypadku próbek kosmków kosmówkowych wykonano bezpośrednią technikę cytogenetyczną, stosując standardowe procedury wykrywania wspólnych aneuploidii (trisomia 21, 13, 18 i monosomia X) oraz triploidii, a także w celu określenia płci płodu. U płodów z CNVp przeprowadzono standardowe kariotypowanie z użyciem analizy GTG i RHG na hodowanych amniocytach płodowych lub kosmkach kosmówkowych i na hodowlach macierzystych limfocytów krwi obwodowej zgodnie ze standardowymi procedurami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzono testy aneuploidii FISH na niehodowanych amniocytach z płodów podejrzewanych o aneuploidię na podstawie badania ultrasonograficznego o (takich jak trisomia 21, 13, 18 i monosomia X). Analizę przeprowadzono na próbkach, w których wykryto nierównowagę genomu przez aCGH w celu potwierdzenia CNV i określenia rodzaju przegrupowania do poradnictwa genetycznego. • W celu pogłębionej analizy wykrytych zmian analizowano próbki krwi rodziców 	

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
			z zastosowaniem FISH	
<p>Wright 2016 Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> walidacja aCGH w diagnostyce prenatalnej w ciążyach o wysokim ryzyku</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Australia) badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> czerwiec 2013 –sierpień 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nieprawidłowy wynik USG, zwiększona przezierność karkowa, wysokie ryzyko określone na podstawie badań biochemicznych krwi matki lub przesiewowego badania wolnego płodowego DNA lub wcześniej występujące aberracje chromosomowe</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niepokój rodziców</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka, płyn owodniowy</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 213 płodów (materiału z badań prenatalnych) Mediana wieku matki: 31,1 lat (18-45) Mediana wieku ciąży podczas amniocentezy: 16 tc. +1 (13 tc.+6–37 tc.+6), biopsji kosmówki 12 tc.+1 (11+1 tc.–13 tc.+5) 	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie próbki poddano badaniu QF-PCR, kariotypowaniu i aCGH (8x60K ISCA). Wyniki nieprawidłowe aCGH zostały zweryfikowane SNP aCGH (CytoSNP-850K v1.1 Beadchip) 	<ul style="list-style-type: none"> CNV (nie raportowano łagodnych CNV) Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) Mozaicyzm Specyficzność Czułość PPV NPV
<p>Di Gregorio 2015 Włochy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Associazione Studio Malformazioni, MURST 60%</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IVC</p>	<p><u>Cel:</u> ocena wskaźnika wykrywalności analizy aCGH w identyfikacji patogennych delecji/duplikacji chromosomów u płodów z jednym lub wieloma CMs. (ang. Cogenital malformations, wrodzone wady rozwojowe)</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednośrodkowe <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2010 – wrzesień 2013</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH, kariotypowanie</p> <p><u>Komparator:</u> kariotypowanie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poważne wady wrodzone <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Płody z podejrzanymi zakaźnymi przyczynami anomalii choroba monogenną poходzenie choroby niegenetyczne. <p><u>Materiał badany:</u> DNA z zamrożonej tkanki płodu (biopsja kosmówki, płynu owodniowego lub f broblastów)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33 płody</p>	<ul style="list-style-type: none"> kariotypowanie aCGH <p>Badanie aCGH przeprowadzono z zastosowaniem 60K whole-genome oligonucleotide microarray. Preparaty były zeskanowane skanerem G2565BA i zanalizowane przy użyciu programu Agilent CGH Analytics software ver. 4.0.81 (Agilent Technologies).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność diagnostyczna: wskaźn k wykrycia patogennych delecji/duplikacji chromosomalnych

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>			
<p>Dupont 2015 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena prenatalna współwystępowania wariantów liczby kopii w zespole mikroduplikacji chromosomu 22q11.2</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe międzynarodowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2011 – listopad 2013</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> przypadki z mikroduplikacją 22q11.2 wykrytą podczas badań prenatalnych (badanie kosmówki: 11 przypadków; płynu owodniowego: 11 przypadków; tkanek płodu: 2 przypadki). Materiał pobrany z pomiędzy 12 a 36 tygodniem ciąży (średnia: 19). Rozpoznanie dokonano na podstawie: badania USG (zwiększone parametry przezierności karkowej (n = 7), mnogie wady wrodzone (n = 7), wielowodzie (n = 2), izolowany obustronny rozszczep podniebienia (n = 1), izolowana wrodzona wada serca (n = 1) i wewnątrzmaciczne obumarcie płodu (n = 1)); dodatnie przesiewowe badanie surowicy w kierunku zespołu Downa (n = 2), historia rodzinna wskazująca na występowanie mikroduplikacji 22q11.2 (n = 2), oraz zaawansowany wiek matki (n = 1).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=11), płyn owodniowy (n=11), tkanki płodu (n=2)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 24 przypadki prenatalne ze zdiagnozowaną mikroduplikacją 22q11.2 Średni wiek ciąży w dniu pobrania materiału do badania: 19 tc. (12–36 tc.) 15 przypadków mikroduplikacji było dziedzicznych od zdrowych rodziców, 6 mikroduplikacji de novo, w 3 przypadkach nie stwierdzono dziedziczności, gdyż nie przeprowadzono badania wśród rodziców. 	<p>Przeprowadzone badanie cytogenetyczne oceny prążków G i R wykazało prawidłowe chromosomy we wszystkich badanych próbkach. Następnie przeprowadzono badanie Prenatal BoBs™ (n= 14) lub interphase FISH (n= 6), lub aCGH (n = 4), które wykryły mikroduplikacje 22q11.2 – rodzaj wykonanego badania w zależności od ośrodka. Metafaza FISH potwierdziła translokację intrachromosomalną i interchromosomalną.</p> <p>Powtórny analizę materiału przeprowadzono za pomocą aCGH z zastosowaniem różnych platform (Agilent 180K, Agilent 105K, Agilent 60K, Agilent targeted custom design 44K, PerkinElmer-CGX12 135K, and Illumina™ 300K) w celu: diagnostyki mikroduplikacji 22q11.2, potwierdzenia przypadków zdiagnozowanych za pomocą innych badań (Prenatal BoBs lub FISH), zidentyfikowania dodatkowych wariantów liczby kopii (CNV). Badanie aCGH przeprowadzono w 17 przypadkach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> warianty liczby kopii (CNV: powszechne, rzadkie nawracające) mikroduplikacje

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Sun 2015 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena użyteczności aCGH w diagnostyce prenatalnej w grupie pacjentów ze zdiagnozowanymi wadami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) za pomocą USG, ale prawidłowym kariotypem oraz ocena wariantów liczby kopii u płodów powodujących określone rodzaje wad rozwojowych OUN.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe • jednonarodowe (Chiny) • badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> grudzień 2011–czerwiec 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> dokładny test Fishera do porównania pomiędzy grupą z wadami izolowanymi OUN i grupą z wadami OUN i innymi nieprawidłowościami</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowane wady ośrodkowego układu nerwowego z lub bez towarzyszących innych wad stwierdzonych w badaniu USG, z prawidłowym kariotypem określonym tradycyjnym kariotypowaniem (G-banding).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> krew pępowinowa (n=46)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 46 płodów, spośród których 26 miało wady izolowane OUN, u 22 stwierdzone wady związane były z innymi nieprawidłowościami.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 30 (65,2%) próbek analizowanych aCGH, 16 (34,8%) SNP array. • Rozdzielczość aCGH 8 × 60K na macierzach oligonukleotydowych (Agilent) oraz SNP array 750K (Affymetrix CytoScan 750KArray) 	<ul style="list-style-type: none"> • warianty liczby kopii (CNV)
<p>Brady 2014 Belgia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Agency for Innovation by Science and Technology (IWT) (SBO-60848 to J.R.V.); Research Foundation Flanders (FWO) (FWO grant G.0320.07. to J.V.); University of Leuven (KU Leuven) SymBioSys (PFV/10/016 and GOA/12/015 to J.R.V. and K.D.).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena klinicznej użyteczności aCGH w diagnostyce prenatalnej płodów z nieprawidłowym wyn kiem w badaniu USG.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • jednonarodowe (Belgia) • badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> 3 lata</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> tradycyjne kariotypowanie</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> mnogie lub izolowane wady zdiagnozowane w badaniu USG w których diagnostyce zalecane są dalsze inwazyjne i genetyczne badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=85), płyn owodniowy (n=262), krew płodu (n=56)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 403 próbki prenatalne, spośród których 383 nadawały się do oceny aCGH 	<ul style="list-style-type: none"> • Po wykryciu nieprawidłowości w USG, przeprowadzono analizę RAD (rapid neuploidy detection) za pomocą badania FISH lub Q-PCR w celu wykluczenia powszechnych autosomalnych i zależnych od chromosomu aneuploidii oraz triploidii. Nie przeprowadzono tradycyjnego kariotypowania. • Następnie przeprowadzono aCGH (w 1 ośrodku: CytoSure Syndrome Plus 105K array i CytoSure Syndrome Plus 180K array, w 2 ośrodku: Agilent 60K lub Agilent 180K). 	<ul style="list-style-type: none"> • Submikroskopowe CNV • warianty liczby kopii (CNV – patogeniczne, rzadko dziedziczone i łagodne) • Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) • Odwrócona delekcja/duplikacja • Niezrównoważone translokacje • Chromosomy markerowe • Mozaicyzm • Skuteczność diagnostyczna

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> Wykryte patogeniczne CNV potwierdzano konwencjonalnym kariotypowaniem, FISH, MLPA lub Q-PCR. <p>Próbki rodziców badano wyłącznie w przypadku wykrycia nieprawidłowości u płodu i oceniano wyłącznie określone regiony genów.</p>	
<p>Carey 2014 Australia</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IV C</p>	<p>Cel: ocena wykrywania mozaicyzmu w materiale z biopsji kosmówki lub płynu owodniowego z zastosowaniem aCGH oraz QF-PCR.</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe • jednonarodowe (Australia) • badanie przekrojowe <p><u>Okres badań</u>: lipiec 2011 – kwiecień 2013</p> <p><u>Interwencja</u>: aCGH</p> <p><u>Komparator</u>: kariotypowanie</p> <p><u>Analiza statystyczna</u>: test zgodności chi-kwadrat / dokładny test Fishera¹⁰</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: różnorodne wskazania do diagnostyki genetycznej, w tym: wiek matki, podwyższone ryzyko aneuploidii określone na podstawie badań przesiewowych w pierwszym trymestrze ciąży, nieprawidłowości strukturalne płodu wykryte w badaniu USG, nieprawidłowości genetyczne w poprzednich ciążach lub w rodzinie, troska rodzicielska lub zgon płodu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie określono</p> <p><u>Materiał badany</u>: kosmówka (n=953), płyn owodniowy (n=656)</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1609 płodów 	<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów przeprowadzono kariotypowanie lub aCGH i QF-PCR bez równoczesnego, konwencjonalnego kariotypowania. • Rozdzielczość aCGH: 70 kb 	<ul style="list-style-type: none"> • Mozaicyzm
<p>Chen 2014 Tajwan</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: badanie częściowo sponsorowane z grantów badawczych jednego z współautorów oraz przez Changhua Christian Hospital</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IV C</p>	<p>Cel: zastosowanie aCGH o wysokiej rozdzielczości do wyjaśnienia przyczyn genetycznych wad stożka i pnia naczyniowego (CTD - Conotruncal heart defects) u pacjentów z negatywnym wynikiem badania FISH w kierunku mikrodelecji 22q11.2.</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • jednonarodowe (Tajwan) • badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej 	<p><u>Kryteria włączenia</u>: CTD w badaniu echokardiograficznym płodu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie określono</p> <p><u>Materiał badany</u>: płodowe próbki amniocytów lub fibroblastów, pobrane do diagnozy prenatalnej za pomocą amniopunkcji lub pobrane do badania poporodowego po zakończeniu ciąży.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: 45 płodów z CTD; w tym zespół Fallota (n=27), przełożenie wielkich pni tętniczych z ubytkiem przegrody międzykomorowej (n=5), wspólny pień tętniczo-płucny (n=3), prawostronny łuk aorty</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U 45 płodów wykonano badania cytogenetyczne, w tym kariotypowanie oraz badanie FISH w kierunku zespołu delecji 22q11.2. • Badanie aCGH przeprowadzono na próbkach 8 płodów z prawidłowymi wynikami kariotypowania i FISH. aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych DNA o rozdzielczości 8x60K (Agilent customer design ID 040427, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan) 	<ul style="list-style-type: none"> • Warianty liczby kopii (CNV – wszystkie, łagodne) • Liczba delecji • Liczba duplikacji

¹⁰ analiza zastosowana do porównania grup badanych z wynikami odrębnych badań

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Okres badań:</u> 2005 – 2012</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p>(n=2), przerwanie łuku aorty (n=1), dwuodpływowa prawa komora serca (n=7).</p> <p>Spośród 45 próbek badanie aCGH wykonano na próbkach 8 płodów z prawidłowymi wynkami kariotypowania oraz FISH (u 37 wykluczonych z badania aCGH płodów stwierdzono: trisomię 21 (n=8), trisomię 18 (n=1), zespół Turnera (n=5), delecję 13q (n=1), delecję 22q11.2. (n=22).</p>	<p>oraz 4x180K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)</p> <p>Próbki przebadane aCGH poddano również analizie qPCR oraz sekwencjonowaniu genu TBX1 metodą Sangera.</p>	
<p>Mosca-Boidron 2013 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant z University Hospital of Dijon oraz rady regionalnej Burgundji</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> opracowanie udoskonalonej techniki ekstrakcji DNA z 1 ml płynu owodniowego (komórki nie poddawane hodowli) u pacjentów w wieku ciążowym poniżej 16. tygodni i umożliwienie zastosowania macierzy CGH bez amplifikacji DNA.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Francja) badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> nie określono</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> regresja liniowa¹¹.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zaawansowany wiek matki, nieprawidłowe wyniki badania USG, nieprawidłowości chromosomowe w wywiadzie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Materiał badany:</u> płyn owodniowy</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 10 próbek spośród 90 próbek została wykorzystana do walidacji testu aCGH (<16. tygodnia ciąży).</p>	<ul style="list-style-type: none"> na 41 próbkach wykonano konwencjonalne kariotypowanie oraz FISH w celu zidentyfikowania aberracji chromosomowych Ekstrakcje DNA przeprowadzono z zastosowaniem zmodyfikowanego protokołu QIAmp DNA Mini kit (Qiagen, Valencia, CA), Do badania aCGH wykorzystano Agilent Human Genome CGH Microarray Kit 44 K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). 	<ul style="list-style-type: none"> Czułość Specyficzność
<p>Rooryck 2013 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena aCGH oraz opracowanie prostej strategii określenia ciąży, w przypadku których aCGH może mieć najwyższą wartość i zminimalizować trudności z interpretacją i diagnozą.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednoośrodkowe jednonarodowe (Francja) badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety u których wykonano biopsję kosmówki między 12. i 35. tygodniem ciąży liczonym od ostatniej miesiączki.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=224)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 224 próbki pobrane podczas biopsji kosmówki, aCGH przeprowadzone na 160 próbkach. Pacjentów podzielono na grupy według wskazania do badań:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badania wykonane na pobranych próbkach: iFISH, klasyczne kariotypowanie (R-banding, nigdy jako test pierwszego rzutu), aCGH lub inne badania molekularne lub histologiczne łożyska aCGH przeprowadzone u płodów w których stwierdzono nieprawidłowości za pomocą kariotypowania (n=18) w celu 	<ul style="list-style-type: none"> aberracje chromosomowe CNV istotne klinicznie

¹¹ Model zastosowany do oceny związku pomiędzy ilością DNA a wiekiem ciąży. Ten sam model, odpowiadający analizie wariancji został zastosowany do porównania z wynikami innych badań

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Okres badań:</u> brak informacji</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH, FISH, klasyczne kariotypowanie</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	nieprawidłowy kariotyp (n=18), zwiększona przezierność karkowa >3,5 mm (n=57), stwierdzone nieprawidłowości w badaniu USG w II. i III. trymestrze ciąży (n=36), ciężkie nieprawidłowości stwierdzone w badaniu USG (n=49).	<p>określenia rearanżacji oraz u płodów u których nie stwierdzono nieprawidłowości za pomocą kariotypowania (n=142)</p> <ul style="list-style-type: none"> aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych, o rozdzielczości 8 x 60 K (Agilent Technologies) 	
<p>Scott 2013 Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena aCGH oraz QF-PCR w diagnostyce prenatalnej jako badanie pierwszego rzutu oraz ocena występowania CNV w odniesieniu do wyników badań USG, parametrów biochemicznych i badań przesiewowych wykonywanych w I. trymestrze ciąży.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednośrodkowe jednonarodowe (Australia) badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> lipiec 2011–wrzesień 2012</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH i QF-PCR</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> test Chi-kwadrat do porównania zmiennych dyskretnych lub test Fishera jeśli liczebność grupy była poniżej 5 os., iloraz szans.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> kobiety u których wykonano inwazyjne badania prenatalne (biopsja kosmówki lub pobranie płynu owodniowego) i przeprowadzono badanie aCGH</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=624), płyn owodniowy (n=425)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 1029 kobiet, w tym 1007 w ciąży pojedynczej, 4 ciąży bliźniacze jednojajowe, 12 ciąży bliźniaczych dwujajowych oraz 6 kobiet dostarczyło 14 próbek z innych ciąży lub zdatkowych badań wykonywanych podczas ciąży. Średni wiek matki 37 lat (20-47). Badanie aCGH wykonano na 1001 próbkach (95,4% ogółu).</p>	<ul style="list-style-type: none"> aCGH wykonano na wszystkich analizowanych próbkach QF-PCR przeprowadzono do szybkiego wykrywania aneuploidii (RAD) U matek wykonano rozmaz policzkowy w celu wykonania badań przesiewowych w kierunku mutacji związanych z mukowiscydozą (F508del) i do wykluczenia przypadków skażenia próbek z łożyska lub płynu owodniowego materiałem matki. 	<ul style="list-style-type: none"> warianty liczby kopii (CNV) duplikacje/m krodelece Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS)
<p>Vestergaard 2013 Dania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wydajności diagnostycznej aCGH w diagnostyce aberracji genetycznych u płodów z nieprawidłowym wynikiem USG.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednośrodkowe jednonarodowe (Dania) badanie przekrojowe <p><u>Okres badań:</u> marzec 2009–kwiecień 2012</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> nieprawidłowy wynik USG, rozumiany jako zdiagnozowanie wad strukturalnych, izolowanych lub mnogich; izolowana zwiększona przezierność karkowa >5 mm lub współwystępujący naczynek limfatyczny torbielowaty lub obrzęk w I. trymestrze ciąży; kobiety uczestniczące w badaniu przesiewowym w I. lub II. trymestrze ciąży</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> Do grudnia 2011 r. wykonywano badania aCGH jako uzupełnienie dotychczasowej, klasycznej diagnostyki cytogenetycznej u 44 kobiet, od stycznia do kwietnia 2012 r. wykonano u 46 kobiet badania aCGH zamiast klasycznej diagnostyki cytogenetycznej i tradycyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> warianty liczby kopii (CNV) liczba duplikacji/delekcji

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Materiał badany:</u> kosmówka (n=17), płyn owodniowy (n=46), wewnątrzmaciczny materiał z tkanki łożyska i/lub płodu – resztki jaja płodowego (products of conception) (n=26)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 89 płodów, bez miękkich markerów; średni wiek matki 30,1 lat (20,8–38,5), średni wiek ciąży 19,4 tc. (11,5–35,0). 14 (16%) ciąż żywych bez informacji o wadach wrodzonych, 18 (20%) ciąż żywych z wykrytymi wadami wrodzonymi, 4 (4,5%) martwe urodzenia, 2 (2,2%) zgony niemowląt po urodzeniu, 51 (57%) zaplanowanych aborcji.</p>	<p>kariotypowania za wyjątkiem 6 przypadków (gdzie przeprowadzono kariotypowanie).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tradycyjne kariotypowanie przeprowadzono u 50/89 przypadków (56,2%). • aCGH przeprowadzono u 89 (100%) przypadków. Rozdzielczość: 180K (Agilent Technologies Inc.) na macierzach oligonukleotydowych. <p>Jednocześnie pobierano próbki do badania od rodziców, które analizowano jeśli zidentyfikowano u płodu za pomocą aCGH CNV o niepewnym znaczeniu klinicznym lub w celu określenia ryzyka w przypadku kolejnej ciąży.</p>	
Padaczki ze współistniejącymi nieprawidłowościami				
<p>Olson 2014 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wydajności diagnostycznej aCGH u pacjentów z padaczką zdiagnozowaną klinicznie oraz identyfikacja nowych wariantów kopii</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe • jednonarodowe (USA) • badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> październik 2010–luty 2011</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH <u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze zdiagnozowaną padaczką lub napadami padaczkowymi wg klasyfikacji ICD-9, u których przeprowadzono badanie aCGH w okresie październik 2010–luty 2011.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> brak informacji (n=805)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 805 pacjentów, brak szczegółowych informacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia zbierano informacje o CNV. • W przypadku pacjentów z CNV zgodnymi ze zdiagnozowanymi zespołami padaczkowymi, zidentyfikowanymi genami odpowiadającymi za epilepsję, hotspoty, lub zidentyfikowanych obszarach z nawracającymi napadami, zgodnymi z CNV, analizowano dane fenotypowe i klasyfikowano każdego pacjenta do grupy z ogniskową vs. ogólną padaczką, zespołem padaczkowym, inną diagnozą, nieprawidłowości w badaniach obrazowych, inne wyniki badań genetycznych lub metabolicznych, czynniki ryzyka padaczki, 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV ogółem • CNV związane ze znanymi zespołami towarzyszącymi epilepsji oraz innymi genami wywołującymi padaczkę • CNV związane z hotspotami • Dodatkowe regiony związane z epilepsją i zidentyfikowane w aCGH • nowe CNV potencjalnie związane z epilepsją

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
			<p>współistniejące choroby neuropsychiatryczne i wywiad rodzinny w kierunku padaczki lub drgawek gorączkowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNV patogenne ustalono na podstawie wyników aCGH, zgodności wyników z fenotypem klinicznym oraz aktualnych informacji o zespołach padaczkowych, genach i hotspotach aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych (Agilent 244 K) <p>Badania aCGH przeprowadzono również u biologicznych rodziców pacjentów z CNV o niepewnym znaczeniu.</p>	
Badania postnatalne wykrywania aberracji chromosomowych				
<p>Liu 2016 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono (badanie wspierane przez <i>The National Natural Science Foundation of China</i> oraz <i>The Program of Advanced Study to Go Abroad - Henan provincial health system</i>).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena użyteczności diagnostycznej konwencjonalnego kariotypowania i aCGH w analizie kariotypów chromosomów i wykrywania CNV u pacjentów z tetralogią Fallota (TOF)</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoosrodkowe • jednonarodowe (Chiny) • badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> grudzień 2014 – grudzień 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> kariotypowanie prążków G (G-banding), następnie aCGH i walidacja qPCR</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci szpitala Henan Provincial People's Hospital z zdiagnozowaną TOF potwierdzoną przez echokardiografię, badanie przedmiotowe i operację, otrzymujący leczenie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie określono</p> <p><u>Materiał badany:</u> krew żylna (3mL) pobrana od każdego pacjenta; na barwionych metodą Giemsy chromosomach przeprowadzono analizę mikroskopową 30 faz mitotycznych, następnie badany materiał poddano ekstrakcji DNA za pomocą zestawu <i>Tiangen Biochemical Science and Technology Co Ltd, Pekin, Chiny</i>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 86 leczonych pacjentów z zdiagnozowaną TOF, w tym 46 mężczyzn i 40 kobiet. Wiek pacjentów wynosił od 3 miesięcy do 28 lat. Brak genetycznego powiązania/pokrewieństwa pomiędzy pacjentami.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzone kariotypowanie prążków G, wykazało prawidłowy kariotyp chromosomalny wśród wszystkich (86 pacjentów z TOF) biorących udział w badaniu, dlatego wykonano następnie badanie aCGH przy użyciu mikromacierzy SurePrint G3 Human CGH Microarray o rozdzielczości 8x60k (Santa Clara, USA) i oprogramowania wspierającego, następnie przeprowadzono ilościową polimerazę reakcji łańcuchowych (qPCR) w celu walidacji wyników wykrytych CNV (powyżej 200 kb) wykorzystującą narzędzie qPCR typu StepOne (ABI, Vernon, USA). 	<ul style="list-style-type: none"> • CNV • liczba duplikacji • liczba delecji

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>Mc Cormack 2016 Nowa Zelandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IVC</p>	<p><u>Cel:</u> Określenie całkowitej liczby CNV, liczby patogenicznych CNV przypadających na chromosom oraz liczby najczęściej występujących zespołów genetycznych.</p> <p><u>Informacja o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Nowa Zelandia) badanie obserwacyjne retrospektywne <p><u>Okres badań:</u> do końca czerwca 2015r.</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek pacjentów: noworodki i starsi od jednej lub wielu wad wrodzonych do opóźnienia rozwoju układu nerwowego z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi lub bez nich pacjenci z dwiema lub więcej nieprawidłowościami wykrytymi podczas badania ultrasonograficznego <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> próbki prenatalne i postnatalne</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=5369 Produkty poczęcia n=230 Próbki prenatalne=40</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badanie zostało wykonane przy użyciu: Affymetrix Cytogenetics Whole-Genome 2.7 M Array oraz CytoScan 750K Array. Pierwsza z nich zawierała 2,36 M niepolimorficzne markery i 400k markery SNP ze średnim odstępem między próbkami 1 kb, a ta ostatnia zawiera 550 k niepolimorficzne markery i 200 k markery SNP, ze średnią odległością między próbkami 4,1 kb. Początkowo próbki były przetwarzane w celu badania aCGH niezależnie od tego, czy prawdopodobnie były aneuploidalne. Następnie, próbki te badano za pomocą FISH lub kariotypowania przed aCGH. 	<ul style="list-style-type: none"> warianty liczby kopii (CNV: patogeniczne) warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) delekcje duplikacje mozaicyzm aneuploidie zespoły genetyczne wystąpienie CNV chromosomu X
<p>Ahn 2013 Wielka Brytania (UK)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> ocena wydajności aCGH jako badania pierwszego rzutu w diagnozowaniu aberracji chromosomowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (UK) badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> czerwiec 2008 - wrzesień 2012</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH, i dodatkowo kariotypowanie, QF-PCR, FISH, MLPA</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> analizowano DNA pacjentów wyłącznie ze stwierdzonymi nieprawidłowościami chromosomowymi od września 2008 r.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> DNA pacjentów wyodrębnione z krwi obwodowej/ śliny lub DNA dostarczone przez zewnętrzne laboratoria (n=8 794)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 8 794 pacjentów z niepełnosprawnością, z różnych ośrodków regionu NHS Foundation Trust, Londyn SE1 9RT (UK) oraz z innych ośrodków zarówno w UK, jak i za granicą. Mediana wieku pacjentów wynosiła 4 lata (zakres: noworodek – 78 rok życia). Skierowania na badania dotyczyły opóźnienia rozwojowego, bardziej specyficznych zaburzeń neurologicznych (zaburzenia ze spektrum autyzmu, zespół nadpobudliwości psychoruchowej, itp.), wad wrodzonych, dysmorfizmu lub innych wad fentypu (jak np. plamy <i>café au lait</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Najpierw zastosowano platformę macierzy oligonukleotydowej Agilent 4x44k AMADID 017457, zastąpioną w 2010 r. platformą 8x60k (AMADID 028469). Analizę przeprowadzono z zastosowaniem algorytmu Agilent ADM-2, a następnie z użyciem algorytmu ADM-1, aby zmaksymalizować wykrywanie mozaicyzmu. Wszystkie pobrane próbki z innymi zachwianiami zostały ponownie przetestowane przy użyciu kariotypowania z pasmem G (G-banding), badania QF-PCR, FISH, niestandardowego MLPA lub ponownego badania macierzy. 	<ul style="list-style-type: none"> CNV Duplikacje, nullisomie, delekcje, triplikacje, amplifikacje i mozaicyzm
<p>Ahn 2010 Wielka Brytania (UK)</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena wydajności aCGH oraz zasadności zastąpienia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> w fazie walidacji badania analizowano DNA pacjentów wyłącznie ze</p>	<ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentów wykonano 	<ul style="list-style-type: none"> CNV

