



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Test genetyczny C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych**

**Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej**

Nr: WS.430.4.2018

Data ukończenia: 31.10.2018 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

<b>aCGH</b>	Array Comparative Genomic Hybridization
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AHS</b>	Alberta Health Service
<b>AL</b>	Amyloidoza łańcuchów lekkich
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>BC</b>	British Columbia Cancer Agency
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Hematology
<b>C-IG-FISH</b>	Cytoplasmic Immunoglobulin FISH
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy
<b>EMN</b>	European Myeloma Network
<b>ENCR</b>	European Network of Cancer Registers
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
<b>G-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
<b>GEP</b>	Profil ekspresji genów
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>ISS</b>	International Staging System
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPZ</b>	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 Ustawy o świadczeniach)
<b>LCA</b>	London Cancer Alliance
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa
<b>MFA</b>	Mieloma Foundation of Australia
<b>MFMER</b>	Mayo Foundation for Medical Education and Research
<b>MGUS</b>	Gammapatia monoklonalna o niezidentyfikowanym znaczeniu
<b>MLPA</b>	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
<b>MM</b>	Szpiczak mnogi
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NGC</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NHS</b>	National Health Service

<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NZGG</b>	New Zealand Guidelines Group
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji
<b>PGS</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RACGP</b>	The Royal Australian College of General Practitioners
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>Technologia</b>	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.)
<b>TGA</b>	Therapeutic Goods Administration
<b>UKMF</b>	UK Myeloma Forum
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Streszczenie raportu .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Przedmiot i historia zalecenia .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>14</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Oceniana technologia medyczna .....	19
4.2.1. Informacje ogólne .....	19
4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	20
4.3. Alternatywna technologia medyczna.....	20
4.4. Rekomendacje kliniczne .....	20
4.5. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
4.5.1. Wskazania w których możliwe jest stosowanie proponowanej metody.....	27
4.5.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	27
4.5.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia .....	27
4.5.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli .....	28
4.5.5. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia.....	28
4.5.6. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu.....	29
4.5.7. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce.....	33
4.5.8. Metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją .....	34
4.5.9. Najtańsza metoda diagnostyczna stosowana w Polsce .....	34
4.5.10. Metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce .....	34
4.5.11. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce .....	35
<b>5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>36</b>
5.1. Opis metodyki.....	36
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	36
5.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	36
5.2.2. Ocena jakości badań .....	37
5.3. Wyniki .....	38
5.4. Ograniczenia .....	39
<b>6. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>41</b>
<b>7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>42</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	42
7.2. Opinia Prezesa NFZ.....	45

---