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p>konwencjonalnego kariotypowania aCGH w diagnozowaniu aberracji chromosomowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Wielka Brytania) badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> kwiecień 2008 – grudzień 2009 (etap walidacji), od maja 2009 (badanie właściwe wszystkich próbek)</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH, kariotypowanie</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p>stwierdzonymi nieprawidłowościami chromosomowymi wykrytymi za pomocą kariotypowania (G-banding) – w celu potwierdzenia i walidacji aCGH. Następnie do właściwego badania włączano pacjentów z prawdopodobnymi aberracjami submikroskopowymi u których kariotypowanie nie wykazało nieprawidłowości.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> DNA pacjentów (n=2414)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 2414 pacjentów, brak szczegółowych informacji</p>	<p>konwencjonalne kariotypowanie, którego wynik był prawidłowy.</p> <ul style="list-style-type: none"> Od kwietnia 2008 r. aCGH jest procedurą zwalidowaną i od maja 2009 r. została wprowadzona jako badanie pierwszego rzutu zamiast kariotypowania. Walidację aCGH przeprowadzono stosując macierze oligonukleotydowe i BAC. aCGH o rozdzieleności 4 × 44 K <p>Pobierano próbki do badania od rodziców (odsetek pobrań: 40%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Duplikacje, delecje, triplikacje, markery i mozaicyzm
Badania postnatalne opóźnienie rozwoju/niepełnosprawność intelektualne i inne wady wrodzone/cechy dysmorficzne				
<p>Stalman 2018 Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Tergooi Grant for Support of Scientific Research, KNAW Ter Meulen Fund, Jo Kolk Study Fund, ZonMW Rare Disease Network Grant, the Baby Bio Bank, Wellbeing of Women, Biomedical Research Centre Grant.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIC</p>	<p><u>Cel:</u> określenie skutecznego podejścia diagnostycznego u noworodków SGA.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne badanie kohortowe osób z niską masą urodzeniową w wieku płodowym wielonarodowe (Holandia, Wielka Brytania) <p><u>Okres badań:</u> nie określono</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH) badania metylacji całego genomu sekwencjonowanie eksomowe <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> masę przy urodzeniu na poziomie lub poniżej dziesiątego centyla, dostępność próbek pochodzących od rodziców, oraz brak głównych wad strukturalnych, noworodki z zaburzonym wzrostem wewnątrzmacicznym (IUGR) bez wskazówek dotyczących konkretnej diagnozy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p><u>Materiał badany:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DNA noworodków z SGA: uzyskane z biopsji od strony płodu z łożyska w pobliżu przyłączenia pępowiny DNA rodzicielskie z próbek krwi DNA noworodków zdrowych: uzyskane z biopsji od strony matczynej z łożyska. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Próba badana: 21.</p>	<ul style="list-style-type: none"> array-CGH do detekcji CNVs badania metylacji całego genomu w celu odkrycia zaburzeń metylacji sekwencjonowanie eksomowe do wykrycia wariantów sekwencji u noworodków z SGA. <p>aCGH wykonano przy użyciu Agilent 180K oligo-array (Agilent, Santa Clara, CA), o łącznej medianie wagi próby 13 kb i wyszukiwarki GRCh37/hg19. Dane zostały przeanalizowane na Genomic Workbench 6.5 (Agilent) i Cartagenia [BENCHlab CNV v5.0(r6643); Agilent].</p>	<p>Istotne klinicznie CNV, zaburzenia metylacji i sekwencje wariantów.</p>
<p>Kon 2015 Japonia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant-in-Aid from</p>	<p><u>Cel:</u> określenie częstości i rodzaju wad genetycznych występujących u pacjentów ze spadnictwem</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> mężczyźni przyjęci do kliniki z powodu spadziewstwa</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> Obecność CNV była sprawdzana za pomocą aCGH. Rodzaj mikromacierzy: 8 × 60 k format, catalog 	<ul style="list-style-type: none"> mutacje genów sprawczych/kandydowanych/podatności submikroskopowe CNV w genomie

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
<p>the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Grant-in-Aid from the Japan Society for the Promotion of Science;</p> <p>Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, from the National Center for Child Health and Development and from the Takeda Foundation</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IVC</p>	<p>niezmazany z żadnym zespołem.</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoosrodkowe • badanie przekrojowe <p><u>Okres badania</u>: brak</p> <p><u>Komparator</u>: brak</p> <p><u>Analiza statystyczna</u>: brak</p>	<p><u>Materiał badany</u>: brak</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: n=62</p>	<p>number G4450A, Agilent Technologies</p>	
<p>McGowan 2015 Wielka Brytania</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IVC</p>	<p><u>Cel</u>: badanie kobiet z malformacjami macicy powstałymi w skutek zaburzeń rozwoju przewodu Mullera, w tym kobiet z zespołem Mayera-Rokitansky'ego-Küstera-Hausera.</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwuletnie prospektywne badanie kliniczne • jednoosrodkowe • jednonarodowe (UK) <p><u>Okres badania</u>: brak</p> <p><u>Komparator</u>: brak</p> <p><u>Analiza statystyczna</u>: brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: kobiety powyżej 16 r.ż. malformacjami macicy powstałymi w skutek zaburzeń rozwoju przewodu Mullera</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: brak zdolności do wyrażenia zgody na udział w badaniu</p> <p><u>Materiał badany</u>: próbki krwi</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: n=35</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrodupikacje były wykryte za pomocą badania aCGH i potwierdzone fluorescencyjną hybrydyzacją in situ. • Użyte mikromacierze: <ul style="list-style-type: none"> -CytoChip Oligo ISCA 8x60K v2 array (NCBI Build 36 and GRCh37). -CytoChip Oligo ISCA 4-180K 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowości w układzie rozrodczym • aberracje chromosomowe występujące u badanych kobiet
<p>Chong 2014 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Health and Health Services Research Fund oraz National Basic Research Program of China.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych</u>: IV C</p>	<p><u>Cel</u>: Ocena występowania aberracji chromosomowych z zastosowaniem aCGH u dzieci z niepełnosprawnościami / opóźnieniami rozwojowymi, autyzmem lub licznymi wadami wrodzonymi.</p> <p><u>Informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloosrodkowe • jednonarodowe (Chiny) • badanie obserwacyjne retrospektywno-prospektywne bez grupy kontrolnej 	<p><u>Kryteria włączenia</u>: niepełnosprawność/ opóźnienia rozwojowe, zaburzenia ze spektrum autyzmu, liczne wady wrodzone.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie określono.</p> <p><u>Materiał badany</u>: nie określono</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>: 105 spośród 115 pacjentów Próbki od 10 pacjentów ze zdiagnozowanymi aberracjami chromosomowymi we wcześniejszych badaniach cytogenetycznych i/lub molekularnych zostały</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wszystkim pacjentom oraz ich rodzicom przed aCGH wykonano konwencjonalne kariotypowanie w celu wykluczenia dziedzicznych mikroskopowych aberracji chromosomowych lub nośników mutacji zbalansowanych. • Próbki od 10 pacjentów ze zdiagnozowanymi aberracjami chromosomowymi wraz z 10 próbkami od pacjentów z 	<ul style="list-style-type: none"> • warianty liczby kopii (CNV – wszystkie, patogeniczne) • Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) • Liczba delecji • Liczba duplikacji

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>Okres badań:</u> nie określono</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie określono</p>	zastosowane do walidacji badania.	<p>prawidłowym kariotypem zastosowano do zwalidowania aCGH</p> <ul style="list-style-type: none"> 105 pacjentów przebadano z zastosowaniem zwalidowanego aCGH (Agilent Technologies, USA). 67 pacjentów (63,8%) zostało przebadanych z zastosowaniem zaprojektowanej na zamówienie macierzy aCGH, 38 pacjentów (36,2%) – z zastosowaniem macierzy ISCA. 	
<p>Jain 2013 Indie</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IVC</p>	<p><u>Cel:</u> Przystudiowanie profilu kliniczno-etiologicznego dzieci z niepełnosprawnością intelektualną za pomocą podejścia algorytmicznego.</p> <p><u>Informacja o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie przekrojowe jednonarodowe jednoośrodkowe <p><u>Okres badań:</u> luty 2010 - luty 2011</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kariotypowanie molekularne badania w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X MLPA aCGH <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kariotypowanie molekularne badania w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X MLPA aCGH <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku od 3 miesięcy do 12 lat, z niepełnosprawnością intelektualną stwierdzoną w skali oceny rozwojowej dla indyjskich niemowląt, test Bineta Kulshreshtha i Vineland Social Maturity Scale DQ/IQ <70 -Q <70 - pacjenci z neuroregresją i autyzmem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześnieji zdiagnozowane przypadki nie zostały uwzględnione pacjenci, którzy byli zbyt chorzy, aby poddać się szczegółowemu postępowaniu, oraz ci, którzy nie wyrazili zgody <p><u>Materiał badany:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=101</p>	<ul style="list-style-type: none"> kariotypowanie molekularne badania w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X MLPA aCGH 	<ul style="list-style-type: none"> przyczyna niepełnosprawności intelektualnej wydajność diagnostyczna badań
<p>Tzetis 2012 Grecja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie określono</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IV C</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena użyteczności diagnostycznej aCGH w ustaleniu patogenności wykrytych CNV.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe jednonarodowe (Grecja) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z co najmniej jednym z wymienionych wskazań: opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność intelektualna, cechy dysmorficzne, pojedyncze lub wiele wady wrodzone, zaburzenia wzrostu, zaburzenia zachowania i/lub autyzm. Skierowani na badania w wyn ku konsultacji i innych</p>	<ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentów wykonano konwencjonalne kariotypowanie, którego wynik był prawidłowy za wyjątkiem 6 przypadków (mozaicyzm (2), markery 	<ul style="list-style-type: none"> CNV (ogółem, patogenne, o niejasnym znaczeniu, łagodne/nieistotne klinicznie) Duplikacje i delecje

Badanie	Cel i metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej <p><u>Okres badań:</u> od 2008 – brak informacji</p> <p><u>Interwencja:</u> aCGH</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p>	<p>badania przez poradnię genetyczną, pediatrę, neuropediatrę ze szpitali w Atenach lub przez prywatnego lekarza.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Materiał badany:</u> próbki krwi (n=334)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 334 pacjentów, większość pacjentów była diagnozowana za pomocą różnych badań diagnostycznych (w kierunku zespołu łamliwego chromosomu X, zespół Retta, badanie FISH lub badania metaboliczne), których wynik był we wszystkich przypadkach prawidłowy. Pacjenci z opóźnieniem rozwoju mowy lub motoryki zaklasyfikowano do grupy niepełnosprawności intelektualnej/opóźnienia rozwoju. Pacjenci z niskim wzrostem lub przerostem do grupy zaburzeń wzrostu. Pacjenci z poważnymi zaburzeniami twarzy (rozszerzenie wargi / podniebienia, nosa, ucha lub oka) i/lub z licznymi nieprawidłowościami dotyczącymi innych części ciała lub narządów zaklasyfikowano do grupy mnogich wad wrodzonych. Mediana wieku 4 lata (1 miesiąca – 38 lat).</p>	<p>chromosomowe (3), delecja (1))</p> <ul style="list-style-type: none"> aCGH wykonano na macierzach oligonukleotydowych o rozdzielczości 244K (u 145 pacjentów) i 4×180K (u 219 pacjentów) (SurePrint G3 arrays) <p>Pobierano próbki do badania od rodziców, jeśli wynik aCGH u pacjentów wykazał nieprawidłowości, w celu określenia dziedziczności i zapewnienia odpowiedniego doradztwa genetycznego (41 próbek).</p>	

5.3. Wyniki

5.3.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono umiarkowanej jakości opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą), dotyczące badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH).

W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 22. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Badanie	Wyniki					
Grande 2015	Tabela 1. Wyniki					
	Punkt końcowy	Badanie	Liczba pozytywnych wyników aCGH	Liczba pacjentów	Waga %	Różnica ryzyka (95% CI)
	Wykrywalność zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu	Tyreman (2009)	1	19	3,2	0,05 (-0,08, 0,19)
		Leung (2011)	4	48	5,5	0,08 (-0,00, 0,17)
		Shaffer (2012)	26	712	10,5	0,04 (0,02, 0,05)
		Srebniak (2012)	2	21	2,8	0,10 (-0,05, 0,24)
		Faas (2012)	0	28	6,8	0,00 (-0,07, 0,07)
		Armengol (2012)	1	25	4,5	0,04 (-0,06, 0,14)
		Scott (2013)	2	42	6,1	0,05 (-0,03, 0,12)
		Yatsenko (2013)	4	39	4,5	0,10 (-0,00, 0,21)
		Evangelidou (2013)	1	16	2,6	0,06 (-0,09, 0,22)
		Hillman (2013)	2	36	5,3	0,06 (-0,03, 0,14)
		Rooryck (2013)	3	57	6,9	0,05 (-0,01, 0,12)
		Fiorentino (2013)	3	27	3,3	0,11 (-0,02, 0,24)
		Brady (2014)	2	30	4,4	0,07 (-0,04, 0,17)
		Donnelly (2014)	12	234	9,7	0,05 (0,02, 0,08)
		Huang (2014)	0	215	10,7	0,00 (-0,01, 0,01)
		Oneda (2014)	4	53	6,0	0,08 (-0,00, 0,15)
		Lund (2015)	9	94	7,2	0,10 (0,03, 0,16)
		Metaanaliza (95% CI)	-	1696	100,0	0,05 (0,02, 0,08)
		Suma zdarzeń	76	-	-	-
	Heterogeniczność: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 104.08$, $df = 16$ ($p < 0.00001$); $I^2 = 85\%$ Test istotności ogólnego efektu (test for overall effect) $Z = 3.63$ ($p = 0.0003$)					
	Wykrywalność zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów z izolowaną zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu	Tyreman (2009)	1	18	2,8	0,06 (-0,09, 0,20)
		Leung (2011)	2	38	5,7	0,05 (-0,03, 0,14)
		Shaffer (2012)	18	568	13,0	0,03 (0,02, 0,05)
		Srebniak (2012)	1	15	2,2	0,07 (-0,10, 0,23)
		Armengol (2012)	1	25	4,4	0,04 (-0,06, 0,14)
		Faas (2012)	0	28	7,3	0,00 (-0,07, 0,07)
		Rooryck (2013)	3	57	7,4	0,05 (-0,01, 0,12)
		Evangelidou (2013)	1	16	2,4	0,06 (-0,09, 0,22)
		Yatsenko (2013)	1	23	4,0	0,04 (-0,07, 0,16)
		Fiorentino (2013)	3	25	2,8	0,12 (-0,02, 0,26)
		Hillman (2013)	1	35	6,5	0,03 (-0,05, 0,10)
Brady (2014)		2	19	2,3	0,11 (-0,06, 0,27)	
Oneda (2014)		4	53	6,3	0,08 (-0,00, 0,15)	
Huang (2014)		0	203	13,3	0,00 (-0,01, 0,01)	
Donnelly (2014)		7	186	11,6	0,04 (0,01, 0,07)	
Lund (2015)		9	94	7,8	0,10 (0,03, 0,16)	
Suma (95% CI)		-	1403	100,0	0,04 (0,02, 0,07)	
Suma zdarzeń		54	-	-	-	
Heterogeniczność: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 70.58$, $df = 15$ ($p < 0.00001$); $I^2 = 79\%$ Test istotności ogólnego efektu (test for overall effect) $Z = 3.18$ ($p = 0.001$)						
Wykrywalność zmian genetycznych za pomocą aCGH u	Tyreman (2009)	0	1	0,3	0,00 (-0,85, 0,85)	
	Leung (2011)	2	10	3,1	0,20 (-0,08, 0,48)	
	Shaffer (2012)	8	144	49,9	0,06 (0,02, 0,09)	

Badanie	Wyniki				
pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową z towarzyszącymi innymi zmianami w USG oraz prawidłowym wynikiem kariotypu	Srebniak (2012)	1	6	1,9	0,17 (-0,19, 0,53)
	Yatsenko (2013)	3	16	5,2	0,19 (-0,02, 0,40)
	Hillman (2013)	1	1	0,3	1,00 (0,15, 1,85)
	Fiorentino (2013)	0	2	0,7	0,00 (-0,60, 0,60)
	Huang (2014)	0	12	9,7	0,00 (-0,15, 0,15)
	Donnelly (2014)	5	48	20,5	0,10 (0,01, 0,20)
	Brady (2014)	0	11	8,5	0,00 (-0,16, 0,16)
	Suma (95% CI)	-	251	100,0	0,07 (0,02, 0,12)
	Suma zdarzeń	20	-	-	-
	Heterogeniczność: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 70.58$, $df = 15$ ($p < 0.00001$); $I^2 = 79\%$ Test istotności ogólnego efektu (test for overall effect): $Z = 3.18$ ($p = 0.001$)				
Jansen 2015	Tabela 2. Wyniki				
Punkt końcowy	Badanie	Waga (%)	Incremental yield (95% CI)	Analiza statystyczna	
Wykrywalność zmian genetycznych za pomocą aCGH u płodów z izolowaną lub nieizolowaną wrodzoną wadą serca po wykluczeniu aneuploidii i mikrodelecji 22q11	Tyreman (2009)	3,2	0,0938 (-0,0193-0,2068)	-	
	Lee (2012)	4,5	0,0444 (-0,0273-0,1162)	-	
	Shaffer (2012)	56,5	0,0615 (0,0415-0,0815)	-	
	Schmid (2012)	0,0	0,2500 (-0,0128-0,5128)	-	
	Vestergaard (2013)	0,0	0,2222 (-0,0782-0,5227)	-	
	Mademont-Soler (2013)	4,5	0,0444 (-0,0276-0,1165)	-	
	Bao (2013)	0,0	0,0000 (-0,3128-0,3128)	-	
	Chen (2014)	0,0	0,3750 (0,0231-0,7269)	-	
	Donnelly (2014)	14,5	0,0753 (0,0309-0,1198)	-	
	Liao (2014)	9,3	0,1277 (0,0581-0,1972)	-	
	Yan (2014)	7,5	0,0658 (0,0055-0,1260)	-	
	Metaanaliza	100,0	0,0695 (0,0531-0,0859)	$\chi^2 = 4,49$ 6 d.f. $p=0,61$ $I^2 = 0\%$	
Wykrywalność zmian genetycznych za pomocą aCGH u płodów z izolowaną wrodzoną wadą serca po wykluczeniu aneuploidii i mikrodelecji 22q11	Faas (2012)	0,0	0,0000 (-0,1910-0,1910)	-	
	Shaffer (2012)	30,8	0,0212 (0,0011-0,0412)	-	
	Schmid (2012)	0,0	0,0000 (-0,2372-0,2372)	-	
	Hillman (2013)	18,4	0,0000 (-0,0512-0,0512)	-	
	Mademont-Soler (2013)	13,7	0,0000 (-0,0670-0,0670)	-	
	Donnelly (2014)	14,2	0,0625 (-0,0028-0,1278)	-	
	Yan (2014)	11,7	0,0612 (-0,0147-0,1371)	-	
	Liao (2014)	11,2	0,1061 (0,0278-0,1843)	-	
	Metaanaliza	100,0	0,0344 (0,0027-0,0662)	$\chi^2 = 10,43$ 5 d.f. $p = 0,06$ $I^2 = 52\%$	
Saldarriaga 2015	Tabela 3. Wyniki				
Punkt końcowy	Rodzaj metody				
	CGH		Klasyczny kariotyp		
	uwzględniając warianty o niepewnym znaczeniu)	nie uwzględniając wariantów o niepewnym znaczeniu)	uwzględniając warianty o niepewnym znaczeniu)	nie uwzględniając wariantów o niepewnym znaczeniu)	
Iloraz wiarygodności	0,032	0,049	0,291	0,291	

Badanie	Wyniki			
wyniku negatywnego	(95% CI: 0,017–0,058) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,02 I ² = 66%	(95% CI: 0,014–0,170) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,826 I ² = 0%	(95% CI: 0,0841–1,011) p=0,052 Heterogeniczność (p value): 0,845 I ² = 0%	(95% CI: 0,0841–1,011) p=0,052 Heterogeniczność (p value): 0,845 I ² = 0%
Iloraz wiarygodności wyniku pozytywnego	71,898 (95% CI: 31,942–161,834) p<0,001 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 81%	1340,42 (95% CI: 388,092–4629,641) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,587 I ² = 0%	866,365 (95% CI: 223,017–3365,650) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,315 I ² = 16 %	860,488 (95% CI: 223,805–3308,421) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,323 I ² = 14 %
Czułość	0,945 (95% CI: 0,837–0,983) p<0,001 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 84%	0,942 (95% CI: 0,837–0,981) p<0,001 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 83%	0,673 (95% CI: 0,351–0,886) p=0,29 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 96%	0,673 (95% CI: 0,351–0,886) p=0,29 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 96%
Swoistość	0,987 (95% CI: 0,970–0,994) p<0,001 Heterogeniczność (p value): <0,001 I ² = 81%	0,999 (95% CI: 0,998–1) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,633 I ² = 0%	0,99 (95% CI: 0,998–1) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,637 I ² = 0%	0,999 (95% CI: 0,998–1) p<0,001 Heterogeniczność (p value): 0,637 I ² = 0%

Callaway 2013

Tabela 4. Zmiany liczby kopii (pCNC) wykryte w rutynowej diagnostyce prenatalnej w obecności prawidłowego kariotypu

Badanie	Wielkość próby	Rodzaj macierzy	Liczba pCNC*	Odsetek pCNC* (%)	Rozpoznanie		
					Nieprawidłowy obraz USG (%)	Wiek matki (%)	Inne (%)
Wapner <i>et al.</i>	3822	Celowane (1 Mb backbone)	96	2,5	45/755 (6,0)	34/1966 (1,7)	17/1101 (1,5)
Shaffer <i>et al.</i>	2587	Różne	142	5,5	131/2081 (6,3)	0/161 (0,0)	11/345 (3,2)
Lee <i>et al.</i>	3080	Celowane BAC / 60k oligonukleotydydowe	35	1,1	20/180 (11,1)	10/1891 (0,5)	5/1009 (0,5)
Fiorentino <i>et al.</i>	2873	Celowane BAC	22	0,8	5/74 (6,8)	6/1090 (0,6)	11/1709 (0,6)
Tyreman <i>et al.</i>	106	Affymetrix Gene Chip 6.0	11	10,4	11 (10,4)	-	-
D'Amours <i>et al.</i>	49	aCGH z sondami BAC/105 oraz 135k oligonukleotydydowymi	6	12,2	6 (12,2)	-	-
Evangelidou <i>et al.</i>	15	aCGH z sondami BAC 1 Mb	2	13,3	2 (13,3)	-	-
Valduga <i>et al.</i>	50	aCGH z sondami oligonukleotydydowymi 44k	5	10,0	5 (10,0)	-	-
Faas <i>et al.</i>	30	Oligonukleotydydowe mikromacierze SNP (250k SNP)	2	6,7	2 (6,7)	-	-

Badanie	Wyniki							
	Srebniak <i>et al.</i>	199	Oligonukleotydowe mikromacierze SNP (105k SNP)	16	8,0	16 (8,0)	-	-
	Le Caignec <i>et al.</i>	49	Celowane BAC	3	6,1	3 (6,1)	-	-
	Rooryck <i>et al.</i>	142	aCGH z sondami oligonukleotydowymi 60k	16	11,3	16 (11,3)	-	-
	Łącznie					262/3730 (7,0)	50/5108 (1,0)	44/4164 (1,1)
* zmiany liczby kopii istotne klinicznie								
Hillman 2011	Tabela 5. Wyniki							
Punkt końcowy	Badanie	Wskazanie do wykonania badania						
		dowolne			Nieprawidłowości w USG			
Wykrywalność nie zrównoważonych aberracji chromosomowych przez aCGH przy prawidłowym kariotypie (%)	Tyreman 2009	33% (95% CI, 27–40%)			33% (95% CI, 27–40%)			
	Shaffer 2008	10% (95% CI, 8–12%)			–			
	Bi 2008	8% (95% CI, 4–13%)			2% (95% CI, 1–6%)			
	Sahoo 2006	13% (95% CI, 11–16%)			–			
	Le Caignec 2005	16% (95% CI, 12–22%)			16% (95% CI, 12–22%)			
	Coppinger 2009 (macierz celowana)	8% (95% CI, 6–10%)			–			
	Coppinger 2009 (macierz całogenomowa)	12% (95% CI, 11–14%)			–			
	Vialard 2009	11% (95% CI, 8–15%)			11% (95% CI, 8–15%)			
	Kleeman 2009	8% (95% CI, 6–11%)			8% (95% CI, 6–11%)			
	Łącznie	12% (95% CI, 9–16%)			11% (95% CI, 6–22%)			
Wykrywalność CNVs patogennych lub o nieznanym znaczeniu przez aCGH przy prawidłowym kariotypie (%)	Tyreman 2009	22% (95% CI, 18–26%)			22% (95% CI, 18–26%)			
	Shaffer 2008	2% (95% CI, 2–2%)			2% (95% CI, 2–2%)			
	Bi 2008	8% (95% CI, 4–13%)			–			
	Sahoo 2006	3% (95% CI, 3–4%)			–			
	Le Caignec 2005	8% (95% CI, 6–11%)			8% (95% CI, 6–11%)			
	Coppinger 2009 (macierz celowana)	0% (95% CI, 0–0%)			–			
	Coppinger 2009 (macierz całogenomowa)	3% (95% CI, 3–4%)			–			
	Vialard 2009	11% (95% CI, 8–15%)			11% (95% CI, 8–15%)			
	Kleeman 2009	2% (95% CI, 2–3%)			2% (95% CI, 2–3%)			

Badanie	Wyniki								
			Łącznie	4% (95% CI, 2–9%)	5% (95% CI, 2–14%)				
Sagoo 2009	Tabela 6. Wyniki								
	Autor (rok)	Rozdzielczość zastosowanej platformy	Liczba Pacjentów	Pacjenci z nieprawidłowościami genetycznymi nie będącymi przyczyną występujących objawów			Pacjenci z nieprawidłowościami będącymi przyczyną występujących objawów		
				Liczba	Odsetek wyników fałszywie pozytywnych (%) (95% CI)	Waga	Liczba	Odsetek wyników prawdziwie pozytywnych (%) (95% CI)	Waga
	Vissers et al. (2003)	1 Mb	20	1	5,0 (0%, 28%)	2,29	2	10,0 (3%, 32%)	1,43
	Shaw-Smith et al. (2004)	1 Mb	50	5	10,0 (4%, 22%)	5,49	7	14,0 (7%, 27%)	3,68
	de Vries et al. (2005)	50 Mb	100	5	5,0 (2%, 11%)	5,60	10	10,0 (5%, 18%)	4,74
	Schoumans et al. (2005)	1 Mb	41	–	–	–	4	9,8 (4%, 23%)	2,54
	Menten et al. (2006)	1 Mb	140	9	6,4 (3%, 12%)	6,64	19	13,6 (9%, 20%)	6,42
	Miyake et al. (2006)	1,4 Mb	30	20	66,7 (48%, 81%)	6,24	5	16,7 (7%, 34%)	2,83
	Rosenberg et al. (2006)	1 Mb	81	7	8,6 (4%, 17%)	6,17	13	16,0 (10%, 26%)	5,27
	Sharp et al. (2006)	ukierunkowana	290	7	2,4 (1%, 5%)	6,28	16	5,5 (3%, 9%)	6,19
	Aradhya et al. (2007)	35 Mb	20	3	15,0 (5%, 38%)	4,27	7	35,0 (17%, 57%)	3,02
	Baris et al. (2007)	1 Mb	234	12	5,1 (3%, 9%)	7,08	13	5,6 (3%, 9%)	5,60
	Baross et al. (2007)	30 Mb	100	1	1,0 (0%, 7%)	2,36	11	11,0 (7%, 19%)	4,97
	Engels et al. (2007)	0,5 Mb	60	1	1,7 (0%, 11%)	2,35	6	10,0 (5%, 21%)	3,42
	Fan et al. (2007)	30-35 Mb	100	1	1,0 (0%, 7%)	2,36	15	15,0 (9%, 24%)	5,71
	Lu et al. (2007)	ukierunkowana	2444	231	9,5 (8%, 11%)	8,63	171	7,0 (6%, 8%)	10,45
	Shaffer et al. (2007)	ukierunkowana	8789	445	5,1 (4%, 6%)	8,69	604	6,9 (6%, 8%)	11,02
	Shen et al. (2007)	35 Mb	211	9	4,3 (2%, 8%)	6,67	16	7,6 (5%, 12%)	6,12
	Thuresson et al. (2007)	1 Mb	48	2	4,2 (1%, 15%)	3,65	3	6,3 (2%, 17%)	2,08
Wagenstaller et al. (2007)	23,6 Mb	67	13	19,4 (12%, 31%)	6,97	11	16,4 (9%, 27%)	4,79	
Pickering et al. (2008)	1 Mb	1101	47	4,3 (3%, 6%)	8,25	86	7,8 (6%, 10%)	9,74	
Łącznie	–	13 926	–	7 (5%, 10%) I²=90,9%, p<0,001	100	–	10 (8%, 12%) I²=71,8%, p<0,001	100	

Badanie	Wyniki								
	Łącznie z pominięciem badania Miyake	–	–	–	6 (4%, 8%) I ² =85,4%, p<0,001	–	–	–	–

Podsumowanie wyników przeglądów systematycznych:

1. Grande 2015

- Wyniki metaanalizy wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 5.0% (95% CI, 2.0–8.0%), I²=85%. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.
- Analiza warstwowa wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów z izolowaną zwiększoną przeziernością karkową oraz prawidłowym wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 4.0% (95%CI, 2.0–7.0%) I²=79%. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.
- Wyniki analizy warstwowej wykrywalności zmian genetycznych za pomocą aCGH u pacjentów ze zwiększoną przeziernością karkową z towarzyszącymi innymi zmianami w USG oraz prawidłowym wynikiem kariotypu: różnica ryzyka wynosi 7.0% (95% CI, 2.0–12.0%) I² = 79%. Wynik jest istotny statystycznie, jednakże włączone badania cechuje wysoka heterogeniczność.

2. Jensen 2015

- Przyrost wydajności diagnostycznej metody aCGH względem klasycznego kariotypu w przypadku wykrywania nieprawidłowości u płodów zarówno z izolowanymi jak i nieizolowanymi wadami serca, po wykluczeniu aneuploidii lub mikrodelecji 22q11, wyniósł 6,95% (95% CI: 5,31%–8,59%) przy heterogeniczności I²=0%. Wynik nie jest istotny statystycznie.
- Przyrost 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 wyniósł, 3,44% (95% CI: 0,27%–6,62%) przy heterogeniczności I²=52%. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3. 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%) związane z wysoką heterogenicznością (odpowiednio I²=84% oraz 81%). Wynik jest istotny statystycznie.
- Iloraz wiarygodności wyniku negatywnego wyniósł 0,032 (95% CI: 0,017–0,058), a pozytywny wskaźnik wiarygodności 71 (95% CI: 31–161) przy wysokiej heterogeniczności (odpowiednio I²=66% oraz 81%). Wynik jest 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 istotny statystycznie) związaną z niską heterogenicznością (I²=0%).
- 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) przy niskiej niejednorodności (I²=0–16%) – wynik istotny statystycznie.

4. Callaway 2013

- Z uwagi na brak analizy statystycznej, brak możliwości omówienia istotności statystycznej wyników.

- W zależności od wskazań do wykonania badania aCGH uzyskano następujące odsetki wykrytych zmian (przy prawidłowym kariotypie):
 - Diagnostyka z 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%).

5. 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%) (wysoka heterogeniczność).
- 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) (wysoka heterogeniczność).
- 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%) (wysoka heterogeniczność).
- 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) (wysoka heterogeniczność).

6. Sagoo 2009

- Odsetek wyników prawdziwie pozytywnych u pacjentów z nieprawidłowościami będącymi przyczyną występujących objawów: 10% (95% przedział ufności: 8-12%), $I^2=71,8\%$, $p<0,001$. Wynik jest istotny statystycznie.
- Ogólny wynik fałszywie dodatni w przypadku pacjentów z nieprawidłowościami genetycznymi nie będącymi przyczyną występujących objawów był następujący: 7% (95% przedział ufności: 5-10%), $I^2=90,9\%$, $p<0,001$. Z wyłączeniem badania Miyake: 6 (4%, 8%) $I^2=85,4\%$, $p<0,001$. Wynik jest istotny statystycznie.

5.3.2. Badania pierwotne

Tabela 23. Wyniki badań pierwotnych

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)			
CNV ogółem	Brun 2018	143	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 16 (10%) vs 6 (4%)			
	Pons 2017	260	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 23 (8,8%) vs 12 (4,6%)			
	Robson 2017	1) ogółem: 1123 2) Grupa z podwyższoną przeziernością karkową: 494 3) Grupa z wadami strukturalnymi: 629	Badanie	Zwiększona przezierność karkowa n=494	Wady strukturalne n=629	Razem
			Prawidłowy wynik kariotypowania i aCGH	430 (87%)	540 (85,9%)	970 (86,4%)
			Prawidłowy wynik kariotypowania i nieprawidłowy aCGH (VOUS+ patogene)	30 (4,05%)	50 (7,95%)	80 (7,12%)
			Nieprawidłowy wynik kariotypowania i prawidłowy aCGH	8 (1,6%)	7 (1,1%)	15 (1,3%)
Lazier 2016	22	aCGH:4 (18%)				
Liu 2016	86	aCGH oraz qPCR: 11 (13% z całej populacji poddanej badaniom), w tym: u 3 pacjentów w regionie 22q11.21, oraz 8 pacjentów w regionie 12p12.3p12.2; 14q23.2q23.3; 1q21.1q21.2; 1q42.13; 16q11.2.; 16q24.1; 7q31.1; 17q12; 1p36.33p36.31. Wyniki analizy aCGH i qPCR były jednolite.				

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)
	Lovrecic 2016	200	aCGH: 25 (12,5%)
	Wright 2016	213	aCGH: 51 (23,9%) konwencjonane kariotypowanie (kariotyp nieprawidłowy): 45 (21,1%) <u>CNV z wyłączeniem aneuploidii:</u> aCGH: 19 (8,9%) SNP aCGH: 19 (8,9%)
	Di Gregorio 2015	33	aCGH: 14 (42%)
	Dupont 2015	24	aCGH: 11 (65%)
	McCormack 2016	5369	aCGH: 1523 (28,3%)
	McGowan 2015	35	aCGH: 9 (25,7%)
	Sun 2015	46 ogółem (26 wady izolowane OUN, 22 wady OUN + inne nieprawidłowości) z prawidłowym wynikiem kariotypowania	aCGH: 17 (37%) grupa wady izolowane OUN vs grupa wady OUN + inne nieprawidłowości: v 13,6% versus 8,3% p> 0,05
	Chen 2014	8	aCGH: 3 (38%)
	Chong 2014	105	aCGH: 22 (21%)
	Olson 2014	805	aCGH: 323 (40%) pacjentów z 437 CNV, w tym 40 (9%) de novo, 186 (43%) dziedziczne, 211 (48%) nieustalone. <ul style="list-style-type: none"> • <u>CNV związane ze znanymi zespołami towarzyszącymi epilepsji oraz innymi genami wywołującymi padaczkę (CNV zgodne w pełni z fenotypem;</u> wydajność diagnostyczna): 40 (5%), w tym 29 (3,6%) CNV jasno powiązane z epilepsją objawową, obejmujące następujące zmiany: zespół delecji 22q11,2 (4), zespół delecji 1p36 (3), zespół Mowat-Wilsona (3), zespół Wolfa-Hirschhorna (3), zespół Dravet (2), zespół odwróconej duplikacji regionu Williams- Beuren (2), zespół Kleefstra (2), zespół Angelmana (2), zespół Phelana-McDermida (2), zespół duplikacji MECP2 (2), zespół delecji 1q43-q44 (1), zespół delecji 6q (1), łagodne rodzinne drgawki noworodkowe (1) i zespół delecji 22q11.2 (1). • <u>CNV związane z innymi niż wymienione powyżej, znanymi genami odpowiedzialnymi za epilepsję:</u> 22 (2,7%), w tym 7 (0,9%) prawdopodobnie związane z chorobą. • <u>CNV zidentyfikowane w znanych hotspotach epilepsji (tj. 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 15q11-q13, 16p11.2, and 16p13.11):</u> 23 (2,9%), w tym pacjenci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, opóźnieniem rozwoju, niepełnosprawnością intelektualną, ADHD, wadami wrodzonymi, • <u>nowe CNV potencjalnie związane z epilepsją wykryte za pomocą aCGH:</u> 44 (24 delecje, 20 dupl kacje)
	Ahn 2013	8794	aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 2596 (ok. 30% w stosunku do całej poddanej testowaniu populacji): - zredukowana liczba kopii >= 5Mb: 74 (3% wszystkich CNV); - zredukowana liczba kopii <5Mb: 1108 (43% wszystkich CNV); - zwiększona liczba kopii >=5Mb: 86 (3% CNV); - zwiększona liczba kopii <5Mb: 1153 (44% CNV).
	Mosca-Boidron 2013	10	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 6 (60%) vs 5 (50%)

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)																				
	Vestergaard 2013	89	aCGH: 14 (16%)																				
	Tzetis 2012	334	aCGH vs kariotypowanie: 84 (25,15%) vs 6 (7,14%) Badanie aCGH wśród 41 rodziców (z 84) wykazało 38 przypadków de novo, 5 dziedzicznych od matki (1 mozaicyzm), 4 dziedziczne od ojca.																				
	Ahn 2010	Ogółem: 2414 Prawidłowy wynik kariotypowania+badanie aCGH: 1245 aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 1169	aCGH ogółem: 585 (24%) – dziedziczne: 169 (7,0%); de novo: 63 (2,61%); nieznanne dziedziczenie: 353 (14,62%) prawidłowy wynik kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 325 (26%) – dziedziczne: 97 (8,79%); de novo: 52 (4,18%); nieznanne dziedziczenie: 176 (14,14%) nieprawidłowy aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 260 (22%) – dziedziczne: 72 (6,16%); de novo: 11 (0,94%); nieznanne dziedziczenie: 177 (15,14%)																				
CNV nie będące aneuploidiami	Maya 2017	Ogółem: 770 grupa kontrolna NT≤2,9 mm: 462 NT 3,0–3,4 mm: 170 NT≥3,5 mm: 138	aCGH: ogółem 16 (2,1%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>grupa kontrolna NT≤2,9 mm</th> <th>NT 3,0–3,4 mm</th> <th>NT≥3,5 mm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 (1,3%)</td> <td>4 (2,4%)</td> <td>6 (4,3%)</td> </tr> </tbody> </table> Wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku wykrytych CNV niebędących aneuploidiami pomiędzy grupą kontrolną a grupą zNT ≥3,5mm (p<0,05).	grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm	6 (1,3%)	4 (2,4%)	6 (4,3%)														
grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm																					
6 (1,3%)	4 (2,4%)	6 (4,3%)																					
CNV istotne klinicznie	Maya 2017	Ogółem: 770 grupa kontrolna NT≤2,9 mm: 462 NT 3,0–3,4 mm: 170 NT≥3,5 mm: 138	aCGH: ogółem 38 (4,9%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>grupa kontrolna NT≤2,9 mm</th> <th>NT 3,0–3,4 mm</th> <th>NT≥3,5 mm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8 (1,7%)</td> <td>11 (6,5%)</td> <td>19 (13,8%)</td> </tr> </tbody> </table> Wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku wykrytych CNV klinicznie istotnych pomiędzy grupą kontrolną a grupami ze zwiększoną NT (p<0,05).	grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm	8 (1,7%)	11 (6,5%)	19 (13,8%)														
	grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm																				
	8 (1,7%)	11 (6,5%)	19 (13,8%)																				
Jansen 2016	54 (przebadane aCGH z prawidłowym kariotypem ocenionym we wcześniejszych badaniach)	aCGH: 2 (4%; 95%CI 0-9%)																					
Malan 2016	374	aCGH ogółem: 20 (5,3%) wykryte wyłącznie aCGH: 8 (2,1%) prawdopodobnie możliwe do wykrycia/widoczne w kariotypowaniu lub FISH: 12 (3,2%)																					
CNV patogene/rzadkie	Brun 2018	143	aCGH: 10 (6%) vs tradycyjne kariotypowanie: 6 (4,2%)																				
	Maya 2017	Ogółem: 770 grupa kontrolna NT≤2,9 mm: 462 NT 3,0–3,4 mm: 170 NT≥3,5 mm: 138	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>grupa kontrolna NT≤2,9 mm</th> <th>NT 3,0–3,4 mm</th> <th>NT≥3,5 mm</th> <th>Ogółem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>badania nieinwazyjne</td> <td>2 (0,4)</td> <td>7 (4,1)</td> <td>13 (9,4)</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>kariotypowanie</td> <td>4 (0,9)</td> <td>8 (4,7)</td> <td>16 (11,6)</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>aCGH</td> <td>4 (0,9)</td> <td>3 (1,8)</td> <td>3 (2,2)</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>		grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm	Ogółem	badania nieinwazyjne	2 (0,4)	7 (4,1)	13 (9,4)	22	kariotypowanie	4 (0,9)	8 (4,7)	16 (11,6)	28	aCGH	4 (0,9)	3 (1,8)	3 (2,2)	10
		grupa kontrolna NT≤2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT≥3,5 mm	Ogółem																		
	badania nieinwazyjne	2 (0,4)	7 (4,1)	13 (9,4)	22																		
kariotypowanie	4 (0,9)	8 (4,7)	16 (11,6)	28																			
aCGH	4 (0,9)	3 (1,8)	3 (2,2)	10																			
Pons 2017	260	aCGH: 21 (8,1%)																					
Robson 2017	1) ogółem: 1123 2) Grupa z podwyższoną przeziernością karkową: 494 3) Grupa z wadami strukturalnymi: 629	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Zwiększona przezierność karkowa n=494</th> <th>Wady strukturalne n=629</th> <th>Razem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nieprawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogene stwierdzone w aCGH</td> <td>26 (5,3%)</td> <td>32 (5,1%)</td> <td>58 (5,2%)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Zwiększona przezierność karkowa n=494	Wady strukturalne n=629	Razem	Nieprawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogene stwierdzone w aCGH	26 (5,3%)	32 (5,1%)	58 (5,2%)													
Badanie	Zwiększona przezierność karkowa n=494	Wady strukturalne n=629	Razem																				
Nieprawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogene stwierdzone w aCGH	26 (5,3%)	32 (5,1%)	58 (5,2%)																				

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)			
			Prawidłowy wynik kariotypowania i CNV patogene stwierdzone w aCGH	13 (2,6%)	29 (4,6%)	42 (3,2%)
			<p>Kariotypowanie vs aCGH w grupie ze zwiększoną przeziernością karkową: 34 (6,9% (4,8%–9,5%)) vs 56 11,3% (8,7%- 14,5%)) – różnica: 4,5% (1,8%–7,1%) p < 0,001</p> <p>Kariotypowanie vs aCGH w grupie z wadami strukturalnymi: 39 (6,2 (4,4–8,4) vs 82 (13,0% (10,5% –15,9%)) p < 0,001</p>			
	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH z prawidłowym kariotypem ocenionym we wcześniejszych badaniach)	aCGH: 18 (33%)			
	Lazier 2016	22	aCGH: 3 (13%) ¹			
	Lovrecic 2016	200	aCGH: 14 (7%)			
	Malan 2016	374	aCGH: 20 (5,3%)			
	Wright 2016	213	aCGH: 11 (5,2%) vs tradycyjne kariotypowanie: 3 (1,4%)			
	Di Gregorio 2015	33	aCGH: 8 (24%) u płodów z 1 lub więcej MCM (ang. Major Cogenital Malformations)			
	Dupont 2015	24	aCGH: 0 (0%)			
	Sun 2015	46 ogółem (26 wady izolowane OUN, 22 wady OUN + inne nieprawidłowości) z prawidłowym wynikiem kariotypowania	aCGH: 5 (10,9%)			
	Yang 2015	1) ogółem: 220 2) prawidłowe wyniki badań cytogenetycznych i USG: 197 3) nieprawidłowe wyniki badania USG wykonanego w 1. lub 2. trymestrze ciąży, które zostały potwierdzone postnatalnie aCGH: 26	aCGH: 1) ogółem: 20 (9,1%) 2) prawidłowe wyniki badań cytogenetycznych i USG: 13 (6,7%) 3) nieprawidłowe USG: 7 (26,9%)			
	Brady 2014	383	aCGH: 94 (24,9%)			
	Chong 2014	105	aCGH: 20 (19%)			
	Olson 2014	805	aCGH: CNV stwierdzone w znanych genach odpowiedzialnych za epilepsję: 13 (1,65%)			

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)						
	Ahn 2013	8794	868 (33% wszystkich nieprawidłowości – CNV)						
	Tzetis 2012 ⁴	334	aCGH: 20 (23,81%)						
CNV prawdopodobnie patogene	Olson 2014	805	aCGH: CNV stwierdzone w znanych genach odpowiedzialnych za epilepsję: 2 (0,25%)						
	Kon 2015	62	aCGH: 8 (12,9%)						
	2016 Jansen	54 (przebadane aCGH z prawidłowym kariotypem ocenionym we wcześniejszych badaniach)	aCGH: 23 (42,6%)						
	Lazier 2016 ²	22	aCGH: 18 (81,8%)						
	Lovrecic 2016 ²	200	aCGH: 1 (0,5%)						
	Malan 2016	374	aCGH: 2 (0,5%)						
	Sun 2015 ²	46 ogółem (26 wady izolowane OUN, 22 wady OUN + inne nieprawidłowości)	aCGH: 9 (19,6%)						
	Yang 2015	nieprawidłowe wyniki badania USG wykonanego w 1. lub 2. trymestrze ciąży, które zostały potwierdzone postnatalnie aCGH: 26	aCGH: 16 (61,5%)						
	Brady 2014	383	aCGH: 289 (75,5%)						
	Chen 2014	8	aCGH: 1 (13%)						
CNV małe³	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH)	aCGH: 8 (14,8%)						
CNV przypadkowe (nie związane z fenotypem)	Lovrecic 2016	200	aCGH: 7 (3,5%)						
Warianty kopii o niepewnym znaczeniu (VOUS) prawdopodobnie łagodne	Brun 2018	143	aCGH: 6 (4%) vs tradycyjne kariotypowanie: 0 (0%)						
	Maya 2017	Ogółem: 770 grupa kontrolna NT ≤ 2,9 mm: 462 NT 3,0–3,4 mm: 170 NT ≥ 3,5 mm: 138	aCGH: ogółem 25 (1,9%) <table border="1" data-bbox="719 1839 1331 1917"> <thead> <tr> <th>grupa kontrolna NT ≤ 2,9 mm</th> <th>NT 3,0–3,4 mm</th> <th>NT ≥ 3,5 mm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 (3,2%)</td> <td>7 (2,4%)</td> <td>3 (2,1%)</td> </tr> </tbody> </table> Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odsetku wykrytych CNV patogenicznych pomiędzy grupami (p > 0,05).	grupa kontrolna NT ≤ 2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT ≥ 3,5 mm	15 (3,2%)	7 (2,4%)	3 (2,1%)
	grupa kontrolna NT ≤ 2,9 mm	NT 3,0–3,4 mm	NT ≥ 3,5 mm						
15 (3,2%)	7 (2,4%)	3 (2,1%)							
Pons 2017	260	aCGH: 2 (0,77%)							

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)								
	Robson 2017	1) ogółem: 1123 2) Grupa z podwyższoną przeziernością karkową: 494 3) Grupa z wadami strukturalnymi: 629	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Zwiększona przezierność karkowa n=494</th> <th>Wady strukturalne n=629</th> <th>Razem</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prawidłowy wynik kariotypowania i VOUS stwierdzone w aCGH</td> <td>17 (3,4%)</td> <td>21 (3,3%)</td> <td>38 (3,4%)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Zwiększona przezierność karkowa n=494	Wady strukturalne n=629	Razem	Prawidłowy wynik kariotypowania i VOUS stwierdzone w aCGH	17 (3,4%)	21 (3,3%)	38 (3,4%)
Badanie	Zwiększona przezierność karkowa n=494	Wady strukturalne n=629	Razem								
Prawidłowy wynik kariotypowania i VOUS stwierdzone w aCGH	17 (3,4%)	21 (3,3%)	38 (3,4%)								
	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH z prawidłowym kariotypem ocenionym we wcześniejszych badaniach)	aCGH: 3 (5,5%)								
	Lovrecic 2016	200	aCGH: 5 (2,5%)								
	Malan 2016	374	aCGH: 5 (1,3%)								
	McCormack 2016	5369	aCGH: 842 (15,7%)								
	Wright 2016	213	aCGH: 4 (1,9%)								
	Di Gregorio 2015	33	aCGH: 6 (18%) w tym delecje: 2 duplikacje: 4								
	Sun 2015	46 ogółem (26 wady izolowane OUN, 22 wady OUN + inne nieprawidłowości) z prawidłowym wynikiem kariotypowania	aCGH: 3 (6,5%)								
	Yang 2015	1) ogółem: 220 2) prawidłowe wyniki badań cytogenetycznych i USG: 197 3) nieprawidłowe wyniki badania USG wykonanego w 1. lub 2. trymestrze ciąży, które zostały potwierdzone postnatalnie aCGH: 26	aCGH: 1) ogółem: 9 (4,1%) 2) prawidłowe wyniki badań cytogenetycznych i USG: 6 (3,04%) 3) nieprawidłowe USG: 3 (11,54%)								
	Brady 2014	383	aCGH: 6 (1,6%)								
	Chong 2014	105	aCGH: 2 (2%)								
Wykryte submikroskopowe aberracje chromosomowe	Brady 2014	383	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 10 (2,6%) vs 0 (0%)								
Wykryte aberracje chromosomowe	Jain 2013	101	aCGH: 3 (2,97%)								
	Maya 2017	770	aCGH: 10 (1,3%)								

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)
Wykryte duplikacje/triplikacje	Pons 2017	260	Duplikacje: aCGH: 6 (2,3%) Triplikacje: aCGH: 1 (0,38%)
	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH)	aCGH: 12 (22,2%)
	Dupont 2015	24	aCGH: 9 (37,5%) – inne niż duplikacja 22q11.2
	Chen 2014	8	aCGH: 2 (25%)
	Olson 2014	805	aCGH: 253 (58%) z 437 CNV
	Ahn 2013	8794 (ale 2596 wykrytych CNV)	<u>Duplikacje:</u> aCGH ogółem: 1240 (48% CNV) <u>Triplikacje:</u> aCGH ogółem: 132 (5% CNV)
	Tzetis 2012	334	aCGH: 15 (4,49%)
	Ahn 2010 ⁵	Ogółem: 715 aberracji u 585 pacjentów Prawidłowy wyn k kariotypowania+badanie aCGH : 404 aberracji u 325 pacjentów aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 311 aberracji u 260 pacjentów	<u>Duplikacje:</u> aCGH ogółem: 300 prawidłowy wyn k kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 155 nieprawidłowy aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 145 <u>Triplikacje:</u> aCGH ogółem: 27 prawidłowy wyn k kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 18 nieprawidłowy aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 9
Wykryte duplikacje i/lub delecje	Liu 2016	86	<u>Duplikacje:</u> aCGH oraz qPCR: 6 <u>Delecje:</u> aCGH oraz qPCR: 5
	Di Gregorio 2015	33	aCGH: dupl kacje: 13 (39,4%) delecje: 9 (27%)
	Vestergaard 2013	50 – pacjenci z wykonanym tradycyjnym kariotypowaniem i aCGH 39 – pacjenci z wykonanym aCGH wyłącznie	<u>Populacja w której wykonano tradycyjne kariotypowanie+aCGH</u> aCGH: patogenne 8 (16%), lub o niepewnym znaczeniu 1 (2%) kariotypowanie: 1 (2%)
	Tzetis 2012	334	aCGH: 18 (5,29%) – liczba pacjentów z więcej niż jednym CNV tj. co najmniej jedna delecją i duplikacją
Wykryte delecje	Stalman 2018	21	aCGH: 1 (4,76%)
	Maya 2017	770	aCGH: 6 (0,8%)
	Pons 2017	260	aCGH: 14 (5,28%)
	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH)	aCGH: 11 (20,37%)
	Lazier 2016	22	aCGH: 3 (14%)
	McCormack 2016	5369	aCGH: 652 (12,1%)

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)
	Di Gregorio 2015	33	aCGH: 3 (9%)
	Dupont 2015	24	aCGH: 7 (29,2%)
	Chen 2014	8	aCGH: 1 (13%)
	Olson 2014	805	aCGH: 184 (42%) z 437 CNV Pacjenci z wykrytymi delecjami w genach o znanych genach odpowiedzialnych za epilepsję lub w hotspotach: 11 (1,37%)
	Ahn 2013	8794 (ale 2596 wykrytych CNV)	<u>Delecje/nullisomie:</u> aCGH ogółem: 1182 (46% CNV): - delecje (autosomów): 1 102 - nullisomie (autosomów): 8 - delecje/nullisomie (heterosomów): 72
	Tzetis 2012	334	aCGH: 51 (15,27%) vs kariotypowanie: 1 (1,19%)
	Ahn 2010 ⁵	Ogółem: 715 aberracji u 585 pacjentów Prawidłowy wyn k kariotypowania+badanie aCGH : 404 aberracji u 325 pacjentów aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 311 aberracji u 260 pacjentów	aCGH ogółem: 374 prawidłowy wyn k kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 223 nieprawidłowy aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 151
Wykryte mikroduplikacje	Lazier 2016	22	aCGH:1 (5%)
Wykryte trisomie	Pons 2017	260	aCGH: 3 (1,15%)
Wykryte aneuploidie	Wright 2016	213	aCGH: 35 (15%) tradycyjne kariotypowanie: 35 (15%) QF-PCR: 35 (15%)
	McCormack 2016	5369	aCGH: 37 (0,7%)
Wykryty mozaicyzm chromosomowy	Stalman 2018	21	aCGH: 2 (9,52%)
	Maya 2017	770	aCGH: 4 (0,5%)
	Pons 2017	260	aCGH: 1 (0,38%)
	Jansen 2016	54 (przebadane aCGH)	aCGH: 1 (1,85%)
	Malan 2016	374	aCGH: 4 (1,1%)
	McCormack 2016	5369	aCGH: 8 (0,1%)
	Brady 2014	383	aCGH: 6 (1,5%)
	Carey 2014	1609	aCGH+ QF-PCR: 20 (1,24%) – w tym 16 (0,99%) przypadków wykrytych aCGH, a 6 (0,37%) QF-PCR. 14 (0,87%) przypadków wykrytych za pomocą aCGH i nie wykrytych przez QF-PCR. tradycyjne kariotypowanie: 20 (1,24%)

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)
	Ahn 2013	8794 (ale 2596 wykrytych CNV)	aCGH ogółem: 41 (2% CNV)
	Ahn 2010 ⁵	Ogółem: 715 aberracji u 585 pacjentów Prawidłowy wyn k kariotypowania+badanie aCGH : 404 aberracji u 325 pacjentów aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 311 aberracji u 260 pacjentów	aCGH ogółem:13 prawidłowy wyn k kariotypowania i nieprawidłowy aCGH: 8 nieprawidłowy aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 5
Causal imbalances	Brady 2014	383	aCGH: 37 (9,5%) vs tradycyjne kariotypowanie: 12 (3,1%)
	Vestergaard 2013	89	aCGH: 11 (12% 95%CI (6,0–19%))
Dodatkowo wykryte nieprawidłowości	Brady 2014	383	aCGH w stosunku do tradycyjnego kariotypowania: 15 (3,9%)
Skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield)	Huang 2019	59 (45 przebadanych aCGH)	<u>aCGH vs tradycyjne kariotypowanie:</u> odwrócona duplikacja/izochromosom/izocentriczny chromosom: 20% chromosom pierścieniowy: 0% centric minute marker chromosome: 12%
	Brun 2018	Ogółem:147 Izolowany IUGR: 78 (z wyłączeniem 1 pacjenta, który odmówił wykonania badania aCGH) Współistniejący IUGR z innymi wadami:65 (z wyłączeniem 3 pacjentów, którzy odmówili wykonania badania aCGH)	<u>aCGH vs tradycyjne kariotypowanie:</u> Ogółem: 4 (2,7%) Izolowany IUGR: 0; 95%CI (0%-5,6%) Współistniejący IUGR z innymi wadami: 4 (6,1%)
	Pons 2017	260	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 4,2%
	Lovrecic 2016	200	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 5 (4,6%)
	Brady 2014	383	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 2,6% 95% (1,0–4,2%)
	Tzetzis 2012	334	aCGH vs tradycyjne kariotypowanie: 25,15%
Czas wykonania badania	Robson 2017	Dostępne dane z 1 369 badanych próbek 685 dla kariotypowania 714 dla aCGH	Kariotypowanie:12 dni (IQR ⁶ 10–14) aCGH: 15 dni (IQR ⁶ 12–25) Mediana różnic: 3 dni (IQR ⁶ 0–13) p < 0,0001
	Ahn 2013	aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 8794	aCGH: średnio 21 dni
	Ahn 2010	aCGH jako badanie pierwszego rzutu: 1169	aCGH: średnio 25 dni

¹ odsetek wyekstrahowany z badania, z obliczeń własnych –14%

Punkt końcowy	Publikacja	Liczebność populacji	Wynik n (%)
² prawidłowe lub łagodne lub prawdopodobnie			
³ zdefiniowane <150 kb.			
⁴ zdefiniowane jako CNV ≤0.7 Mb			
⁵ liczba aberracji; u jednego pacjenta mogła wystąpić więcej niż jedna aberracja			
⁶ ang. interquartile range; rozstęp ćwiartowy			

Podsumowanie wyników badań pierwotnych:

We wszystkich 32 analizowanych badaniach pierwotnych głównym ocenianym punktem końcowym była liczba wariantów kopii (CNV) wykryta podczas badania aCGH. W badaniach ogólną liczbę wariantów kopii klasyfikowano również jako: CNV patogenne (n=17), CNV prawdopodobnie patogenne (n=1), CNV łagodne/prawdopodobnie nieistotne klinicznie (n=8), istotne klinicznie (n=3). A także raportowano w 14 badaniach liczbę wariantów kopii o niepewnym znaczeniu klinicznym lub prawdopodobnie łagodne (tzw. VOUS). Spośród CNV oceniano również m.in. występujące u pacjentów delecje, duplikacje/triplikacje oraz mozaicyzm.

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; p<0,0001). 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%); konwencjonalne 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, w tym 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 ($p < 0,001$). W badaniu **Jansen 2016**, u 33% pacjentów (18 z 54 osób) z prawidłowym kariotypem wykazanym we wcześniejszych badaniach, aCGH wykazało patogene 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 patogene 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 spadziectwem niezmaszonym z żadnym zespołem stwierdzono CNV prawdopodobnie patogene 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 rearanżacji, 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 zostałyby wykryte przez kariotypowanie (zakładając próg wykrywalności metodą kariotypowania G-banding na poziomie 3 Mb).

Badania postnatalne opóźnienie rozwoju/niepełnosprawność intelektualna i inne wady wrodzone/cechy dysmorficzne (Tzetis 2012; Chong 2014; Jain 2013)

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** badano profilu kliniczno-etiologicznego dzieci z niepełnosprawnością intelektualną za pomocą podejścia algorytmicznego, u 2,97% pacjentów wykryto aberracje chromosomowe.

5.4. Ograniczenia

5.4.1. Przeglądy systematyczne

1. Jensen 2015

- Wyniki przeglądu nie są istotne statystycznie.
- Brak informacji o źródłach finansowania i o konflikcie interesów.
- Przegląd krytycznie niskiej jakości.

2. Grande 2015

Według autorów przeglądu:

- Wysoka niejednorodność całej serii (I2= 85%) a po analizie warstwowej – izolowane NT (I2=79%).
- Zastosowanie różnych rodzajów mikromacierzy w tym samym badaniu klinicznym.

Według Analityków Agencji:

- Przegląd systematyczny Grande 2015, w skali AMSTAR2 został oceniony jako przegląd krytycznie niskiej jakości.
- Brak informacji o konflikcie interesów.
- Brak informacji o finansowaniu przeglądu

3. Saldarriaga 2015

- Niejednorodność kliniczna między badaniami (badania zarówno prospektywne i retrospektywne oraz różne rodzaje mikromacierzy użytych do badań).
- Współczynnik prawdopodobieństwa wykazuje niska heterogeniczność oraz wysoką wrażliwość.
- Autorzy wskazują na wysokie ryzyko błędu systematycznego w odnalezionych badaniach w związku z brakiem informacji odnośnie zaślepienia, alokacji pacjentów oraz ich utraty.
- Brak informacji o źródłach finansowania i o konflikcie interesów.
- Mikromacierze BAC użyte w badaniach: Van den Veyver 2009, Maya 2010, Fiorentino 2011, Lee 2012 nie są obecnie wykorzystywane w diagnostyce metodą aCGH.
- Przegląd krytycznie niskiej jakości.

4. Callaway 2013

Według autorów przeglądu:

- Przedstawienie współrzędnych genomu oraz klinicznej interpretacji pCNC tak, jak we włączonych badaniach, bez dalszej interpretacji lub komentarza.
- Uwzględnione badania wykorzystywały 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 wsp., którzy wykorzystali panel ekspercki do oceny ryzyka związanego z VOUS napotkanego w toku ich badania.

Według Analityków Agencji:

- Brak danych dotyczących selekcji uczestników i randomizacji.

- Brak informacji o konflikcie interesów.
- Brak oceny potencjalnego wpływu błędu ryzyka w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy.
- Brak przeprowadzonej analizy statystycznej.

5. Hillman 2011

- Brak dokładnej informacji odnośnie heterogeniczności otrzymanych wyników.
- Niejednorodność kliniczna między badaniami oraz różne rodzaje mikromacierzy użytych do badań.
- Macierze BAC użyte w badaniach: Shaffer 2008, Vialard 2008, Rickman 2006, Le Caignec 2005 nie są obecnie wykorzystywane w diagnostyce metodą aCGH.
- Brak informacji o źródłach finansowania i o konflikcie interesów.
- Przegląd krytycznie niskiej jakości

6. Sagoo 2009

Według autorów przeglądu:

- 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 starannie wybranych, głównie zachodnich (europejskich i północnoamerykańskich) pacjentów, za pomocą macierzy CGH do identyfikacji pacjentów wcześniej niezdiagnozowanych przez inne testy.

Według Analityków Agencji:

- Przegląd systematyczny Sagoo 2009, w skali AMSTAR2 został oceniony jako przegląd krytycznie niskiej jakości.
- Populacja włączona do poszczególnych badań jest znacząco różna.

5.4.2. Badania pierwotne

1. Większość odnalezionych badań o niskiej jakości metodologicznej (badania opisowe bez grupy kontrolnej).
2. Większość badań (31/32) nie przedstawia parametrów trafności diagnostycznej analizowanej interwencji, ani też nie przedstawia wystarczających danych do oszacowanie czułości, specyficzności i wartości predykcyjnych testu lub nie badania te nie były zaplanowane pod kątem oceny tych punktów końcowych. W jednym badaniu oszacowano czułość, specyficzności i wartości predykcyjne dla aCGH względem tradycyjnego kariotypowania (Wright 2016).
3. Brak analizy statystycznej w większości badań (29/32) i oceny istotności statystycznej różnic w odsetku wykrywanych nieprawidłowości.
4. 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.
5. Badania przedstawiają głównie odsetki wykrytych rodzajów aberracji chromosomowych w analizowanej populacji.
6. 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).
7. W większości badań szeroki okres rekrutacji pacjentów (kilkuletni), co powoduje niejednorodność stosowanych rodzajów interwencji (różne skanery i oprogramowanie do oceny macierzy).

5.5. Inne źródła

Poniżej przedstawiono opis publikacji naukowych wskazanych przez ekspertów w ich opiniach w podziale na wskazania.

Niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia ze spektrum autyzmu

1. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobecka K, Kutkowska-Kaźmierczak A, Kłapecki J, Szczaluba K, Castañeda J, Własienko P, Bezniakow N, Obersztyn E, Bocian E. *The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children*. Dev Period Med. 2014 Jul-Sep;18(3):307-17. Przydatność metody porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy w diagnostyce klinicznej niepełnosprawności intelektualnej u dzieci.

Celem pracy była ocena przydatności porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy w diagnostyce opóźnienia rozwoju psychoruchowego/niepełnosprawności intelektualnej u dzieci. Wielkość próby: 112 pacjentów. Całkowita skuteczność diagnostyczna wynosiła 33%. Znane patogenne CNVs stwierdzone były w 21,4% przypadków. Wśród pacjentów ze stwierdzonymi na mikromacierzy zmianami patogennymi, 41,7% miało prawidłowy wynik pierwotnie ocenionego kariotypu. Wyniki badań dokumentują przydatność metody aCGH jako metody pierwszego wyboru w diagnostyce klinicznej pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną.

2. Battaglia AI, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, Filippi T, Carey JC. Eur J Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6):589-99. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.04.010. Epub 2013 May 24.

Celem pracy było wykazanie przydatności CMA, jako metody pierwszego rzutu w wykrywaniu etiologii niewyjaśnionej niepełnosprawności intelektualnej / zaburzeń autystycznych (ID/ASD) związanych z cechami dysmorficznymi w dużej grupie pacjentów pediatrycznych. Przebadano 349 osób. Badanie dostarczyło dodatkowych dowodów na wysoką wydajność diagnostyczną CMA w testach genetycznych u dzieci z niewyjaśnionymi ID / ASD, które miały cechy dysmorficzne. Potwierdzono wartość CMA jako metody pierwszego rzutu w diagnostyce pediatrycznej.

3. Zilina, O. et al. Chromosomal microarray analysis as a first-tier clinical diagnostic test: Estonian experience. Mol Genet Genom Med 2, 166-175 (2014). Chromosomalna analiza mikromacierzy jako pierwszorzędnego klinicznego testu diagnostycznego: Doświadczenia estońskie

Chromosomalna analiza mikropostaciowa (CMA) jest uznawana za pierwszorzędnego testu cytogenetycznego do szybkiej i dokładnej diagnostyki zaburzeń chromosomalnych u pacjentów z opóźnieniem rozwojowym/niepełnosprawnością intelektualną (DD/ID), wrodzonymi nieprawidłowościami mnogimi (MCA) oraz zaburzeniami spektrum autyzmu (ASD). W publikacji przedstawiono doświadczenia z wykorzystaniem CMA w diagnostyce poporodowej i prenatalnej u pacjentów estońskich w latach 2009-2012. Od 2011 roku CMA znajduje się na oficjalnej liście usług Estońskiego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych i jest wykonywany jako pierwszy w swoim rodzaju test cytogenetyczny dla pacjentów z DD/ID, MCA lub ASD. Istotne klinicznie wyniki badań wykryto u 126 (11%) pacjentów. Odsetek wariantów o nieznanym znaczeniu klinicznym był dość wysoki (41% wszystkich wyników). Interpretacja wyników CMA pozostaje trudnym zadaniem, wymagającym ścisłej współpracy klinicystów i cytogenetyków.

4. Sagoo GS, Mohammed S, Barton G, Norbury G, Ahn JW, Ogilvie CM, Kroese M. Appl Health Econ Health Policy, 2015, 13(4):421-32. Cost Effectiveness of Using Array-CGH for Diagnosing Learning Disability; Doi: 10.1007/s40258-015-0172-7

Przeprowadzono analizę efektywności kosztów stosowania badania metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (array-CGH) jako testu pierwszego rzutu w porównaniu ze stosowaniem tego badania jako testu drugiego rzutu do diagnozy nieprawidłowości chromosomalnych u pacjentów z idiopatyczną trudnością z uczeniem się, opóźnieniem rozwoju i/lub wadami wrodzonymi w Wielkiej Brytanii. Pacjenci (n = 1590) z niezdiagnozowanym upośledzeniem zdolności uczenia się i opóźnieniem rozwoju skierowani do badania techniką aCGH. Analiza dowiodła, że strategia procesu diagnostycznego przy pomocy badania pierwszego rzutu metodą aCGH ma przewagę nad strategią wykorzystującą to badanie jako drugiej linii, ponieważ strategia wykorzystująca badanie metodą aCGH jako pierwszej linii była zarówno mniej kosztowna, jak i tak samo efektywna.

5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg

JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):749-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

Opublikowane wytyczne dotyczące badań pacjentów z niepełnosprawnością rozwojową lub anomali wrodzonymi podkreślały (1) badanie nieprawidłowości chromosomalnych za pomocą kariotypowania z pasmem G i (2) testowanie powszechnych zaburzeń pojedynczego genu, takich jak zespół łamiwego chromosomu X. Oparta na mikromacierzach genomowa analiza liczby kopii jest obecnie często zlecanym klinicznym badaniem genetycznym dla tej populacji pacjentów. CMA obejmuje wszystkie rodzaje badań opartych na macierzach genomowych analiz liczby kopii, w tym techniki porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) i macierzy polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP). Kariotypowanie pasma G umożliwia osobom zajmującym się cytogenetyką wizualizację i analizę rearanżacji chromosomów, w tym delecji i duplikacji genomu. CMA pełni podobną funkcję, ale ma znacznie większą rozdzielczość w celu wykrycia aberracji genomowej. Kariotypowanie pasm G było standardowym badaniem pierwszego rzutu służące wykrywaniu aberracji genetycznych w tej populacji od ponad 35 lat, podczas gdy CMA nie jest jeszcze standardem we wszystkich warunkach klinicznych.

6. Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, Woo MJ, Choi YM, Jun JK, Lim BC, Chae JH. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. *Ann Lab Med.* 2018 Sep;38(5):473-480. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.473.

Badanie oceniało użyteczność diagnostyczną testu CMA w dużej grupie pacjentów z opóźnieniem rozwoju lub niepełnosprawnością intelektualną w Korei. Przeprowadzono analizę mikromacierzy obejmującą cały genom 649 pacjentów z opóźnieniem rozwoju lub niepełnosprawnością intelektualną. Dokumentacja medyczna została poddana przeglądowi retrospektywnie. Zmienność liczby kopii (CNV) oceniano, odwołując się do poprzednich raportów lub testów rodziców za pomocą FISH lub ilościowego PCR. U 110 pacjentów stwierdzono zmienność liczby kopii CNV, która obejmowała 100 delecji i 31 duplikacji od 270 kb do 30 Mb. Wydajność diagnostyczna wynosiła 16,9%, co wskazuje na użyteczność diagnostyczną testu CMA w warunkach klinicznych. Badanie wykazało kliniczną przydatność testów CMA w diagnostyce genetycznej pacjentów z opóźnieniem rozwoju lub niepełnosprawnością intelektualną. Badanie CMA powinno zostać włączone jako kliniczny test diagnostyczny dla wszystkich dzieci z opóźnieniem rozwoju lub niepełnosprawnością intelektualną.

Badania prenatalne

7. Robson SC, Chitty LS, Morris S, Verhoef T, Ambler G, Wellesley DG, Graham R, Leader C, Fisher J and Crolla JA, Efficacy and mechanism evaluation, 2017, 4, (1), Evaluation of Array Comparative genomic hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genomic hybridisation.

Celem badania było porównanie ilości identyfikacji wariantów liczby kopii (CNV) i czasu oczekiwania na wynik badań laboratoryjnych (TAT) za pomocą kariotypowania i CMA u płodów z wadami widocznymi podczas badania ultrasonograficznego, w celu obliczenia kosztów badań i kosztów identyfikacji dodatkowych patogennych CNV wykrytych przez CMA w odniesieniu do kariotypowania oraz określenie czynników wpływających na podejmowanie decyzji dotyczących CMA przez rodziców i pracowników ochrony zdrowia. CMA jest solidną, akceptowalną i prawdopodobnie opłacalną metodą wykrywania większej klinicznie znaczącej aberracji chromosomowej u płodu, który posiada wady. Wyniki sugerują, że CMA powinna zastąpić kariotypowanie w ośrodkach zdrowotnych.

8. Jansen et al. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 45, 27-35, 2015 Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. Przegląd systematyczny porównawczej hybrydyzacji genomowej przy wrodzonych wadach serca płodu.

Celem badania było przeprowadzenie systematycznej analizy piśmiennictwa i metaanalizy w celu udokumentowania dodatkowych korzyści diagnostycznych z zastosowaniem aCGH w przypadkach wrodzonej wady serca (CHD, ang. congenital heart disease) rozpoznanej podczas prenatalnego badania ultrasonograficznego. W przeglądzie przedstawiono przegląd opublikowanych danych oraz omówiono zalety i ograniczenia stosowania aCGH. Wnioski końcowe: jeśli kariotypowanie i analiza mikrodelecyjna 22q11 z wykorzystaniem FISH są prawidłowe, zastosowanie aCGH ma dodatkową wartość, wykrywając chorobotwórcze CNV w 7,0% zdiagnozowanych w okresie prenatalnym CHD, z dodatkową 3.4% wykrywalnością VOUS.

9. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. *Obstet Gynecol.* 122(6):1374-7, 2013.

W oparciu o wyniki wieloośrodkowego badania i wcześniejszych badań przeprowadzonych przez Narodowy Instytut Zdrowia Dziecka i Rozwoju Euniki Kennedy Shirver, dianostryka prenatalna oparta na mikromacierzy chromosomalnej jest najbardziej korzystna, gdy podczas badania ultrasonograficznego rozpoznano strukturalne anomalie płodu.

10. McGown, Paul R., "Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH): A Diagnostic Test for the Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities with Emphasis on Patients with Abnormal Ultrasounds" (2013). School of Physician Assistant Studies. Paper 454 aCGH: Test diagnostyki prenatalnej zaburzeń chromosomalnych z naciskiem na pacjentów z nieprawidłowymi USG

Celem pracy było ustalenie czy należy wykonywać badanie metodą aCGH zamiast kariotypowania, aby zdiagnozować prenatalne zaburzenia chromosomalne u ciężarnych pacjentek z nieprawidłowym USG. Wnioski z analizy badań: Należy rozważyć porównawczą hybrydyzację genomową u wszystkich pacjentów, którzy chcą poddać się inwazyjnemu badaniu prenatalnemu i należy zaoferować ją wszystkim pacjentom z nieprawidłowościami wykazanymi w prenatalnym badaniu USG. Należy przeprowadzić analizę kosztów porównując testy diagnostyczne.

11. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril.* 109(2):201-212, 2018.

Diagnostyka prenatalna oparta na mikromacierzach. CMA jest jednym z wielu przykładów rosnącej zdolności badania ludzkiego genomu. W większości przypadków informacje te wpływają na poprawę stanu zdrowia, ale u niektórych osób mogą prowadzić do dylematów klinicznych i etycznych. Dotyczy to w szczególności testów prenatalnych i związanych z nimi opcji reprodukcyjnych. Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do diagnozy płodu ciężkiej aneuploidii, w wyniku wielu wyników CMA istnieje możliwość interwencji poporodowej, takich jak programy wczesnej interwencji.

Duże wady rozwojowe lub mnogie wady wrodzone

12. Szczałuba K, Nowakowska B, Sobecka K, Smyk M, Castaneda J, Klapecki J, Kutkowska-Kaźmierczak A, Śmigiel R, Bocian E, Radkowski M, Demkow U. *Application of Array Comparative Genomic Hybridization in Newborns with Multiple Congenital Anomalies.* *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:1-9.

Celem pracy było określenie optymalnej jakości i czułości badania techniką aCGH o wysokiej rozdzielczości u noworodków z wieloma wadami wrodzonymi. Zbadano grupę 54 noworodków z wieloma wadami wrodzonymi. Zidentyfikowano dziesięć rearanżacji u dziesięciu noworodków. badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy wysokiej rozdzielczości może być z powodzeniem stosowane u noworodków z wieloma wadami wrodzonymi, ponieważ metoda ta wykrywa znaczną liczbę zmian patogennych, skutkujących wcześniejszą diagnozą.

13. Szczałuba K., Obersztyn E., Mazurczak T. *Zastosowanie nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej w diagnostyce wrodzonych wad rozwojowych Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, tom 3, zeszyt 2, 108-116, 2010

„W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat przydatności nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej w identyfikacji przyczyn wrodzonych wad rozwojowych. Zaproponowano także sposób postępowania diagnostycznego w przypadku stwierdzenia dużej wady rozwojowej lub mnogich wad wrodzonych u noworodka.”

14. Caruana G, Bertram J F. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract genetics in mice and men. *Nephrology* 20 (2015) 309–311

Wrodzone anomalie genetyczne nerek i układu moczowego u myszy i ludzi.

Najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek u dzieci są wrodzone anomalie nerek i dróg moczowych. Manipulacja genetyczna u myszy umożliwiła wgląd na przyczynę szerokiego spektrum wad rozwojowych związanych z CAKUT (ang. congenital anomalies of the kidney and urinary tract). Pomimo wzrostu liczby zidentyfikowanych genów wywołujących CAKUT, podstawowa przyczyna genetyczna u większości pacjentów pozostaje nieznana. W przeglądzie przedstawiono genetyczne przyczyny CAKUT w oparciu o zmodyfikowane modele myszy, jak również podejścia do sekwencjonowania następnej generacji u ludzi.

15. Szczałuba K, Nowakowska B A, Sobecka K, Smyk M, Castaneda J, Dudkiewicz Z, Kutkowska-Kaźmierczak A, Sasiadek M M, Śmigiel R, Bocian E. High-Resolution Array Comparative Genomic Hybridization Utility in Polish Newborns with Isolated Cleft Lip and Palate. *Neonatology* 2015;107:173–178 Użyteczność wysokorozdzielczej porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy dla polskich noworodków z izolowanym rozszczepem wargi i podniebienia.

Obecnie porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy jest testem pierwszego poziomu w populacji noworodków z wieloma wrodzonymi anomaliami. Ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny w tym wieku, można go również stosować u noworodków z izolowanymi anomaliami. Celem pracy była ocena przydatności aCGH (ang. Array Comparative Genomic Hybridization) w populacji noworodków z izolowanym rozszczepem wargi i podniebienia. Biorąc pod uwagę dużą liczbę dziedziczonych potencjalnie łagodnych zmian, zakwestionowano kliniczną przydatność porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy w populacji noworodków z tą wadą, wskazując jednocześnie na potrzebę oceny klinicznej wykwalifikowanego specjalisty w późniejszym wieku.

16. Clark M.M. et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genome Med* (2018)3:16
Metaanaliza przydatności diagnostycznej i klinicznej genomu i egzomu oraz chromosomalnej mikromacierzy u dzieci z podejrzeniem chorób genetycznych.

Autorzy porównywali użyteczność diagnostyczną (współczynnik przyczynowy, chorobotwórczy lub prawdopodobne patogenetyczne genotypy w znanych genach choroby) i przydatność kliniczną (odsetek pacjentów, u których zmieniono diagnostykę medyczną lub chirurgiczną) WGS(ang. Whole-genome sequencing), WES (ang. whole-exome sequencing) i CMA (ang. chromosomal microarray) u dzieci z podejrzeniem genetycznym choroby poprzez systematyczny przegląd literatury i metaanalizę. Podsumowując wyniki, u dzieci z podejrzeniem chorób genetycznych użyteczność diagnostyczna i kliniczna WGS / WES była większa niż CMA. WGS / WES należy uznać za test genomiczny pierwszego rzutu dla dzieci z podejrzeniem chorób genetycznych.

Epilepsja

17. Jillian Nicholl, Wendy Waters, Shanna Suwalski, Sue Brown, Yvonne Hull, Michael G. Harbord, John Entwistle, Suzanna Thompson, Damian Clark, Claire Pridmore, Eric Haan, Christopher Barnett, Lesley McGregor, Jan Liebelt, Elizabeth M. Thompson, Kathryn Friend, Sharon M. Bain, Sui Yu and John C. Mulley. *Epilepsy With Cognitive Deficit and Autism Spectrum Disorders: Prospective Diagnosis by Array CGH.*

Grupa pacjentów składająca się z 247 przypadków padaczki i jej współistniejących chorób takich jak opóźnienie rozwojowe, niepełnosprawność intelektualna, spektrum autyzmu i wady wrodzone zostały poddane przeglądowi prospektywnemu w teście diagnostycznym przy użyciu znormalizowanej oligo-macierzy CGH. Siedemdziesiąt trzy przypadki (29,6%) miały zmiany liczby kopii (CNV) i z tych 73 przypadków 27 (37,0%) posiadało CNV, które były prawdopodobnie przyczyną choroby. Te 27 przypadków to 10,9% 247 osób poddanych przeglądowi. Czułość macierzy CGH jest znacząco wyższa niż konwencjonalne testy cytogenetyczne.

18. Elizabeth C. Galizia, Maithili Srikantha, Rodger Palmer, Jonathan J. Waters, Nicholas Lench, Caroline Mackie Ogilvie, Dalia Kasperaviciute, Lina Nashef, Sanjay M. Sisodiya. *Array comparative genomic hybridization: Results from an adult population with drug-resistant epilepsy and co-morbidities.*

Autorzy postawili hipotezę, że macierz CGH ujawni odpowiednie wyniki w grupie dorosłych pacjentów z epilepsją i złożone fenotypy. 82 pacjentów z lekooporną padaczką i chorobami współistniejącymi miało przeprowadzony macierz CGH. Wniosi: macierz CGH może być uważany za istotne badanie u dorosłych z padaczką i, przynajmniej u wybranych pacjentów, powinna być dołączana do repertuaru diagnostycznego w generowaniu bardziej kompletnego badania padaczki.

Inne

19. Coulter ME, Miller DT, Harris DJ, Hawley P, Picker J, Roberts AE, Sobeih MM, Irons M. Chromosomal microarray testing influences medical management. *Genet Med.* 2011 Sep;13(9):770-6. doi: 10.1097/GIM.0b013e31821dd54a.

Pomimo poprawy wydajności diagnostycznej oraz badań wspierających opłacalność, przedstawiono obawy dotyczące kosztów i refundacji CMA, ponieważ uważa się, że wyniki CMA nie mają wpływu na działania kliniczne. W przypadku wszystkich wskazań do badań, wyniki CMA wpłynęły na postępowanie medyczne u większości pacjentów z nieprawidłowymi wariantami. Wyniki te potwierdzają zastosowanie CMA jako klinicznego testu diagnostycznego, który wpływa na postępowanie medyczne w tej populacji pacjentów (pacjentów z opóźnieniem rozwoju (DD), niepełnosprawnością intelektualną (ID), wrodzonymi anomaliami mnogimi (MCA) oraz zaburzeniami spektrum autyzmu (ASD)).

6. Analiza ekonomiczna

Przeprowadzono przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), dokonano przeszukiwania baz danych naukowych: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 13-15.02.2019 r. przez dwóch analityków. Wyszukiwania nie ograniczono czasowo. Zastosowano strategię wykorzystaną w przeglądzie systematyczny w ramach analizy skuteczności z filtrem o treści: "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*. Odnaleziono 7 dokumentów.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę dokumentów włączonych do analizy ekonomicznej.

Tabela 24. Opis analiz ekonomicznych

Badanie	Opis
<p>Newman 2007</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Źródło finansowania: Central Manchester and Manchester Children's Hospital Research</p>	<p>Cel: Przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.</p> <p>Analiza konsekwencji kosztów pozwala zmierzyć bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem aCGH i porównać to z miarą korzyści. Pozwala również zbadać potencjalny wpływ ekonomiczny testu i dostarczyć pracownikom służby zdrowia wstępne dowody celem podjęcia decyzji dotyczących kosztów.</p> <p>Metodyka: Dokumentacja medyczna 46 kolejnych pacjentów wybranych do badania metodą aCGH przez klinicznych dysmorfologów została przekazana do badań związanych z niepełnosprawnością umysłową oraz rozwojową. Została przeprowadzona analiza konsekwencji kosztów. Badanie aCGH zostało zakończone w 36 przypadkach i zidentyfikowano pięć anomali chromosomowych (13,8%). Liczba badań przeprowadzonych na każdym dziecku była zróżnicowana.</p> <p>Wyniki: Oszacowano koszt aCGH na 590 £ za przypadek. Jeśli badanie metodą aCGH zostało przeprowadzone po uzyskaniu negatywnego wyniku standardowych badań wstępnych (wykrycie niepełnosprawności umysłowej oraz rozwojowej) koszt dodatkowy wyniósłby 2399 £ w przeliczeniu na jeden wyn k pozytywny. Obniżenie kosztu badania metodą aCGH do 256 £ za przypadek, sprawiłaby, że metoda aCGH stałaby się neutralna pod względem kosztów.</p> <p>Wymagane są badania prospektywne w celu zbadania długoterminowych kosztów i konsekwencji stosowania aCGH oraz określenia, kiedy aCGH może zapewnić największą korzyść przy najniższych kosztach.</p>
<p>Wordsworth 2007</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Źródło finansowania: Oxford Genetics Knowledge Park</p>	<p>Cel: zbadanie opłacalności zastosowania aCGH w porównaniu ze standardową analizą cytogenetyczną w celu diagnozowania idiopatycznej niepełnosprawności intelektualnej.</p> <p>Metodyka: dane o kosztach pochodzące z czterech uczestniczących ośrodków badań genetycznych zostały zebrane i przeanalizowane. Porównano koszty i efekty (liczbę dodatkowych rozpoznań) testu aCGH ze standardową analizą cytogenetyczną za pomocą badania kariotypu. Zastosowano koszt rozpoznania, a nie koszt uzyskanego roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość (QALY), ponieważ mało prawdopodobne jest, aby badania ratowały życie, a ocena QALY jest problematyczna u dzieci, szczególnie tych z niepełnosprawnością intelektualną.</p> <p>Wyniki: W pojedynczym zestawieniu porównawczym średni koszt aCGH wynosił 442 £, średni koszt badania kariotypu - 117£, a koszty macierzy w przypadku aCGH miały największy wpływ na tę różnicę. Różnica ta nie była kluczową barierą, gdy rozważano przeprowadzenie testów diagnostycznych follow up. W hipotetycznej kohorcie 100 dzieci z idiopatyczną niepełnosprawnością intelektualną stwierdzono, że aCGH kosztuje mniej (3 118 £ za diagnozę) niż kariotypowanie i FISH (4 957 £ za diagnozę). Daje to zysk w postaci 10% więcej diagnoz. Jednakże przy mniej konserwatywnym założeniu (15% więcej diagnoz), koszt aCGH zmniejsza się do 2 440 £ za diagnozę. Co ważne, 92% przypadków zbadanych za pomocą kariotypowania i MLPA będzie wymagać dalszych testów w celu ostatecznej diagnozy.</p> <p>Użycie technologii mikromacierzy może być efektywne kosztowo, ponieważ długoterminowe oszczędności można uzyskać niezależnie od pozytywnego lub negatywnego wyniku diagnozy. Wcześniejsze diagnozy pozwalają zaoszczędzić koszty</p>

	<p>dotychczasowych testów diagnostycznych. Negatywne wyniki są opłacalne - minimalizują koszty wyboru testu follow up.</p> <p>aCGH wyraźnie oferuje największą zdolność diagnostyczną, zapewniając 10-15% więcej diagnoz w stosunku do wszystkich innych dostępnych testów.</p>
<p>Trakadis 2011</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Źródło finansowania: Montreal Children's Hospital Foundation</p>	<p>Cel: Ocena wpływu zastąpienia badania kariotypu porównawczą hybrydyzacją genomową do mikromacierzy (aCGH) na całkowity koszt postępowania w przypadku zdiagnozowania globalnego opóźnienia rozwoju.</p> <p>Metodyka: Analiza efektywności kosztów zastosowania aCGH w porównaniu z kariotypowaniem, poprzez retrospektywną ocenę kosztów postępowania w przypadku zdiagnozowania globalnego opóźnienia rozwoju w grupie 114 dzieci (69 chłopców i 45 dziewczynek), reprezentujących serię kolejnych przypadków zdiagnozowanego globalnego opóźnienia rozwoju.</p> <p>Inkrementalny koszt każdej dodatkowej diagnozy został oszacowany na podstawie diagnoz faktycznie uzyskanych podczas wykonywania aCGH u 32 osób podejrzanych o rozpoznanie genetyczne, nawet przy prawidłowym kariotypie.</p> <p>Wyniki: Średni wzrost kosztów w przypadku zastosowania aCGH zamiast badania kariotypu jako pierwszego testu, wynosił 442 \$ na osobę, gdy wykonywany był przez prywatną firmę (98% przedział ufności - 238-604 \$). Dla porównania, 106 \$ (98% przedział ufności - 17 do 195 \$) zostałyby zaoszczędzone, gdyby aCGH zastosowano lokalnie w laboratorium posiadającym już wymaganą technologię. Koszt inkrementalny dodatkowej diagnozy został oszacowany na 12 874 \$, jeśli aCGH wykonano w prywatnym laboratorium, ale <1379 \$, jeśli przeprowadzono je na miejscu. (Koszty zgłaszane w dolarach kanadyjskich, przy uwzględnieniu cen z 2010 r.)</p>
<p>Harper 2014</p> <p>Kraj: USA</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>Cel: wykonanie analizy ekonomicznej wykorzystywanych metod diagnostyki cytogenetycznej w przypadku anomalii płodu wykrytych w badaniu USG</p> <p>Metodyka: Stworzono analityczny model pozwalający określić która ze strategii jest najbardziej opłacalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykonanie samego klasycznego kariotypu, • wykonanie badania CMA, • wykonanie kariotypu oraz badania CMA, • wykonanie kariotypu a w przypadku braku diagnozy lub prawidłowego wyniku wykonanie badania CMA. <p>Pod uwagę wzięto liczbę klinicznie istotnych diagnoz wykonanych przy każdej strategii. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury, przeszukując bazę danych PubMed artykułów angielskich, używając terminów MeSH i terminów słów kluczowych: diagnostyki prenatalnej, analizy mikromacierzy i kariotypu. Rozpatrywano artykuły, które przeprowadzały analizę DNA płodów z rozpoznanymi anomaliami.</p> <p>Aby rozwiązać niepewność dotyczącą kilku podstawowych założeń i oszacowań prawdopodobieństwa, przeprowadzono analizę wrażliwości, zmieniając szacunki prawdopodobieństwa, użyteczności i kosztu w ich prawdopodobnych zakresach, zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu.</p> <p>Wyniki: Wykonanie samego kariotypu rozpoznano 320 nieprawidłowości chromosomowych na 1000 przebadanych płodów z anomaliami wykrytymi ultrasonograficznie, a koszt 875 USD za diagnozę. Wykonanie samego CMA spowodowało postawienie dodatkowych 17 rozpoznań na 1000 płodów, a średni inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) wyniósł 24 712 USD między dwiema strategiami, znacznie poniżej progu WTP przyjętego a priori. Wykonanie CMA w przypadkach, w których kariotyp był prawidłowy, skutkowało 338 diagnozami / 1000 płodów po koszcie 2 252 USD na diagnozę. Ta strategia daje tylko jedną dodatkową diagnozę w porównaniu do samego CMA i jest droższa, chociaż wciąż poniżej progu WTP. Wykonanie zarówno kariotypu, jak i CMA było najbardziej kosztowną strategią i nie zwiększyło liczby rozpoznań w porównaniu do wykonywania CMA tylko po prawidłowym kariotypie.</p>
<p>Sagoo 2015</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Źródło finansowania: NHS???</p>	<p>Cel badania: Przeprowadzenie analizy opłacalności użycia metody aCGH jako badania pierwszego rzutu w porównaniu do użycia jej jako badania drugiego rzutu do diagnostyki osób z trudnościami w nauce, opóźnieniem rozwoju i/lub wadami wrodzonymi o nieznanym etiologii.</p> <p>Metodyka: Przeprowadzono badanie efektywności kosztowej. Kohorta pacjentów (n=1590) skierowana na badanie aCGH została podzielona na dwie grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa 1: n=742, aCGH wykonane jako badanie drugiego rzutu, • grupa 2: n=848, aCGH wykonane jako badanie pierwszego rzutu. <p>Średnie koszty zostały obliczone na podstawie klinicznych ścieżek postępowania określonych dla każdego pacjenta, zawierając w sobie koszt testu genetycznego</p>

	<p>i zaplanowanych wizyt lekarskich. Wynikiem była liczba postawionych diagnoz wynikających z poszczególnych interwencji przedstawionych tak aby możliwe było oszacowanie średniego kosztu diagnozy.</p> <p>Efektywność kosztowa dwóch interwencji została obliczona jako inkrementalny współczynnik efektywności kosztów, aby uzyskać inkrementalny koszt przypadający na diagnozę.</p> <p>Analiza wrażliwości przeprowadzona została przez modyfikację zarówno kosztów jak i efektów w celu sprawdzenia ważności wyników.</p> <p>Wyniki: Średni inkrementalny koszt diagnozy pacjenta w przypadku użycia aCGH jako badania pierwszego rzutu wyniósł 241,56 GBP (95% CI: 256,93 GBP – 226,19 GBP) a średni przyrost odsetka postawionych diagnoz wynosił 0.39% (95% przedział ufności od -2.73% do 3.51%) co oznacza 1 dodatkową diagnozę na 256 przebadanych pacjentów***. Badanie efektywności kosztowej wykazało, że użycie aCGH jako badania pierwszego rzutu jest mniej kosztowne i równie skuteczne. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła przewagę użycia aCGH jako badania pierwszego rzutu.</p>
<p>Robson 2017</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Źródło finansowania: The Efficacy and Mechanism Evaluation (EME) programme</p>	<p>Cel badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Porównanie klasycznego kariotypowania oraz badania CMA pod kątem wykrywalności CNVs i czasy wykonywania badania w laboratorium wykonanych u płodów z nieprawidłowościami zdiagnozowanymi podczas badania USG. 2. Obliczenie kosztów wykonania klasycznego kariotypu i badania CMA, oraz kosztów przypadających na wykrycie dodatkowych patogennych CNV w badaniu CMA w porównaniu do klasycznego kariotypowania. <p>Metodyka: Przeprowadzono wielośrodkowe eksperymentalne badanie kohortowe z dodatkową analizą kosztów. Uczestnikami badania były kobiety w ciąży, poddane badaniu Q-PCR i klasycznemu badaniu kariotypu pod kątem anomalii u płodu w celu zdiagnozowania w badaniu USG jednej lub więcej nieprawidłowości lub przeziernością karku $\geq 3,5$ mm.</p> <p>Badanie CMA oraz klasyczne kariotypowanie wykonywano po wykluczeniu najczęstszych anomalii chromosomowych w badaniu Q-PCR.</p> <p>Za główne punkty końcowe obrano</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik nieprawidłowego kariotypu, patogennych CNV i zmian o nieznanym znaczeniu które zostały określone w badaniu CMA; • czas wykonania klasycznego kariotypowania i badania CMA; • koszty wykonania klasycznego kariotypowania i badania CMA; • koszty przypadające na wykrycie dodatkowych patogennych CNV w badaniu CMA w porównaniu do klasycznego kariotypowania. <p>Wyniki: Spośród 1718 zakwalifikowanych kobiet, do analizy włączono 1123 przypadki z normalnym wynikiem badania Q-PCR oraz wykonanym klasycznym kariotypem oraz badaniem CMA.</p> <p>W grupie z anomaliami strukturalnymi płodu (n=629) CMA wykryło o 6,8 % (95% CI: 4,4%–9,3%) więcej CNV, oraz o 3,5% (95% CI: 1,5%–5,5%) więcej patogennych CNV w porównaniu do klasycznego kariotypu.</p> <p>W grupie w której u płodów wykryto przezierność karku $\geq 3,5$ mm (n=494) badanie CMA wykryło o 4,5% (95% CI: 1,8%–7,1%) więcej CNV w porównaniu do klasycznego kariotypu, ale nie wykryło więcej patogennych CNV.</p> <p>W porównaniu do klasycznego kariotypu, mediana czasu wykonania badania CMA wyniósł o 3 dni więcej, ale raportowany czas rzeczywisty był o 5 dni szybszy. W porównaniu z kariotypowaniem mediana czasu trwania procedury (TAT) był o 3 dni (IQR - zakres międzykwartyłowy od 0 do 13 dni) dłuższa z zastosowaniem CMA ale gdy porównano rzeczywiste czasy od rozpoczęcia procedury do otrzymania wyniku to CMA było o 5 dni (IQR od 2 do 8 dni) szybsze. ***</p> <p>Kalkulacja kosztów poszczególnych ścieżek postępowania wskazała, że koszt badania CMA w przeliczeniu na jednego pacjenta jest średnio o 113£ większy niż koszt klasycznego kariotypowania.</p> <p>Inkrementalny koszt wykrycia dodatkowych CNV w badaniu CMA był większy w grupie w której u płodów wykryto przezierność karku $\geq 3,5$ niż w grupie z anomaliami strukturalnymi płodu (9439£ vs. 3635£).</p>
<p>Komentarz Analityka</p>	<p>***Mediana czasu trwania to środkowy czas trwania czyli u połowy pacjentów procedura trwała krócej a u połowy dłużej.</p> <p>IQR to jest zakres obejmujący 50% procedur o środkowym czasie trwania czyli jeżeli IQR = od 2 do 8 dni to u 25% pacjentów procedura trwała <2 dni, u 50% pacjentów od 2 do 8 dni, a u 25% pacjentów >8 dni.</p>
<p>Castells-Sarret 2018</p> <p>Kraj: Hiszpania</p>	<p>Cel: Ocena efektywności stosowania aCGH jako metody pierwszego rzutu u pacjentów z niewyjaśnionym opóźnieniem rozwojowym / niepełnosprawnością intelektualną i / lub wadami wrodzonymi, epilepsją, niskim wzrostem i zaburzeniami ze spektrum autyzmu – analiza kosztów i korzyści</p>

<p>Źródło finansowania: Częściowo finansowane przez Fondo de Investigaciones Sanitarias (Health Care Research Fund) Ministerstwa Zdrowia, Konsumentów i Spraw Społecznych (grant PS09/00632).</p>	<p>Metodyka: 1000 pacjentów z wyżej wymienionymi dolegliwościami przebadana za pomocą techniki aCGH. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie aCGH za pomocą 2 różnych platform macierzy oligonukleotydowych zgodnie z zaleceniami producenta. Wszystkie wyniki zostały przeanalizowane w jednolity sposób. Ostatnim etapem było porównanie wydajności diagnostycznej i kosztu różnych technik. Każda nieprawidłowość wykryta za pomocą badania aCGH – metodzie pierwszego rzutu, została ponownie przebadana za pomocą MLPA lub/i klasycznej metody analizy kariotypu (sprawdzenie czy te dwie metody pozwoliłyby na wykrycie).</p> <p>Wyniki: W badanej populacji porównano koszty dwóch schematów diagnostyki genetycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aCGH jako metoda pierwszego rzutu – koszt 355 390 EUR • aCGH jako metoda III rzutu (po kariotypowaniu i MLPA) – koszt 702 107 EUR <p>Koszt schematu z wykorzystaniem aCGH jako metody III rzutu jest 1,97-krotnie wyższy, niż w wypadku zastosowania aCGH jako metody I rzutu.</p> <p>Wyniki zdrowotne: Wyniki wskazują na skuteczność i wydajność stosowania metody aCGH jako metody pierwszego rzutu podczas diagnostyki genetycznej pacjentów z podejrzeniem nieprawidłowości w równowadze genomowej, wskazanie do włączenia do National Health System.</p> <p>Wyniki uzyskane po przeprowadzeniu metody aCGH, jako testu pierwszego rzutu, u 1000 pacjentów, ze szczegółową charakterystyką fenotypu.</p> <p>Zaburzenia równowagi genomowej wykryto w 14% przypadków, przy zmiennym rozkładzie diagnozy według fenotypów: 18,9% pacjentów z opóźnieniem rozwoju/niepełnosprawnością intelektualną; 13% wad wrodzonych; 9,76% zaburzeń psychicznych; 7,02% pacjentów z padaczką i 13,3% pacjentów z niskim wzrostem. Wśród różnorodnych wad wrodzonych, nieprawidłowości w ośrodkowym układzie nerwowym i wrodzone wady serca stanowiły odpowiednio 14,9% i 10,6% diagnoz. Wśród zaburzeń psychicznych, pacjenci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu stanowili 8,9%. Po zgrupowaniu pacjentów według liczby nieprawidłowości fenotypowych wykazano statystycznie istotny wzrost wydajności diagnostycznej u pacjentów z większą liczbą fenotypowych anomalii (P=0,223).</p> <p>Ponowna ocena anomalii wykrytych za pomocą aCGH (140 pacjentów) wykazała, że 30,7% zostałyby wykryte przy zastosowaniu innych metod: 4,2% za pomocą konwencjonalnej analizy kariotypu, 4,3% przy pomocy analizy kariotypu wraz z MLPA oraz 22,1% za pomocą MLPA.</p> <p>Potwierdzenie, że metoda aCGH, jako pojedynczy test wykrywania nieprawidłowości genetycznych, wykazuje największą wydajność diagnostyczną.</p> <p>W połączeniu z innymi metodami: FISH i MLPA, aCGH pozwala na lepszą charakterystykę nieprawidłowości genetycznych, co może mieć istotne znaczenie dla poradnictwa reprodukcyjnego.</p> <p>Zastosowanie aCGH pozwala na diagnozowanie mikrodelecji z nietypowymi punktami przerywania – niewykrywalnymi dla FISH, będącego najczęściej stosowaną metodą diagnostyczną. Ponadto pozwala na dokładniejszą identyfikację zysków i strat materiału genetycznego w stosunku do klasycznej analizy kariotypu, ale nie pozwala na wykrycie zrównoważonych przesunięć mogących mieć działanie patologiczne na genom.</p>
--	---

W toku prac analitycznych odnaleziono 7 badań dotyczących oceny kosztów przeprowadzenia badań metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH). Odnalezione publikacje obejmują lata 2006-2018.

Ograniczenia badań zidentyfikowane przez Analityków Agencji:

- szeroki zakres dat analizowanych publikacji (2007-2018), co może mieć znaczący wpływ na wnioskowanie dotyczące rzeczywistego kosztu badania;

- zróżnicowana waluta w poszczególnych badaniach: 4 badania z Wielkiej Brytanii (Newman 2007, Wordsworth 2007, Sagoo 2015, Robson 2017) - £, jedno badanie z Hiszpanii (Castells-Sarret 2018) - Euro, jedno badanie

z Kanady (Trakadis 2011) - \$ kanadyjski oraz jedno badanie ze Stanów Zjednoczonych (Harper 2014) - \$ amerykański.

- 2 z 7 badań dotyczą badań wykonanych metodą CMA (Harper 2014 – Wielka Brytania oraz Robson 2017 - Wielka Brytania), a nie aCGH

- poszczególne badania charakteryzują się bardzo zróżnicowanymi populacjami, ich liczebnością i wiekiem grup badanych, wskazaniem w jakim wyżej wymienione badania zostały przeprowadzone, oraz kolejnością wykonania tego badania w trakcie procesu diagnostycznego.

Według analityków Agencji wyciągnięcie zbiorczych wniosków może budzić zastrzeżenia, ze względu na wyżej wymienione ograniczenia poszczególnych publikacji oraz fakt, że żadna z publikacji nie odnosi się do kraju o zbliżonym PKB do Polski.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) nie jest wyszczególnione w części M załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), nie jest zatem objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Aktualny wykaz i warunki realizacji badań genetycznych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (tekst jednolity - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. (poz. 357)):

Tabela 25. Badania genetyczne w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej]

M. Badania genetyczne			
913	Brak kodu	Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)	<p>1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych</p> <p>2. Personel:</p> <p>1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub</p> <p>2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.</p> <p>3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>1) mikroskop;</p> <p>2) termocykler;</p> <p>3) wirówka preparacyjna;</p> <p>4) pipeta automatyczna;</p> <p>5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.</p> <p>4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia:</p> <p>1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,</p> <p>b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,</p> <p>c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,</p> <p>d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową,</p> <p>e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;</p> <p>2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;</p>
914	Brak kodu	Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometfazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)	<p>1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub</p> <p>2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.</p> <p>3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>1) mikroskop;</p> <p>2) termocykler;</p> <p>3) wirówka preparacyjna;</p> <p>4) pipeta automatyczna;</p> <p>5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.</p> <p>4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia:</p> <p>1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,</p> <p>b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,</p> <p>c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,</p> <p>d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową,</p> <p>e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;</p> <p>2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;</p>

M. Badania genetyczne			
915	Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji	<p>3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów:</p> <p>a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i dupl kacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym niezrównoważeniem materiału genetycznego autosomów),</p> <p>b) zespoły mikrodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CATCH22, Langer-Giedion, siatkówczak, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów),</p> <p>c) zaburzenia cielesno-płciowe (np. zespół Klinefeltera i Turnera oraz ich warianty, zaburzenia determinacji płci, wady rozwojowe narządów płciowych, zaburzenia okresu dojrzewania, pierwotny i wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm),</p> <p>d) brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (np. niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego),</p> <p>e) izolowane wady rozwojowe o genetycznej etiologii (małogłowie, wady serca i inne),</p> <p>f) zespoły wad rozwojowych (ponad 3000 sklasyfikowanych zespołów – w ogromnej większości o etiologii genetycznej),</p> <p>g) upośledzenie umysłowe – bez towarzyszących zaburzeń lub jako część zespołów wad oraz chorób metabolicznych (spowodowane aberracjami chromosomowymi, subtelomerowymi, uwarunkowane jednogennowo lub wieloczynnikowo),</p> <p>h) autyzm, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania mogące być częścią zespołu genetycznego,</p> <p>i) genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe i choroby narządu wzroku,</p> <p>j) dysplazje kostne (achondroplazja, hypochondroplazja, pseudoachondroplazja, NP., SEDC, SEMDC, Marshall, Stickler, diastrophic dwarfism, campomelic dwarfism, metatrophic dwarfism, dysplazja obojczykowo-czaszkowa i inne),</p> <p>k) mukowiscydoza i inne choroby genetyczne z zajęciem układu oddechowego,</p> <p>l) choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie (np. rdzeniowy zanik mięśni – wszystkie formy, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, ataksje rdzeniowo-mózdkowe, ataksja Friedreicha, choroba Charcot-Marie-Tooth, choroba Huntingtona i inne choroby neurodegeneracyjne),</p> <p>m) choroby pierwotnie mięśniowe o genetycznej etiologii (dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera, dystrofia miotoniczna i inne genetycznie uwarunkowane choroby mięśni),</p> <p>n) zespoły z postępującą częściową hipoplazją lub hiperplazją ciała,</p> <p>o) genetycznie uwarunkowane choroby skóry (dysplazje ektodermalne i inne),</p> <p>p) choroby serca o genetycznej etiologii (zespół CATCH22, zespół wydłużonego QT, kardiomiopatie i inne),</p> <p>r) choroby spowodowane genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji,</p> <p>s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych),</p> <p>t) głuchota uwarunkowana genetycznie,</p> <p>u) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne),</p> <p>w) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).</p>

Powyższe badania genetyczne są finansowane ze środków publicznych w ramach produktu rozliczeniowego „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” na podstawie zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

Wymieniony produkt rozliczeniowy odnosi się do wszystkich metod diagnostycznych wymienionych w części M załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Rodzaj zastosowanej metody nie podlega raportowaniu do NFZ.

Tabela 26. Świadczenia zdrowotne kontaktowane oddzielnie [Zarządzenie nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r.]

L p.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu	Jednostka rozliczeniowa	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punkto wa prog u rozliczeniowego	Warunki wykonania			Uwagi
								Świadczenie wykonywane w warunkach domowych	Świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	Świadczenie wykonywane w trybie hospitalizacji	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
9	11.1210.053.02	Badania genetyczne	5.10.00.0000043	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	Punkt		1034		x		

Koszt diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych oddzielnie w roku 2017 został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 27 Koszt badań genetycznych zrealizowanych w ramach świadczeń kontraktowanych oddzielnie u pacjentów z rozpoznaniem „” w 2017 roku

Rok	Liczba wykonanych procedur u pacjentów	Całkowity koszt
2017	29660	31993745 zł

Badania genetyczne rozliczane w ramach Programu badań prenatalnych odrębnie reguluje Zarządzenie nr 78/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne:

Tabela 28. Świadczenia zdrowotne w ramach Programu badań prenatalnych [Zarządzenie nr 78/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2018 r.]

L.p.	Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia
5.	10.4450.159.02	PROGRAM BADAŃ PRENATALNYCH	5.19.00.0000025	PORADA GENETYCZNA - PROGRAM NFZ	6
			5.19.00.0000026	BADANIA GENETYCZNE OBEJMUJĄCE CYTOGENETYCZNA, MOLEKULARNA I BIOCHEMICZNA OCENĘ MATERIAŁU PŁODOWEGO - PROGRAM NFZ	120
5b.	10.1210.159.02	PROGRAM BADAŃ PRENATALNYCH - część genetyczna	5.19.00.0000025	PORADA GENETYCZNA - PROGRAM NFZ	6
			5.19.00.0000026	BADANIA GENETYCZNE OBEJMUJĄCE CYTOGENETYCZNA, MOLEKULARNA I BIOCHEMICZNA	120

				OCENĘ MATERIAŁU PŁODOWEGO - PROGRAM NFZ	
--	--	--	--	--	--

Źródło: Załączniki do zarządzenia Nr 78/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2018 r. Załącznik nr 1.

Koszt diagnostyki genetycznej w ramach Programu badań prenatalnych w roku 2017 został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszt badań genetycznych zrealizowanych w ramach świadczeń kontraktowanych w ramach Programu badań prenatalnych w 2017 roku

Rok	Liczba wykonanych procedur u pacjentów	Całkowity koszt
2017	6796	8416277 zł

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 29.05.2018 roku wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przedstawienie opinii w dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych – zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy wraz z podaniem metodologii tych oszacowań.

W dniu 6.07.2018 r. otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ zawierającą opinię w sprawie przedmiotowego zlecenia (pismo znak: DSOZ.401.1161.2018 z dn. 6.07.2018, tj. w odniesieniu do rocznego wpływu na budżet płatnika w przypadku zakwalifikowania wszystkich wymienionych w zleceniu badań genetycznych.

Z uwagi, iż przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia: „**Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)**”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w związku z tym poniższej przedstawiono opinię Prezesa NFZ w odniesieniu do potencjalnych kosztów dla płatnika w przypadku wprowadzenia przedmiotowego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych.

W opinii Prezesa NFZ wprowadzenie nowego świadczenia badania aCGH jako świadczenia gwarantowanego ze środków publicznych będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w skali roku na poziomie **7 475,5 tys. zł.**

Ponadto Prezes NFZ nadmienia, że „przyjęte obliczenia mają charakter szacunkowy”, dlatego też „można spodziewać się, że ostateczny łączny skutek finansowy dla płatnika będzie znacząco wyższy, trudny w tej chwili do oszacowania”.

W dniu 7 grudnia 2018 r. ponownie wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych zakwalifikowania świadczenia *Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)* jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla systemu opieki zdrowotnej, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (pismo znak: WS.430.4.2018.WL). W odpowiedzi w dniu 3 stycznia 2019 r. otrzymano opinię stwierdzającą, iż skutek finansowy wprowadzenia świadczenia gwarantowanego jest akceptowalny dla płatnika. Jednocześnie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zwrócił uwagę, iż, wprowadzając nowe świadczenie gwarantowane do wykazu, należy jednoznacznie wskazać kryteria definiujące populację, dla której przeznaczone jest badanie (pismo znak: DSOZ.401.9.2019).

Jednocześnie, w dniu 10 grudnia 2018 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z pytaniem czy badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) jest aktualnie rozliczane w ramach części M. załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz.357, z późn. zm.) (pismo znak: WS.430.4.2018.WL). 9 stycznia 2019 r. otrzymano odpowiedź, iż badania genetyczne wykonywane ambulatoryjne u pacjentów z chorobami nienowotworowymi rozliczane są poprzez produkt

„kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, który nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod badawczych, a w chwili obecnej nie ma produktu rozliczeniowego przewidzianego do odrębnego rozliczania procedury aCGH (pismo znak: DSOZ.401.18.2019).

7.3. Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ

Metoda powinna być stosowana w przypadku podejrzenia aberracji chromosomowej. U ok. 1% żywo urodzonych dzieci występują aberracje chromosomowe¹. W danych GUS w 2016 r., wynika, że urodziło się 382 000 dzieci.

Zatem minimalna populacja to $382\ 000 \times 1\% = 3\ 820,00 \times 1956,95\ \text{zł} = 7\ 475\ 549,00\ \text{zł}$.

7.4. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji

7.4.1. Metodyka oszacowania

Cel

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Populacja:

Analizę przeprowadzono łącznie oraz osobno dla następujących subpopulacji:

- Pacjenci z mnogimi strukturalnymi wadami wrodzonymi
- Pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną o podejrzanym podłożu genetycznym
- Pacjenci z zaburzeniami rozwoju i zachowania (w tym zaburzeniami ze spektrum autyzmu)
- Pacjenci z padaczką o podejrzanym podłożu genetycznym
- Badanie materiału płodowego w ramach inwazyjnej diagnostyki prenatalnej

Ze względu na trudność w oszacowaniu wielkości populacji na podstawie dostępnych danych odstąpiono od przeprowadzenia analizy dla następujących subpopulacji:

- Pacjenci z cechami dysmorficznymi
- Noworodki z cechami wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu

Perspektywa:

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy: 5 lat.

Założenia analizy:

- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

7.4.2. Oszacowanie łącznie dla wszystkich subpopulacji

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji w roku 2019 przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego prof. Anny Latos Bieleńskiej. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z prognozą trendu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - F70-F79 – upośledzenie umysłowe,
 - F84 – całościowe zaburzenia rozwojowe,
 - G40 – padaczka,
 - Q87 – Inne określone zespoły wrodzonych wad rozwojowych dotyczące wielu układów, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **8836** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$8836 * (1 - 4,3\%) = 8456$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca

Tabela 30. Wielkość docelowej populacji dla wszystkich wskazań łącznie - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
dzieci z wadami wrodzonymi i ich rodziny	4500	4667	4834	5001	5168
Dzieci z niepełnosprawnością intelektualną bez dużych wad wrodzonych	1000	1037	1074	1111	1148
Diagnostyka prenatalna	1500	1556	1611	1667	1723
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	4228	4228	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	1691	1691	1691	1691	1691
Łącznie – wariant I	11228	11488	7519	7779	8039
Łącznie – wariant II	8691	8951	9211	9470	9730

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz – **1216,40 zł** [NFZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 31. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wszystkich populacjach objętych wnioskiem - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	21 972 634,60	22 480 821,31	14 715 023,43	15 223 210,14	15 731 396,85
Wariant II	17 008 243,84	17 516 430,55	18 024 617,27	18 532 803,98	19 040 990,69

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 32. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wszystkich populacjach objętych wnioskiem - scenariusz minimalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	10 175 374,27	10 406 704,51	6 698 384,36	6 929 714,60	7 161 044,84
Wariant II	7 811 584,03	8 042 914,27	8 274 244,52	8 505 574,76	8 736 905,00

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wszystkich wskazaniach** objętych wnioskiem koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 7 811 584,03 zł,
- w roku 2020 – 8 042 914,27 zł,
- w roku 2021 – 6 698 384,36 zł,
- w roku 2022 – 6 929 714,60 zł,
- w roku 2023 – 7 161 044,84 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Dla diagnostyki pourodzeniowej wielkość docelowej populacji w roku 2019 przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego prof. Marii Sasiadek jako 30% aktualnej liczby pacjentów poradni genetycznych. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem zmiany zakontraktowanych porad genetycznych w ramach AOS(wg danych NFZ za lata 2015-2017).

Wielkość docelowej populacji dla badań prenatalnych przyjęto jako liczbę wszystkich pacjentek, u których zrealizowano produkt:

- „badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz”

Liczba ta wyniosła **6770** pacjentek w roku 2017 [dane NFZ]. W celu obliczenia liczby pacjentek w latach 2019-2023 dokonano ekstrapolacji trendu z lat 2015-2017.

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - F70-F79 – upośledzenie umysłowe,

- F84 – całościowe zaburzenia rozwojowe,
 - G40 – padaczka,
 - Q87 – Inne określone zespoły wrodzonych wad rozwojowych dotyczące wielu układów, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **8836** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
 - Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$8836 * (1 - 4,3\%) = 8456$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 33. Wielkość docelowej populacji dla wszystkich wskazań łącznie - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie z zakresu „porada specjalistyczna – genetyka”	38421	38651	38882	39112	39342
liczba pacjentów, u których zrealizowano świadczenie z zakresu „porada specjalistyczna – genetyka”, kwalifikujących się do badania metodą aCGH	11526	11595	11664	11734	11803
niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych - wariant I	4228	4228	0	0	0
niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych - wariant II	1691	1691	1691	1691	1691
liczba wykonanych badań genetycznych w ramach programu diagnostyki prenatalnej	7847	8389	8930	9471	10012
Łącznie wariant I	23602	24212	20594	21205	21815
Łącznie wariant II	21065	21675	22286	22896	23506

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz – **1216,40 zł** [NFZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 34. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wszystkich populacjach objętych wnioskiem - scenariusz maksymalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	46 187 447,56	47 381 761,82	40 302 091,48	41 496 405,73	42 690 719,99
Wariant II	41 223 056,80	42 417 371,06	43 611 685,32	44 805 999,57	46 000 313,83

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii. Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 35. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wszystkich populacjach objętych wnioskiem - scenariusz maksymalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	20 491 295,55	20 956 454,66	17 481 963,38	17 947 122,50	18 412 281,62
Wariant II	18 127 505,31	18 592 664,42	19 057 823,54	19 522 982,66	19 988 141,78

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wszystkich wskazaniach** objętych wnioskiem koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 20 491 295,55 zł,
- w roku 2020 – 20 956 454,66 zł,
- w roku 2021 – 19 057 823,54 zł,
- w roku 2022 – 19 522 982,66 zł,
- w roku 2023 – 19 988 141,78 zł.

7.4.3. Pacjenci z mnogimi strukturalnymi wadami wrodzonymi

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji w roku 2019 przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego prof. Anny Latos Bieleńskiej. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - Q87 – Inne określone zespoły wrodzonych wad rozwojowych dotyczące wielu układów, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **2521** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$2521 * (1 - 4,3\%) = 2413$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 36. Wielkość docelowej populacji - strukturalne wady mnogie - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z mnogimi wadami wrodzonymi	2400	4667	4834	5001	5168
Rodzice pacjentów z wykrytymi patogennymi CNVs	720	747	773	800	827
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	1207	1207	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	483	483	483	483	483
Łącznie – wariant I	4327	4442	3351	3467	3583
Łącznie – wariant II	3603	3718	3834	3950	4066

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 37. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: strukturalne wady mnogie - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	8 466 744,18	8 693 250,25	6 558 696,16	6 785 202,23	7 011 708,31
Wariant II	7 050 108,07	7 276 614,15	7 503 120,23	7 729 626,30	7 956 132,38

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 38. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: strukturalne wady mnogie - scenariusz minimalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	4 031 432,70	4 139 283,37	3 122 917,33	3 230 768,00	3 338 618,67
Wariant II	3 356 902,68	3 464 753,35	3 572 604,01	3 680 454,68	3 788 305,35

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: strukturalne mnogie wady wrodzone** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 3 356 902,68 zł,
- w roku 2020 – 3 464 753,35 zł,
- w roku 2021 – 3 122 917,33 zł,
- w roku 2022 – 3 230 768,00 zł,
- w roku 2023 – 3 338 618,67 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny**Dane wejściowe:****Populacja:**

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie zapadalności rejestrowanej dla rozpoznaw z grupy 'Wady mnogie, w tym aberracje chromosomowe'. W roku 2016 liczba rozpoznanych przypadków wyniosła **8 200** [MZ – mapy potrzeb zdrowotnych]. Dla lat 2019-2021 liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - Q87 – Inne określone zespoły wrodzonych wad rozwojowych dotyczące wielu układów, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **2521** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$2521 * (1 - 4,3\%) = 2413$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 39. Wielkość docelowej populacji - strukturalne wady mnogie - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z mnogimi wadami wrodzonymi	9300	9645	9990	10335	10680
niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych - wariant I	1207	1207	0	0	0
niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych - wariant II	483	483	483	483	483
Łącznie wariant I	10506	10851	9645	9990	10335
Łącznie wariant II	9782	10127	10472	10817	11162

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 40. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: strukturalne wady mnogie - scenariusz maksymalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	20 560 047,31	21 235 185,62	18 874 125,45	19 549 263,76	20 224 402,07
Wariant II	19 143 411,20	19 818 549,52	20 493 687,83	21 168 826,14	21 843 964,46

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii. Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 41. Koszt maksymalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: strukturalne wady mnogie - scenariusz maksymalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023

Wariant I	9 789 648,22	10 111 114,73	8 986 898,03	9 308 364,53	9 629 831,04
Wariant II	9 115 118,20	9 436 584,71	9 758 051,21	10 079 517,72	10 400 984,23

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wszystkich wskazaniach** objętych wnioskiem koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 9 789 648,22 zł,
- w roku 2020 – 10 111 114,73 zł,
- w roku 2021 – 9 758 051,21 zł,
- w roku 2022 – 10 079 517,72 zł,
- w roku 2023 – 10 400 984,23 zł.

7.4.4. Pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną o podejrzanym podłożu genetycznym

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem:

- F70-F79 – upośledzenia umysłowe,

u których w roku 2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”. Zgodnie z danymi NFZ takich pacjentów było **1050**. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - F70-F79 – upośledzenia umysłowe, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **3124** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$3124 * (1 - 4,3\%) = 2990$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 42. Wielkość docelowej populacji - niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną	1132	1174	1216	1258	1301

Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	1495	1495	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	598	598	598	598	598
Łącznie – wariant I	2627	2669	1216	1258	1301
Łącznie – wariant II	1730	1772	1814	1856	1899

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 43. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	5 141 799,22	5 224 013,34	2 380 587,22	2 462 801,35	2 545 015,47
Wariant II	3 386 415,07	3 468 629,19	3 550 843,32	3 633 057,45	3 715 271,57

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 44. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	2 448 263,12	2 487 409,30	1 133 514,49	1 172 660,67	1 211 806,85
Wariant II	1 612 438,52	1 651 584,70	1 690 730,89	1 729 877,07	1 769 023,25

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 1 612 438,52 zł,
- w roku 2020 – 1 651 584,70 zł,
- w roku 2021 – 1 133 514,49 zł,
- w roku 2022 – 1 172 660,67 zł,
- w roku 2023 – 1 211 806,85 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny**Dane wejściowe:****Populacja:**

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego [redacted]. Częstość niepełnosprawności intelektualnej wynosi ok. 2%, przy czym nie jest ona praktycznie rozpoznawana przed 3-5 rokiem życia. Wielkość populacji w roku n obliczono mnożąc częstość występowania niepełnosprawności intelektualnej przez liczbę narodzin w roku $n-4$.

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:

- F70-F79 – upośledzenia umysłowe, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **3124** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$3124 * (1 - 4,3\%) = 2990$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 45. Wielkość docelowej populacji - niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z niepełnosprawnością intelektualną	7386	7646	8040	8350	8671
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	1495	1495	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	598	598	598	598	598
Łącznie – wariant I	8881	9141	7646	8040	8350
Łącznie – wariant II	7984	8244	8638	8948	9269

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 46. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	17 379 672,95	17 888 479,95	14 962 839,70	15 733 878,00	16 339 906,28
Wariant II	15 624 288,80	16 133 095,80	16 904 134,10	17 510 162,38	18 139 674,05

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii. Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 47. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	8 275 315,80	8 517 583,80	7 124 542,80	7 491 672,00	7 780 231,82
Wariant II	7 439 491,20	7 681 759,20	8 048 888,40	8 337 448,22	8 637 189,65

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: niepełnosprawność intelektualna o podejrzanym podłożu genetycznym** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 8 275 315,80 zł,
- w roku 2020 – 8 517 583,80 zł,
- w roku 2021 – 8 048 888,40 zł,
- w roku 2022 – 8 337 448,22 zł,
- w roku 2023 – 8 637 189,65 zł.

7.4.5. Pacjenci z zaburzeniami rozwoju i zachowania

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem:

- F84 – całościowe zaburzenia rozwojowe,

u których w roku 2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”. Zgodnie z danymi NFZ takich pacjentów było **1169**. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - F84 – całościowe zaburzenia rozwojowe, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **2953** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$2953 * (1 - 4,3\%) = 2826$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 48. Wielkość docelowej populacji - zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z zaburzeniami rozwoju i zachowania	1261	1308	1354	1401	1448
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	1413	1413	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	565	565	565	565	565
Łącznie – wariant I	2674	2721	1354	1401	1448
Łącznie – wariant II	1826	1873	1920	1966	2013

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł [KPZ]**
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł [NFZ]**

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 49. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	5 232 494,00	5 324 025,73	2 650 387,10	2 741 918,83	2 833 450,56
Wariant II	3 573 391,79	3 664 923,52	3 756 455,24	3 847 986,97	3 939 518,70

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 50. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz minimalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	2 491 447,36	2 535 030,11	1 261 979,46	1 305 562,21	1 349 144,96
Wariant II	1 701 467,32	1 745 050,07	1 788 632,82	1 832 215,57	1 875 798,32

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 1 701 467,32 zł,
- w roku 2020 – 1 745 050,07 zł,
- w roku 2021 – 1 261 979,46 zł,
- w roku 2022 – 1 305 562,21 zł,
- w roku 2023 – 1 349 144,96 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny**Dane wejściowe:****Populacja:**

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego [redacted] dla populacji z autyzmem. Częstość występowania autyzmu wynosi ok. 2%, przy czym nie jest ona praktycznie rozpoznawana przed 3-5 rokiem życia. Wielkość populacji w roku n obliczono mnożąc częstość występowania autyzmu przez liczbę narodzin w roku $n-4$.

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - F84 – całościowe zaburzenia rozwojowe, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **2953 [NFZ]**
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)

- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$2953 * (1 - 4,3\%) = 2826$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 51. Wielkość docelowej populacji - zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z zaburzeniami rozwoju i zachowania	7386	7646	8040	8350	8671
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	1413	1413	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	565	565	565	565	565
Łącznie – wariant I	8799	9059	7646	8040	8350
Łącznie – wariant II	7951	8211	8605	8915	9237

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 52. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz maksymalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	17 219 203,05	17 728 010,05	14 962 839,70	15 733 878,00	16 339 906,28
Wariant II	15 560 100,84	16 068 907,84	16 839 946,14	17 445 974,42	18 075 486,09

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii. Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 53. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania - scenariusz maksymalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	8 198 908,20	8 441 176,20	7 124 542,80	7 491 672,00	7 780 231,82
Wariant II	7 408 928,16	7 651 196,16	8 018 325,36	8 306 885,18	8 606 626,61

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: zaburzenia rozwoju i zachowania** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 8 198 908,20 zł,
- w roku 2020 – 8 441 176,20 zł,
- w roku 2021 – 8 018 325,36 zł,
- w roku 2022 – 8 306 885,18 zł,
- w roku 2023 – 8 606 626,61 zł.

7.4.6. Pacjenci z padaczką o podejrzanym podłożu genetycznym

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji oszacowano na podstawie liczby pacjentów z rozpoznaniem:

- G40 – padaczka,

u których w roku 2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”. Zgodnie z danymi NFZ takich pacjentów było **142**. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby narodzin (wg danych GUS za lata 2015-2017).

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - G40 – padaczka, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – **323** [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie **4,3%** (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$323 * (1 - 4,3\%) = 309$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 54. Wielkość docelowej populacji - padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z padaczką	1261	153	159	165	170
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	155	155	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	62	62	62	62	62
Łącznie – wariant I	308	313	165	170	176
Łącznie – wariant II	215	221	226	232	238

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 55. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	602 057,89	613 176,37	321 946,08	333 064,56	344 183,04
Wariant II	420 648,63	431 767,11	442 885,59	454 004,07	465 122,55

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 56. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	602 057,89	613 176,37	321 946,08	333 064,56	344 183,04
Wariant II	420 648,63	431 767,11	442 885,59	454 004,07	465 122,55

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 57. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz minimalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	286 669,33	291 963,38	153 294,34	158 588,40	163 882,45
Wariant II	200 291,47	205 585,52	210 879,58	216 173,64	221 467,69

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 200 291,47 zł,
- w roku 2020 – 205 585,52 zł,
- w roku 2021 – 153 294,34 zł,
- w roku 2022 – 158 588,40 zł,
- w roku 2023 – 163 882,45 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego [redacted] dla populacji pacjentów z padaczką i towarzyszącymi wadami rozwojowymi. Częstość występowania padaczki wynosi ok. 1%, z czego ok. 25% ma towarzyszące wady rozwojowe. Wielkość populacji w roku n obliczono mnożąc częstość występowania padaczki z towarzyszącymi wadami rozwojowymi przez liczbę narodzin w roku $n-4$.

Należy założyć, że w wypadku zakwalifikowania badania metodą aCGH jako świadczenie gwarantowane w pierwszych latach od jego wprowadzenia populacja ta będzie powiększona o pacjentów dotychczas obecnych w systemie, diagnozowanych nieskutecznie za pomocą metod obecnie finansowanych. Liczba takich pacjentów została oszacowana w następujący sposób:

- Liczba pacjentów z rozpoznaniem:
 - G40 – padaczka, u których w latach 2015-2017 rozliczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” – 323 [NFZ]
- Odsetek pacjentów zdiagnozowanych za pomocą aktualnie finansowanych metod przyjęto na poziomie 4,3% (na podstawie publikacji Castells-Sarret 2018)
- Liczba pacjentów z lat ubiegłych kwalifikujących się do badania metodą aCGH:

$$323 * (1 - 4,3\%) = 309$$

Z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie czasu potrzebnego do przebadania metodą aCGH wszystkich dotychczas niezdiagnozowanych pacjentów, Analitycy Agencji przyjęli w tym zakresie arbitralne założenia. Rozpatrywano następujące warianty:

- Wariant I – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **2 lat** od jej wprowadzenia
- Wariant II – wszyscy niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych zostaną poddani badaniu metodą aCGH w ciągu **5 lat** od jej wprowadzenia

Po uwzględnieniu powyższych warunków wielkość docelowej populacji jest następująca:

Tabela 58. Wielkość docelowej populacji - padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowi pacjenci z padaczką i towarzyszącymi zaburzeniami rozwojowymi	923	956	1005	1044	1084
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant I	155	155	0	0	0
Niezdiagnozowani pacjenci z lat ubiegłych – wariant II	62	62	62	62	62
Łącznie – wariant I	1078	1110	956	1005	1044
Łącznie – wariant II	985	1018	1067	1106	1146

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – **1025,14 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 59. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Koszt wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	2 109 102,86	2 172 703,74	1 870 354,96	1 966 734,75	2 042 488,28
Wariant II	1 927 693,60	1 991 294,47	2 087 674,26	2 163 427,79	2 242 116,75

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja została skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii. Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 60. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym - scenariusz maksymalny

Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	2019	2020	2021	2022	2023
Wariant I	1 004 247,45	1 034 530,95	890 567,85	936 459,00	972 528,98
Wariant II	917 869,59	948 153,09	994 044,24	1 030 114,22	1 067 581,90

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: padaczka o podejrzanym podłożu genetycznym** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 1 004 247,45 zł,
- w roku 2020 – 1 034 530,95 zł,
- w roku 2021 – 994 044,24 zł,
- w roku 2022 – 1 030 114,22 zł,
- w roku 2023 – 1 067 581,90 zł.

7.4.7. Pacjentki objęte genetycznymi badaniami prenatalnymi

a. Scenariusz I – minimalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Wielkość docelowej populacji w roku 2019 przyjęto na podstawie oszacowania eksperckiego prof. Anny Latos Bieleńskiej. Oszacowane zapotrzebowanie na badania prenatalne wykonane metodą aCGH w roku 2019 wynosi **1500**. W latach kolejnych liczba ta została skorygowana zgodnie z trendem wzrostu liczby wykonywanych genetycznych badań prenatalnych (dane NFZ za lata 2015-2017). Wielkość docelowej populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Wielkość docelowej populacji - diagnostyka prenatalna - scenariusz minimalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentek	1500	1603	1706	1808	1911

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł** [KPZ]
- badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz – **1216,40 zł** [NFZ]

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 62. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: diagnostyka prenatalna - scenariusz minimalny

Wyszczególnienie	2019	2020	2021	2022	2023
Koszt wykonania aCGH (zł)	2 935 425,00	3 136 655,43	3 337 885,85	3 539 116,28	3 740 346,70

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 63. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: diagnostyka prenatalna - scenariusz minimalny

Wyszczególnienie	2019	2020	2021	2022	2023
Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	1 110 823,87	1 186 973,51	1 263 123,15	1 339 272,80	1 415 422,44

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: diagnostyka prenatalna** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) powinien wynosić co najmniej:

- w roku 2019 – 1 110 823,87 zł,
- w roku 2020 – 1 186 973,51 zł,
- w roku 2021 – 1 263 123,15 zł,
- w roku 2022 – 1 339 272,80 zł,
- w roku 2023 – 1 415 422,44 zł.

b. Scenariusz II – maksymalny

Dane wejściowe:

Populacja:

Z powodu trudności w określeniu populacji docelowej za pomocą kodów ICD10, wielkość docelowej populacji dla badań prenatalnych przyjęto jako liczbę wszystkich pacjentek, u których w roku 2017 zrealizowano produkt:

- „badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz”

Liczba ta wyniosła **6770** pacjentek w roku 2017 [dane NFZ]. W celu obliczenia liczby pacjentek w latach 2019-2023 dokonano ekstrapolacji trendu z lat 2015-2017. Wielkość docelowej populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Wielkość docelowej populacji - diagnostyka prenatalna - scenariusz maksymalny

Populacja	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentek	1500	1603	1706	1808	1911

Koszty jednostkowe:

- Jednostkowy koszt wykonania badania metodą aCGH przyjęto na poziomie **1956,95 zł [KPZ]**
- badania genetyczne obejmujące cytogenetyczną, molekularną i biochemiczną ocenę materiału płodowego - program nfz – **1216,40 zł [NFZ]**

Wyniki:

Koszt wykonania badania metodą aCGH w rozpatrywanej populacji w zadanym okresie został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 65. Koszt wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: diagnostyka prenatalna - scenariusz maksymalny

Wyszczególnienie	2019	2020	2021	2022	2023
Koszt wykonania aCGH (zł)	13 248 551,50	14 156 771,49	15 064 991,47	15 973 211,46	16 881 431,44

Można założyć, że w wypadku braku objęcia finansowaniem metody aCGH rozpatrywana populacja zostałaby skierowana na badania z wykorzystaniem aktualnie finansowanych technologii.:

Koszt inkrementalny został przedstawiony w poniższej tabeli:

Tabela 66. Koszt inkrementalny wykonania badania metodą aCGH we wskazaniu: diagnostyka prenatalna - scenariusz maksymalny

Wyszczególnienie	2019	2020	2021	2022	2023
Koszt inkrementalny wykonania aCGH (zł)	5 013 518,41	5 357 207,13	5 700 895,84	6 044 584,55	6 388 273,27

W wypadku objęcia finansowaniem badania metodą aCGH **we wskazaniu: diagnostyka prenatalna** koszt inkrementalny dla płatnika publicznego (niezależnie od rozpatrywanego wariantu) nie powinien przekroczyć kwoty:

- w roku 2019 – 5 013 518,41 zł,
- w roku 2020 – 5 357 207,13 zł,
- w roku 2021 – 5 700 895,84 zł,
- w roku 2022 – 6 044 584,55 zł,
- w roku 2023 – 6 388 273,27 zł.

7.4.8. Podsumowanie

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 podejrzanym 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 podejrzanym 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**

7.4.9. Ograniczenia:

- Ze względu na niemożność precyzyjnego określenia wielkości docelowej populacji na podstawie danych raportowanych do NFZ podane wartości mają charakter szacunkowy i są obciążone niepewnością.
- Założenia 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 rzeczywistości.
- 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 miałyby 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.

- Z powodu ograniczonego czasu nie przeprowadzono analizy wrażliwości.
- Zasadnym jest przeprowadzenie procesu taryfikacji, aby oszacować rzeczywiste koszty realizacji procedury.

8. Ocena proponowanego modelu świadczenia

1. Model świadczenia zaprezentowany w KPZ jest nieprecyzyjny w zakresie populacji docelowej.
 - a) W trakcie prac analitycznych zidentyfikowano następujące fragmenty Karty Problemu Zdrowotnego w różny sposób odnoszące się do problemu zdrowotnego:

Zgodnie z pkt. 2 załączonej Karty Problemu Zdrowotnego przedmiotem rekomendacji jest objęcie finansowaniem świadczenia w następujących wskazaniach:

- w diagnostyce genetycznie uwarunkowanych zaburzeń rozwoju i zachowania/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorficznych/ strukturalnych mnogich wad wrodzonych;
 - w diagnostyce prenatalnej przy nieprawidłowościach rozwoju.
- b) Jednocześnie w dalszych punktach KPZ wskazania te zostały opisane w sposób bardziej szczegółowy jako:
 - wrodzone zaburzenia rozwoju takie jak: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna (NI), zaburzenia zachowania ze spektrum autyzmu, mnogie wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie [jako badanie pierwszego rzutu] – pkt 4 KPZ (str. 2);

oraz

- obecność u pacjenta zespołu cech klinicznych takich jak: opóźnienie rozwoju psychoruchowego i fizycznego, niepełnosprawność intelektualna współistniejąca z wadami wrodzonymi (np. wadami serca, mózgu, nerek, narządów płciowych, układu moczowego) oraz tzw. cechami dysmorfii (drobnymi nieprawidłowościami dotyczącymi najczęściej wyglądu twarzy), a także padaczka i zaburzenia zachowania ze spektrum autyzmu [oraz (jako badanie pierwszego rzutu)] u noworodków (...) z cechami wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu – pkt 5 KPZ (str. 4).
- c) Ponadto w pkt. 5 (str. 5) przedstawiono algorytmy odnoszące się do wskazań zdefiniowanych inaczej niż w pkt. 2 ww. dokumentu, czyli:
 - W diagnostyce postnatalnej rzadkich lub ultraradkich zespołów o etiologii chromosomowej (wad wrodzonych/niepełnosprawności intelektualnej/cech dysmorfii),
 - W diagnostyce prenatalnej w przypadku obecności mnogich wad wrodzonych bądź izolowanej dużej wady wrodzonej przy obecności „małych markerów”, bądź znaczne zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu (IUGR – intrauterine growth retardation), które nie wskazują na liczbowe lub znane, duże strukturalne aberracje chromosomowe, możliwe do wykrycia metodami konwencjonalnymi.

2. 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.

3. Brak informacji o dacie powstania KPZ i aktualności przedstawionej wyceny procedury.

4. Przeprowadzona analiza cen badań metodą aCGH wykonywanych na rynku komercyjnym wykazała rozbieżności między cenami rynkowymi a wycena zaproponowana w KPZ. W związku z tym, zdaniem analityków Agencji, zasadne jest przeprowadzenie procesu taryfikacji wnioskowanej metody.

5. W KPZ zaproponowano następujący skutek prawny kwalifikacji świadczenia:

„Wprowadzenie do załącznika nr 2 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), w części: M. Badania genetyczne, lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne” nowej pozycji pt. „badania porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy””

Zdaniem analityków Agencji powyższy skutek prawny zakwalifikowania badania metodą aCGH jako gwarantowanego w ramach AOS nie wpłynie znacząco na dostępność tego badania dla pacjentów.

Przyczyną jest zidentyfikowana w toku prac analitycznych istotna 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 analityków należy rozważyć wydzielenie odrębnego produktu rozliczeniowego, dedykowanego badaniu metodą aCGH.

6. W opinii ekspertów, z którymi przeprowadzono konsultacje, w wypadku objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii istotnym zagadnieniem jest zapewnienie odpowiedniej jakości wykonywanych badań. W związku z tym sugeruje się rozważenie wprowadzenia szeregu kryteriów jakości, np. w zakresie wymaganej minimalnej rozdzielczości stosowanych mikromacierzy, niezbędnego personelu, formy wydawania wyników, czy też zewnętrznej certyfikacji jednostek wykonujących badanie.
7. W opinii analityków Agencji, w wypadku pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji dotyczącej wskazania „diagnostyka prenatalna”, należy rozważyć włączenie wnioskowanego świadczenia do programu badań prenatalnych w ramach programów zdrowotnych.
8. KPZ określa warunki realizacji świadczenia, jednak nie precyzuje możliwości realizacji badania w dostępie. Eksperti wskazują tę drogę realizacji badań genetycznych jako często stosowaną.

9. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Ahn 2010** Ahn J. W., et al., Validation and implementation of array comparative genomic hybridisation as a first line test in place of postnatal karyotyping for genome imbalance, 2010, *Molecular cytogenetics* 3: 9.
- Ahn 2013** Ahn J. W., et al., Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals - results from four years' clinical application for over 8,700 patients, 2013, *Molecular cytogenetics* 6(1): 16.
- Brady 2014** Brady P.D., et al., A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors, 2014, *Gen. Med.* 16(6): 469-476.
- Brun 2018** Brun S., et al., Interest of chromosomal microarray analysis in the prenatal diagnosis of fetal intrauterine growth restriction, 2018, *Prenat. Diagn.* 38(13): 1111-1119.
- Callaway 2013** Callaway, J. L. A. et al. The clinical utility of microarray technologies applied to prenatal cytogenetics in the presence of a normal conventional karyotype: a review of the literature. 2013, *Prenatal diagnosis* 33,12: 1119-23, doi: 10.1002/pd.4209
- Carey 2014** Carey L., et al., Prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism in over 1600 cases using array comparative genomic hybridization as a first line test, 2014, *Prenat. Diagn.* 34(5): 478-486.
- Chen 2014** Chen M., et al., Microdeletions/duplications involving TBX1 gene in fetuses with conotruncal heart defects which are negative for 22q11.2 deletion on fluorescence in-situ hybridization, 2014, *Ultrasound Obstet Gynecol* 43(4): 396-403.
- Chong 2014** Chong W. W. S., et al., Performance of chromosomal microarray for patients with intellectual disabilities/developmental delay, autism, and multiple congenital anomalies in a Chinese cohort, 2014, *Molecular cytogenetics* 7: 34.
- Di Gregorio 2015** Di Gregorio E., et al., Array-Comparative Genomic Hybridization Analysis in Fetuses with Major Congenital Malformations Reveals that 24% of Cases Have Pathogenic Deletions/Duplications, 2015, *Cytogenet. Genome Res.* - Volume 147, Issue 1, pp. 10-6.
- Donaghue 2017** Donaghue C., et al., Efficient and cost-effective genetic analysis of products of conception and fetal tissues using a QF-PCR/array CGH strategy; five years of data, 2017, *Molecular cytogenetics* 10: 12.
- Dupont 2015** Dupont C., et al., Prenatal diagnosis of 24 cases of microduplication 22q11.2: An investigation of phenotype-genotype correlations, 2015, *Prenat. Diagn.* 35(1): 35-43.
- Grande 2015** Grande, M. et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. 2015, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 650-658. doi:10.1002/uog.14880
- Grande 2015** Grande, M. et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. 2015, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46: 650-658. doi:10.1002/uog.14880
- Hillman 2011** Hillman, S. C. et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. 2011, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 6-14. doi:10.1002/uog.7754
- Huang 2019** Huang M.-H., et al., Retrospectively investigating the 12-year experience of prenatal diagnosis of small supernumerary marker chromosomes through array comparative genomic hybridization, 2019, *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* 58(1): 139-144.
- Jain 2013** Jain S., et al., Intellectual disability in Indian children: experience with a stratified approach for etiological diagnosis, 2013, *Indian pediatrics* 50(12): 1125-1130.
- Jansen 2015** Jansen, F. A. et al. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. 2015, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45: 27-35. doi:10.1002/uog.14695
- Jansen 2016** Jansen F. A. R., et al., Chromosomal abnormalities and copy number variations in fetal left-sided congenital heart defects, 2016, *Prenatal diagnosis* 36(2): 177-185.
- Kon 2015** Kon M., et al., Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients, 2015, *Hum. Reprod.* - Volume 30, Issue 3, pp. 499-506.
- Lazier 2016** Lazier J., et al., Prenatal Array Comparative Genomic Hybridization in Fetuses With Structural Cardiac Anomalies, 2016, *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 38(7): 619-626.
- Liu 2016** Liu L., et al., Application of array-comparative genomic hybridization in tetralogy of Fallot, 2016, *Medicine* 95(49): e5552.
- Lovrecic 2016** Lovrecic L., et al., Clinical utility of array comparative genomic hybridisation in prenatal setting, 2016, *BMC medical genetics* 17(1): 81.
- Malan 2016** Malan V., et al., A French approach to test fetuses with ultrasound abnormalities using a customized microarray as first-tier genetic test, 2016, *Cytogenet. Genome Res.* 147(2): 103-110.
- Maya 2017** Maya I., et al., Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis, 2017, *Ultrasound Obstet Gynecol* - Volume 50, Issue 3, pp. 332-335.

- Mc Cormack 2016** Mc Cormack A., et al., Microarray testing in clinical diagnosis: an analysis of 5,300 New Zealand patients, 2016, *Molecular cytogenetics* 9: 29.
- McGowan 2015** McGowan R., et al., DNA copy number variations are important in the complex genetic architecture of mullerian disorders, 2015, 103(4): 1021-1030.e1021.
- Mosca-Boidron 2013** Mosca-Boidron A.-L., et al., An Improved Method to Extract DNA from 1 ml of Uncultured Amniotic Fluid from Patients at Less than 16 Weeks' Gestation, 2013, *PLoS ONE* 8(4).
- Olson 2014** Olson H., et al., Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy, 2014, *Ann. Neurol.* 75(6): 943-958.
- Pons 2017** Pons L., et al., Prenatal microarray comparative genomic hybridization: Experience from the two first years of activity at the Lyon university-hospital, 2017, *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 46(3): 275-283.
- Robson 2017** Robson S. C., et al., Evaluation of Array Comparative genomic Hybridisation in prenatal diagnosis of fetal anomalies: a multicentre cohort study with cost analysis and assessment of patient, health professional and commissioner preferences for array comparative genomic hybridisation. England, 2017, NIHR Journals Library.
- Rooryck 2013** Rooryck C., et al., Prenatal diagnosis using array-CGH: A French experience, 2013, *Eur. J. Med. Genet.* 56(7): 341-345.
- Sagoo 2009** Sagoo, G. S. et al. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. 2009, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 11. 139-46. doi: 10.1097/GIM.0b013e318194ee8f
- Saldariaga 2015** Saldariaga W. et al. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. 2015, *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 212:330.e1-10, doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.011
- Scott 2013** Scott F., et al., Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases, 2013, *Ultrasound Obstet Gynecol* 41(5): 500-507.
- Stalman 2018** Stalman S. E., et al., Genetic Analyses in Small-for-Gestational-Age Newborns, 2018, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism - Volume 103, Issue 3*, pp. 917-925.
- Sun 2015** Sun L., et al., Prenatal Diagnosis of Central Nervous System Anomalies by High-Resolution Chromosomal Microarray Analysis, 2015, *Biomed Res Int - Volume 2015, Issue 0*, pp. 426379.
- Tzetis 2012** Tzetis M., et al., The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative genomic hybridization, 2012, *Expert Rev. Mol. Diagn.* 12(5): 449-457.
- Vestergaard 2013** Vestergaard E.M., et al., Prenatal diagnosis: Array comparative genomic hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings, 2013, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 92(7): 762-768.
- Wright 2016** Wright D., et al., Validation of a Chromosomal Microarray for Prenatal Diagnosis Using a Prospective Cohort of Pregnancies with Increased Risk for Chromosome Abnormalities, 2016, *Genetic testing and molecular biomarkers* 20(12): 791-798.
- Yang 2017** Yang X., et al., Submicroscopic chromosomal abnormalities in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype, *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies*, 2017, the *International Society of Perinatal Obstetricians* 30(2): 194-198.

Rekomendacje kliniczne

- ACMG 2010** American College of Medical Genetics, Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities, 2010, <https://www.nature.com/articles/gim2010122> [03.12.2018]
- ACMG 2013** American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions, 2013, <https://www.nature.com/articles/gim201332> [03.12.2018]
- ACOG 2016** The American College of Obstetricians and Gynecologists, Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders, 2016, <https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/publications/223/download-f5260f3bc6686c15e4780f8100c74448.pdf> [04.12.2018]
- ACOG/SMFM 2016** The American College of Obstetricians and Gynecologists/ the Society for Maternal-Fetal Medicine, Screening for Fetal Aneuploidy, 2016, <https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/publications/224/download-491f0e6962960848d2097447ab57a024.pdf> [04.12.2018]
- AIM 2017** American Imaging Management, Genetic Testing for Reproductive Carrier Screening and Prenatal Diagnosis, 2017, <https://www.aimspecialtyhealth.com/PDF/Guidelines/2017/Oct14/ReproductiveCarrierScreeningandPrenatalDiagnosis.pdf> [17.12.2018]

- AutismCR C 2018** The Cooperative Research Centre for Living with Autism, A National Guideline for the Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorders in Australia, 2018, <https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2595/national-guideline-assessment-and-diagnosis-autism-spectrum-disorders-australia> [04.12.2018]
- CCMG 2010** The Canadian College of Medical Geneticists, CCMG Guidelines for Genomic Microarray Testing, 2010, <https://www.ccmg-ccgm.org/publications/practice-guidelines-position-statements-and-reports.html> [07.12.2018]
- CCMG SOGC 2017** The Canadian College of Medical Geneticists - The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada, 2017, <https://jmg.bmj.com/content/55/4/215> [04.12.2018]
- ESHG 2018** European Society of Human Genetics, European guidelines for constitutional cytogenomic analysis, 2018, <https://www.nature.com/articles/s41431-018-0244-x> [02.01.2019]
- GTAC 2016** Genetic Testing Advisory Committee, Criteria for Genetic Testing Related to Epilepsy, 2016, http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/gtac/docs/gtac_report_criteria_genetic_testing_related_epilepsy.pdf [17.12.2018]
- HAS 2018** Haute Autorité de santé, Autism spectrum disorder: Warning signs, detection, diagnosis and assessment in children and adolescents Clinical practice guidelines method, 2018, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/cpg_asd_diagnostic_assessment_child_teenager_2018.pdf [04.12.2018]
- MaHTAS 2014** Malaysian Health Technology Assessment Section, Management of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents, 2014, http://www.moh.gov.my/penerbitan/CPG2017/CPG_Management_of_Autism.pdf [03.12.2018]
- MHE NZ 2016** Ministries of Health and Education, New Zealand Autism Spectrum Disorder Guideline, 2016, <https://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-autism-spectrum-disorder-guideline> [03.12.2018]
- NACP 2017** National AIDS Control Programme, Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel, 2017, [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(16\)31037-2/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(16)31037-2/fulltext) [17.12.2018]
- NICE 2011** The National Institute for Health and Care Excellence, Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis, 2011, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg128> [03.12.2018]
- NICE 2012** The National Institute for Health and Care Excellence, Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management, 2012, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142> [03.12.2018]
- O'Byrne 2015** J. J. O'Byrne, Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations, 2015, <http://www.orpha.net/national/data/IE-EN/www/uploads/DevDelayJOB.pdf> [06.12.2018]
- RANZCOG 2015** Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Prenatal screening and diagnosis of chromosomal and genetic conditions in the fetus in pregnancy, 2015, [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-screening-and-diagnosis-of-chromosomal-and-genetic-conditions-\(C-Obs-59\)-Amended-May-2016.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-screening-and-diagnosis-of-chromosomal-and-genetic-conditions-(C-Obs-59)-Amended-May-2016.pdf?ext=.pdf) [17.12.2018]
- RCP 2015** The Royal College of Pathologists, Recommendations for the use of chromosome microarray in pregnancy, 2015, <https://www.rcpath.org/uploads/assets/uploaded/bdde58eb-4852-4ce8-95f6325a71c3d550.pdf> [18.12.2018]
- SIGN 2016** Scottish Intercollegiate Guidelines Network Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders, 2016, <https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf> [03.12.2018]
- SIGN 2018** Scottish Intercollegiate Guidelines Network Assessment, Diagnosis and management of epilepsy in adults, 2018, <https://www.sign.ac.uk/sign-143-diagnosis-and-management-of-epilepsy-in-adults.html> [04.12.2018]
- SOGC 2011** The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Use of Array Genomic Hybridization Technology in Prenatal Diagnosis in Canada, 2011, [https://www.iogc.com/article/S1701-2163\(16\)35112-X/abstract](https://www.iogc.com/article/S1701-2163(16)35112-X/abstract) [04.12.2018]
- TGL 2012** Therapeutic Guidelines Limited, Management Guidelines Developmental Disability Version 3, 2012, https://tgldcdp.tg.org.au/fulltext/quicklinks/management_guideline.pdf [05.12.2018]

Pozostałe publikacje

- ABa** Agence de la biomédecine, Les différents examens génétiques. Źródło: <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous/les-differents-examens-genetiques/article/les-differents-examens-genetiques> [29.01.19]
- ABb** Agence de la biomédecine, Je suis enceinte : peut-on déceler les maladies génétiques potentielles de mon enfant avant sa naissance. Źródło: <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous/vous->

- [etes-dans-cette-situation/article/je-suis-enceinte-peut-on-deceler-les-maladies-genetiques-potentielles-de-mon-enfant-avant-sa](#) [29.01.19]
- AGDHA 2010** Australian Government Department of Health and Ageing, Medicare Benefits Schedule Book, Pathology Services, 2010. Źródło: [http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/C0630C6A9F89281ACA257CCF00051C1D/\\$File/201005-Cat6.pdf](http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/C0630C6A9F89281ACA257CCF00051C1D/$File/201005-Cat6.pdf) [31.01.19]
- AHRQ 2015** Agency for Healthcare Research and Quality, Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder, 2015
- AHS 2015** Alberta Health Services, Pediatric/Postnatal Chromosomal Microarray Testing. Laboratory Bulletin, 2015. Źródło: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-bulletin-gls-pediatric-postnatal-chromosomal-microarray-testing.pdf> [25.01.19]
- ALRC** Australian Government, Australian Law Reform Commission. Źródło: <https://www.alrc.gov.au/publications/10-genetic-testing/access-genetic-testing> [31.01.19]
- ASDG** Australasian Society of Diagnostic Genomics. Źródło: <http://www.asdgconference.com/1739> [31.01.2019]
- Bal 2008** Bal J., Biologia molekularna w medycynie, elementy genetyki klinicznej, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2001
- BC 2016** British Columbia, Laboratory Services Act, 2016. Źródło: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/laboratory-services-diagnostic-services/laboratory-services/laboratory-services-act-decisions/payment-schedule-test-updates/2016-test-updates?keyword=prenatal&keyword=genetic&keyword=test> [25.01.19]
- BeMGI 2014** Belgian Medical Genomics Initiative (BeMGI): genetic testing and reimbursement in Belgium, 2014. Źródło: https://www.genome.gov/multimedia/slides/gm6/09_gert_matthijs_belgium.pdf [01.02.19]
- CCMG 2009** Canadian College of Medical Geneticists, CCMG Position Statement: Use of array genomic hybridization technology in constitutional genetic diagnosis in Canada, 2009. Źródło: https://www.ccmgccgm.org/documents/Policies_etc/Pos_Statements/PosStmt_CLIN_aCGH_19Mar2010.pdf [25.01.19]
- Drewa 2015** Drewa G., Ferenc T., Genetyka medyczna, podręcznik dla studentów, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011
- EUCERD 2014** European Union Committee of Experts on Rare Diseases, State of the art. Od rare disease activities in Romania, 2014
- FinOHTA 2005** Finnish Office for Health Technology Assessment, Raskauden ajan ultraäänitutkimukset ja seerumiseulonnan rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa, 2005. Źródło: <http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/76012/r027f.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [29.01.19]
- Goodin 2009** Goodin K., et al., Postępy w badaniach genetycznych i ich zastosowanie w diagnostyce klinicznej noworodków, 2009, Pediatria po Dyplomie, vol. 3, nr 4
- IHCSP** International Health Care System Profiles, The Danish Health Care System. Źródło: <https://international.commonwealthfund.org/countries/denmark/> [29.01.19]
- Jackowska a 2011** Jackowska T., Pediatria diagnostyka i leczenie, Czelej, Lublin 2011
- Kadasi 2015** Kadasi L., Frantisek C., Genetics and genomic medicine in Slovakia, Molecular Genetics and Genomic Medicine, 2014. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299710/pdf/mgg30003-0008.pdf> [06.02.19]
- Kawalec 2015** Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H., Pediatria, PZWL, Warszawa 2015
- Lamczyńska 2013** Łamczyńska I., Stembalska A., Nowoczesne metody molekularne w prenatalnej diagnostyce inwazyjnej, 2013, Ginekologia Polska
- MIDT** Źródło: <http://www.rm.dk/om-os/english/health/> [29.01.19], <http://www.rm.dk/om-os/english/health/hospitals/> [29.01.19] <https://www.en.auh.dk/departments/department-of-clinical-genetics/analyses-and-diseases/guides/array-cgh-analysis/> [29.01.19]
- MSAH** Ministry of Social Affairs and Health. Źródło: <https://stm.fi/en/prenatal-screening> [29.01.19]
- Muys 2015** Muys J. et al., The Belgian Prenatal MicroArray (BEMAPRE) database: A systematic nationwide repository of fetal genomic aberrations, 2015
- NHS 2014** National Health Service, Array CGH testing for learning disability- when is it worth it, 2014. Źródło: https://ukgtn.nhs.uk/fileadmin/uploads/ukgtn/Documents/Resources/Library/Reports_Guidelines/Array%20CGH%20testing%20for%20learning%20disability-when%20is%20it%20worth%20it%20Nov%202014.pdf [01.02.19]

- OECDa** Organisation for Economic Co-operation and Development, Regulatory Developments in Genetic Testing in Norway. Źródło: <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingenetictestinginnorway.htm> [01.02.19]
- OECDb** Organisation for Economic Co-operation and Development, Regulatory Developments in Genetic Testing in Norway. Źródło: <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingenetictestinginfinland.htm> [29.01.19]
- OECDc** Organisation for Economic Co-operation and Development, Regulatory Developments in Genetic Testing in Denmark. Źródło: <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/regulatorydevelopmentsingenetictestingindenmark.htm> [29.01.19]
- OUH** Odense University Hospital. Źródło: <http://en.ouh.dk/department/clinical-genetics-2/> [29.01.19], <http://www.ouh.dk/wm504927> [29.01.19], <http://www.ouh.dk/wm504143> [29.01.19]
- Palmer 2012** Palmer E. et al., Chromosome microarray in Australia: A guide for paediatricians, 2012. Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22320280> [31.01.19]
- RACGPa** The Royal Australian College of General Practitioners. Źródło: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/chromosome-microarray> [31.01.19]
- RACGPb** The Royal Australian College of General Practitioners. Źródło: <https://www.racgp.org.au/afp/2014/july/genetics-in-general-practice/> [01.02.19]
- RBS 2018** Regence Blue Shield, Medical Policy Manual, Chromosomal Microarray Analysis (CMA) for the Genetic Evaluation of Patients with Developmental Delay/Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, or Congenital Anomalies, 2018. Źródło: <http://blue.regence.com/trgmedpol/geneticTesting/gt58.pdf> [01.02.19]
- RCN** The Research Council of Norway, The Norwegian Microarray Consortium (NMC). Źródło: <https://www.forskningsradet.no/prognett-fuge/Microarray/1234130584332> [01.02.19]
- RS** Region Syddanmark, The region of Southern Denmark. Źródło: <https://www.regionsyddanmark.dk/wm230811> [29.01.19]
- SBU** Swedish Agency for Health Technology Assessment and of Social Services. Źródło: <https://www.sbu.se/sv/pressmeddelanden/tidigare-pressmeddelanden/2016/nya-tester-hittar-fler-kromosomavvikelser-hos-foster/> [29.01.19]
- SBU 2016** Swedish Agency for Health Technology Assessment and of Social Services, Fosterdiagnostik med mikroarray för utökad analys av kromosomer, 2016.
- Socialstyrelsen** Źródło: <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/1p36deletionsyndrome> [29.01.19]
- SWAN** Genetic Alliance UK, Rare Disease UK, Syndrom without a name, How can I access genetic testing for my child? Źródło: <https://www.undiagnosed.org.uk/wp-content/uploads/sites/9/2016/04/how-can-i-access-genetic-testing-for-my-child.pdf> [01.02.19]
- Szczaluba 2010** Szczaluba K., Obersztyn E., Mazurczak T., Zastosowanie nowoczesnych technik cytogenetyki molekularnej w diagnostyce wrodzonych wad rozwojowych, 2010, Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 3, zeszyt 2
- UiO** University of Oslo, Department of Medical Genetics (DMG). Źródło: <https://www.med.uio.no/klinmed/english/about/organization/divisions/laboratory-medicine/medical-genetics/> [01.02.19]
- UT 2014** Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Chromosomal microarray analysis as diagnostic tool: Estonian experience, 2014
- VULSK** Vilniaus Universiteto Ligonine Santaros Klinikos, Źródło: http://santa.lt/index.php?option=com_content&view=article&id=2372&catid=56&Itemid=129 [29.01.19], <http://santa.lt/images/Priedas%204.%20Indikacijos%20nesciuju%20konsultavimui.pdf> [29.01.19]
- WRGL** Wellington Regional Genetics Laboratory. Źródło: <http://www.wellingtongenetics.co.nz/> [29.01.2019]
- WSHCA 2017** Washington State Health Care Authority, Genomic microarray and whole exome sequencing, 2017

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 67. Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych i badań RCT w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#32	Search (((((((((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract]))) AND (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR (((("Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((Controlled Clinical Trial* OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract]))) NOT (((((((mouse* OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*) OR ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]))	1056
#31	Search (((((((mouse* OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*) OR ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])	6811935
#30	Search ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4534809
#29	Search "Humans"[Mesh]	17484330
#28	Search "Animals"[Mesh]	22019139
#27	Search (((((((((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract]))) AND (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR (((("Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((((((Controlled Clinical Trial* OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract])))	1215
#26	Search (((((((Controlled Clinical Trial* OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract])))	401
#25	Search (((((((Controlled Clinical Trial* OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR (((control[Title/Abstract]) OR random*[Title/Abstract]) OR blind*[Title/Abstract]) OR mask*[Title/Abstract])) AND (((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR trail*[Title/Abstract]) OR experiment*[Title/Abstract])))	2213540
#24	Search (((((((((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract]))) AND (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR (((("Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])))	851
#23	Search (((((((systematic*[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]) OR (((("Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])))	2590691
#22	Search (((((((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract])))	9041
#21	Search ((acgh[Title/Abstract]) OR a cgh[Title/Abstract]) OR a-cgh[Title/Abstract]	1814

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	Search a cgh[Title/Abstract]	166
#19	Search a-cgh[Title/Abstract]	166
#18	Search acgh[Title/Abstract]	1652
#17	Search (((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array*) OR microarray*)	8800
#16	Search (((((((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]) OR cgh[Title/Abstract])	15197
#15	Search (array*) OR microarray*	295407
#14	Search array*	241656
#13	Search microarray*	105534
#12	Search cgh[Title/Abstract]	6552
#11	Search (((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]	13407
#10	Search ((comparative[Title/Abstract]) AND ((genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract])	10734
#9	Search comparative[Title/Abstract]	319666
#8	Search (hybridisation*[Title/Abstract]) OR hybridization*[Title/Abstract]	185419
#7	Search hybridisation*[Title/Abstract]	10198
#6	Search hybridization*[Title/Abstract]	175533
#5	Search (genomic[Title/Abstract]) OR genome[Title/Abstract]	505160
#4	Search genome[Title/Abstract]	342018
#3	Search genomic[Title/Abstract]	230800
#2	Search "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh]	5754

Tabela 68. Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych i badań RCT w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp comparative genomic hybridization/	17307
2	comparative.ab,kw,ti.	369078
3	genome.ab,kw,ti.	398410
4	genomic.ab,kw,ti.	281252
5	3 or 4	598901
6	"hybridization*".ab,kw,ti.	195258
7	"hybridisation*".ab,kw,ti.	12275
8	6 or 7	206930
9	2 and 5 and 8	14378
10	cgh.ab,kw,ti.	11386
11	1 or 9 or 10	24835
12	"microarray*".af.	191570
13	"array*".af.	224213
14	12 or 13	381056
15	11 and 14	14978
16	acgh.ab,kw,ti.	3650
17	a-cgh.ab,kw,ti.	298
18	a cgh.ab,kw,ti.	298
19	16 or 17 or 18	3919
20	15 or 19	15772
21	exp "review"/	2420326
22	"systematic*".ab,kw,ti.	480082

23	"review*".ab,kw,ti.	2393455
24	22 and 23	220761
25	21 or 24	2483284
26	exp meta analysis/	155895
27	metaanalysis.ab,kw,ti.	7570
28	meta analysis.ab,kw,ti.	160054
29	meta-analysis.ab,kw,ti.	160054
30	27 or 28 or 29	163087
31	26 or 30	210524
32	25 or 31	2565689
33	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	713636
34	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	5419642
35	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	9472933
36	34 and 35	2898548
37	33 or 36	3151260
38	32 or 37	5531766
39	20 and 38	2206
40	(mouse* or mice or murine or rat or rodent).ab,kw,ti.	2465649
41	exp animal/	23596115
42	human/	19087315
43	41 not 42	4508800
44	40 or 43	5163607
45	39 not 44	2079

Tabela 69. Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych i badań RCT w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Comparative Genomic Hybridization] explode all trees	8
#2	(genomic):ti,ab,kw	1832
#3	(genome):ti,ab,kw	2033
#4	#2 OR #3	3481
#5	(hybridization*):ti,ab,kw	1325
#6	(hybridisation*):ti,ab,kw	114
#7	#5 OR #6	1373
#8	(comparative):ti,ab,kw	66325
#9	#8 AND #4 AND #7	91
#10	#9 OR #1	91
#11	(cgh):ti,ab,kw	137
#12	(microarray*)	1427
#13	(array*)	2950
#14	#12 OR #13	3982
#15	#10 OR #11	170
#16	#15 AND #14	111
#17	(acgh):ti,ab,kw	48
#18	(a-cgh):ti,ab,kw	49
#19	(a cgh):ti,ab,kw	130
#20	#17 OR #18 OR #19	130
#21	#16 OR #20	158
17	#11 and #16 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Jan 2019	266

Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search (((((((((((((((((comparative[Title/Abstract] AND ((genomic[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract] OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh])) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract] OR a cgh[Title/Abstract] OR a-cgh[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((comparative[Title/Abstract] AND ((genomic[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract] OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh])) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract] OR a cgh[Title/Abstract] OR a-cgh[Title/Abstract]))) NOT ((((((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*) OR (("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))) NOT (("Neoplasms"[Mesh] OR (neoplasia*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR malignanc*[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((((("Prenatal Diagnosis"[Mesh] OR "prenatal diagnosis") OR "antenatal diagnosis") OR "intrauterine diagnosis") OR "antenatal screening") OR "prenatal diagnos**") OR "prenatal detect**") OR "prenatal test**") OR "prenatal screen**") OR "prenatal analys**") OR "pre-natal diagnos**") OR "pre-natal detect**") OR "pre-natal test**") OR "pre-natal screen**") OR "pre-natal analys**") OR (((("antenatal diagnos**") OR "antenatal detect**") OR "antenatal test**") OR "antenatal screen**") OR "antenatal analys**") OR "ante-natal diagnos**") OR "ante-natal detect**") OR "ante-natal test**") OR "ante-natal screen**") OR "ante-natal analys**")))) OR ((("postnatal diagnos**") OR "postnatal detect**") OR "postnatal test**") OR "postnatal screen**") OR "postnatal analys**") OR "post-natal diagnos**") OR "post-natal detect**") OR "post-natal test**") OR "post-natal screen**") OR "post-natal analys**")) OR (((("foetal diagnos**") OR "foetal detect**") OR "foetal test**") OR "foetal screen**") OR "foetal analys**") OR "fetal diagnos**") OR "fetal detect**") OR "fetal test**") OR "fetal screen**") OR "fetal analys**") OR "fetus diagnos**") OR "fetus detect**") OR "fetus test**") OR "fetus screen**") OR "fetus analys**") OR "foetus diagnos**") OR "foetus detect**") OR "foetus test**") OR "foetus screen**") OR "foetus analys**")) OR (((genotype* OR genotyping) AND (fetal OR foetal OR fetus OR foetus OR prenatal OR pre-natal OR antenatal OR ante-natal OR postnatal OR post-natal))))))	841
#7	Search (((((((((((((((((((("Prenatal Diagnosis"[Mesh] OR "prenatal diagnosis") OR "antenatal diagnosis") OR "intrauterine diagnosis") OR "antenatal screening") OR "prenatal diagnos**") OR "prenatal detect**") OR "prenatal test**") OR "prenatal screen**") OR "prenatal analys**") OR "pre-natal diagnos**") OR "pre-natal detect**") OR "pre-natal test**") OR "pre-natal screen**") OR "pre-natal analys**") OR (((("antenatal diagnos**") OR "antenatal detect**") OR "antenatal test**") OR "antenatal screen**") OR "antenatal analys**") OR "ante-natal diagnos**") OR "ante-natal detect**") OR "ante-natal test**") OR "ante-natal screen**") OR "ante-natal analys**")))) OR ((("postnatal diagnos**") OR "postnatal detect**") OR "postnatal test**") OR "postnatal screen**") OR "postnatal analys**") OR "post-natal diagnos**") OR "post-natal detect**") OR "post-natal test**") OR "post-natal screen**") OR "post-natal analys**")) OR (((("foetal diagnos**") OR "foetal detect**") OR "foetal test**") OR "foetal screen**") OR "foetal analys**") OR "fetal diagnos**") OR "fetal detect**") OR "fetal test**") OR "fetal screen**") OR "fetal analys**") OR "fetus diagnos**") OR "fetus detect**") OR "fetus test**") OR "fetus screen**") OR "fetus analys**") OR "foetus diagnos**") OR "foetus detect**") OR "foetus test**") OR "foetus screen**") OR "foetus analys**")) OR (((genotype* OR genotyping) AND (fetal OR foetal OR fetus OR foetus OR prenatal OR pre-natal OR antenatal OR ante-natal OR postnatal OR post-natal))))))	319034
#6	Search (((((((((((((((((comparative[Title/Abstract] AND ((genomic[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract] OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh])) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract] OR a cgh[Title/Abstract] OR a-cgh[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((comparative[Title/Abstract] AND ((genomic[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract])) AND ((hybridisation*[Title/Abstract] OR hybridization*[Title/Abstract]))) OR "Comparative Genomic Hybridization"[Mesh])) OR cgh[Title/Abstract])) AND ((array* OR microarray*)) OR (((acgh[Title/Abstract] OR a cgh[Title/Abstract] OR a-cgh[Title/Abstract]))) NOT ((((((mouse*) OR mice) OR murine) OR rat*) OR rodent*) OR animal*) OR (("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))) NOT (("Neoplasms"[Mesh] OR (neoplasia*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR malignanc*[Title/Abstract])))	4546

Tabela 71. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#48	#34 AND #47	839
#47	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	117669
#46	((('postnatal OR 'post natal') NEAR/2 (diagnos\$ OR detect\$ OR test\$ OR screen\$ OR anal\$)):ab,kw,ti) OR 'postnatal diagnosis'/exp OR 'post diagnosis':ab,kw,ti OR 'postnatal screening':ab,kw,ti OR 'postnatal screenings':ab,kw,ti	4148
#45	((genotype\$ OR genotyping) NEAR/2 (fetal OR foetal OR fetus\$ OR foetus\$ OR prenatal OR 'pre natal' OR antenatal OR 'ante natal' OR postnatal OR 'post natal')):ab,kw,ti	1057
#44	((fetal OR foetal OR fetus\$ OR foetus\$) NEAR/3 (test\$ OR screen\$ OR diagnos\$ OR detect\$ OR anal\$)):ab,kw,ti	3502
#43	((('prenatal OR 'pre natal') NEAR/2 (diagnos\$ OR detect\$ OR test\$ OR screen\$ OR anal\$)):ab,kw,ti	1775
#42	((('antenatal OR 'ante natal') NEAR/2 (diagnos\$ OR detect\$ OR test\$ OR screen\$ OR anal\$)):ab,kw,ti	456

#41	'prenatal screenings':ab,kw,ti	22
#40	'antenatal screenings':ab,kw,ti	4
#39	'prenatal screening':ab,kw,ti	3964
#38	'antenatal screening':ab,kw,ti	1752
#37	'intrauterine diagnosis':ab,kw,ti	269
#36	'antenatal diagnosis':ab,kw,ti	3591
#35	'prenatal diagnosis'/exp OR 'prenatal diagnosis':ab,kw,ti	106973
#34	#26 NOT #33	6126
#33	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5197817
#32	malignanc*:ab,kw,ti	336432
#31	cancer*:ab,kw,ti	2274383
#30	tumor*:ab,kw,ti	1792949
#29	neoplasm*:ab,kw,ti	274551
#28	neoplasia*:ab,kw,ti	77843
#27	'neoplasm'/exp	4527076
#26	#20 NOT #25	11303
#25	#21 OR #24	10419607
#24	#22 NOT #23	5180328
#23	'human'/exp	20259933
#22	'animal'/exp	25440261
#21	mouse*:ab,kw,ti OR mice:ab,kw,ti OR murine:ab,kw,ti OR rat*:ab,kw,ti OR rodent*:ab,kw,ti	7976471
#20	#15 OR #19	15105
#19	#16 OR #17 OR #18	3890
#18	'a cgh':ab,kw,ti	299
#17	'a cgh':ab,kw,ti	299
#16	acgh:ab,kw,ti	3620
#15	#11 AND #14	14303
#14	#12 OR #13	347915
#13	'array*':ab,kw,ti	220367
#12	'microarray*':ab,kw,ti	148362
#11	#1 OR #9 OR #10	24692
#10	cgh:ab,kw,ti	11330
#9	#2 AND #5 AND #8	14232
#8	#6 OR #7	206530
#7	'hybridisation*':ab,kw,ti	12228
#6	'hybridization*':ab,kw,ti	194891
#5	#3 OR #4	597301
#4	genomic:ab,kw,ti	280176
#3	genome:ab,kw,ti	397618
#2	comparative:ab,kw,ti	392267
#1	'comparative genomic hybridization'/exp	17199

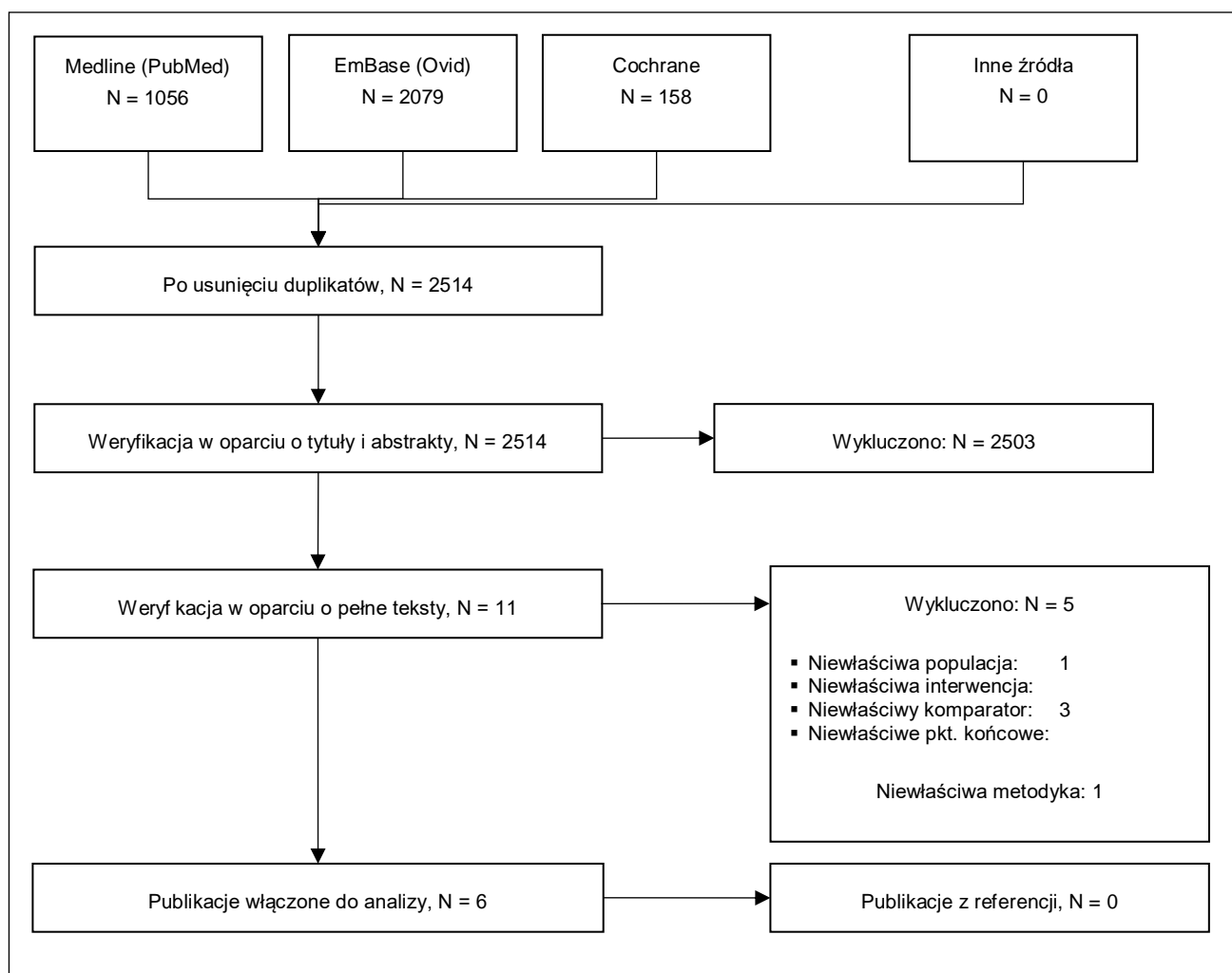
Tabela 72. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Comparative Genomic Hybridization] explode all trees	8
#2	(genomic):ti,ab,kw	1832
#3	(genome):ti,ab,kw	2033
#4	#2 OR #3	3481
#5	(hybridization*):ti,ab,kw	1325
#6	(hybridisation*):ti,ab,kw	114

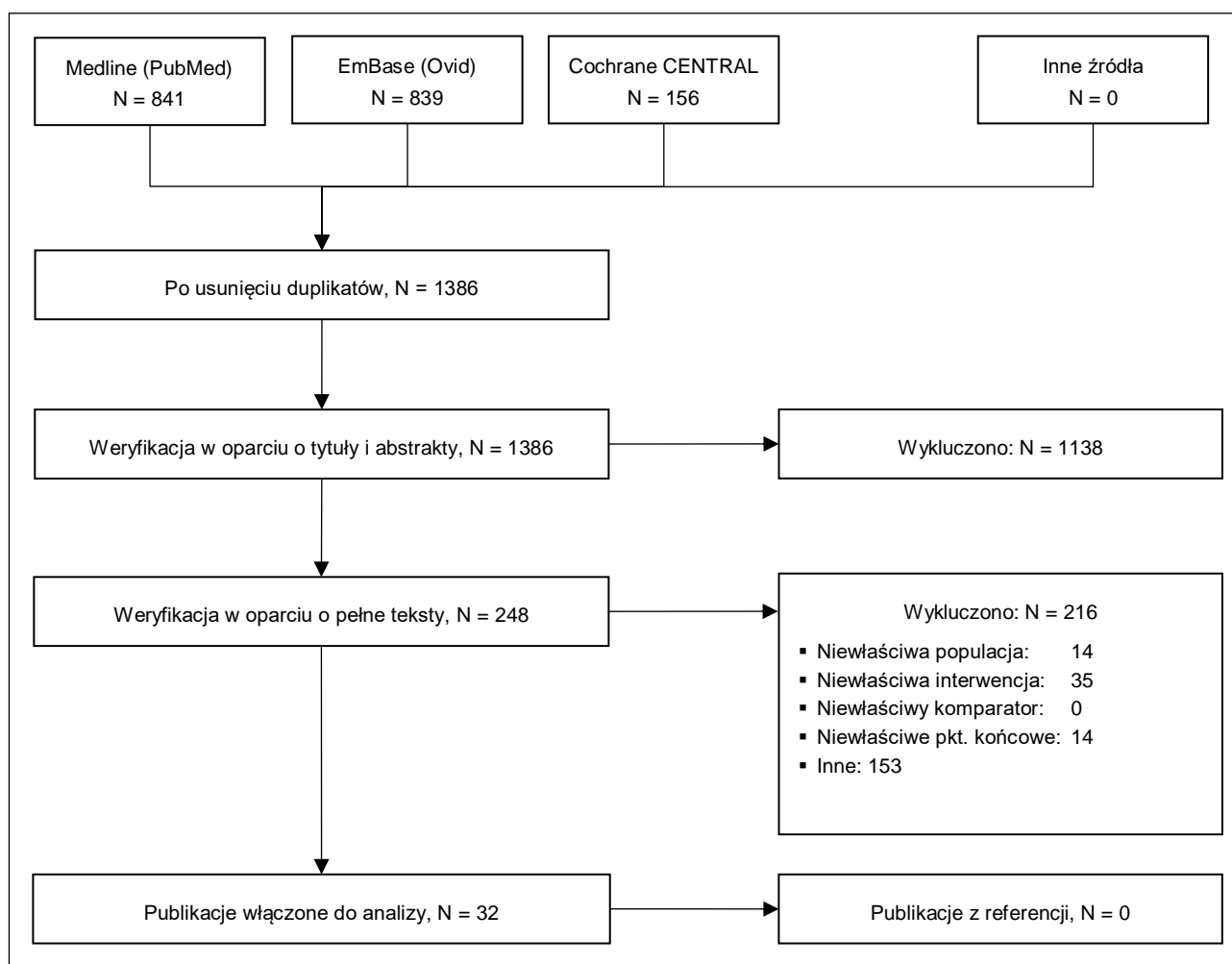
#7	#5 OR #6	1373
#8	(comparative):ti,ab,kw	66324
#9	#8 AND #4 AND #7	91
#10	#9 OR #1	91
#11	(cgh):ti,ab,kw	137
#12	(microarray*):ti,ab,kw	1406
#13	(array*):ti,ab,kw	2713
#14	#12 OR #13	3735
#15	#10 OR #11	170
#16	#15 AND #14	110
#17	(acgh):ti,ab,kw	48
#18	(a-cgh):ti,ab,kw	49
#19	(a cgh):ti,ab,kw	130
#20	#17 OR #18 OR #19	130
#21	#16 OR #20	158

10.2. Diagram selekcji badań

10.2.1. Przeglądy systematyczne i badania RCT



10.2.2. Badania pierwotne



Inne:

- rok publikacji zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia n=15
- niewłaściwy cel / schemat badania: n=29
- niewłaściwy typ publikacji (abstrakt, list..) n=88
- braki n=21

10.3. Publikacje wykluczone

Tabela 73. Kryteria wykluczenia publikacji – badania pierwotne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Adams 2018	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Ahern 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Alesi 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Alfonsi 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Anonymous 2005	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Aston 2008	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Ayub 2016	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Bajaj 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Barge 2010	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Beleza-Meireles 2015	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Bi 2008	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Bi 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Bi 2016	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Bone 2017	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Brady 2012	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Breman 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Breman 2016	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Bremer 2009	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Brisson 2017	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Bui 2011	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Çakmaklı 2018	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Callier 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Canton 2014	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Capalbo 2015	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Cardoso 2009	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Cavalli 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chakravarty 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chatron 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Chen 2009a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2009b	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2010a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2010b	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2010c	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Chen 2010d	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2011a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2011b	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2012a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2012b	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2012c	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2012d	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Chen 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Cheng 2014	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Cheung 2009	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Chitty 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Choe 2007	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Choi 2011	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Choolani 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Cirigliano 2012	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Cohen 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Colmant 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Cordoba 2016	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Coussement 2011	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Cross 2010 a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Crosti 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
D'Amours 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
De Jong 2013	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Deleye 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Den Veyver 2009	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Des Portes 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Deshpande 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Di Gregorio 2014	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Dimos 2013	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Donnelly 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Dugo 2014	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Eckmann-Scholz 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Ekimov 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
El Khattabi 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Eren 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Evangelidou 2010	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Evans 2018	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Faber 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Filges 2011	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Fiorentino 2011	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Fiorentino 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Fiorentino 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Fu 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Gajewska-Knap k 2017	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
García-Herrero 2014	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Gnetetskaya 2016	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Grati 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Hardy 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Harper 2014	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Harrison 2011	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
He 2016	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Hillman 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Hoefele 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Holder-Espinasse 2019	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Hsueh 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Huang 2014	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Jang 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Jiang 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Jones 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Kehrer 2016	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Kleeman 2009	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Konialis 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Kudesia 2014	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Kulharya 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Kulkarni 2016	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Kurtser 2015a	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Kurtser 2015b	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Lai 2018	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Lamb 2011	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Landsverk 2011	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Lapaire 2007	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Lawin O'Brien 2016	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Lazebnik 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lazier 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lee 2012 a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lee 2012 b	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Lefebvre 2018	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Leung 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Levenson 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lévy 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Li 2011	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Li 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Liao 2012	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Liao 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lichtenbelt 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Lin 2012a	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Lin 2012b	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Lin 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Liu 2018	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Locher 2013	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Lu 2007	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Machado 2011	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Madjunkova 2014	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Magg 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Malvestiti 2010	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Malvestiti 2014	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Mancho 2015	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Manolakos 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Mansour 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Marcato 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Mascarenhas 2015	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Maya 2017	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Maya 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie z wykorzystaniem SNP (oligonukleotydydowe mikromacierze stosowane do wykrywania polimorfizmu pojedynczych nukleotydydów)
Mazur 2011	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
McMullan 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Meng 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Menten 2009	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Miura 2006	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Nguyen 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Ozawa 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Pangalos 2009	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Panigrahi 2018	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Papoulidis 2010	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Papoulidis 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Park 2010	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Park 2011	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Patel 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Paten 2012	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Pekova 2017	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Pérez-Durán 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Pinto 2017	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Poisier 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Pomianowski 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Pooh 2012	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Postorivo 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Pre ksaitiene 2016	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Rajcan-Separovic 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Rajcan-Separovic 2010	Niewłaściwy rok publ kacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Rasmussen 2016	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Rickman 2006	Niewłaściwy rok publ kacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Robberecht 2009	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Robberecht 2012	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Rose 2019	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Roselló 2014	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Rosenfeld 2013	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Rosenfeld 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Rubio 2014	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Rüland 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Ruttanajit 2016	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Sahlin 2014	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Sahoo 2006	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Sahoo 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Savli 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Sezer 2018	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Shaffer 2008	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Shaffer 2012	Niewłaściwy rok publ kacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Shaffer 2013	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Shah 2017	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Sheth 2011	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Sheth 2015	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Snoek 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Sotiriadis 2017	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
Srebnik 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Srisupundit 2010	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Sun 2017	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Szano 2015	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Tanner 2012	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Tonni 2014	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Tosca 2009	Inne	Analitycy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Valduga 2010	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Van 2010	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Vasilevska 2017	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Veltman 2007	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Vermeesch 2005	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Vestergaard 2017	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Vialard 2009	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Villela 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Vogel 2017	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Wang 2017	Niewłaściwy schemat/cel badania	Cel badania / schemat nie pozwala na wnioskowanie o skuteczności diagnostycznej aCGH
Wang 2018	Niewłaściwa interwencja	Badanie CGH z wykorzystaniem technologii sztucznych chromosomów bakteryjnych (BAC)
White 2011	Inne	Analicy nie odnaleźli publikacji pełnotekstowej
Wou 2016	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Wu 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Yan 2014	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Yang 2012a	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Yang 2012b	Niewłaściwa populacja	Populacja nie spełnia kryteriów włączenia
Yatsenko 2012	Niewłaściwy rok publikacji	Data publikacji badania spełnia kryteria wykluczenia
Yin 2015	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem
Zhang 2015	Niewłaściwe pkt. końcowe	Brak punktów końcowych dot. skuteczności diagnostycznej aCGH (brak wydzielonych wyników dla aCGH)
Zhou 2009	Inne	Odnaleziona publikacja nie jest badaniem

Tabela 74. Kryteria wykluczenia publikacji – przeglądy systematyczne

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Tonni 2019	C	Niewłaściwy komparator – brak komparatora
Srebnik 2017	C	Niewłaściwy komparator – brak komparatora
Dhillon 2014	P	Niewłaściwa populacja – badania prowadzone na materiale poporoniceniowym
Manolakos 2012	C	Niewłaściwy komparator – brak komparatora
Subramonia 2009	S	Inne – Odnaleziono zaktualizowaną wersję przeglądu – Sagoo 2009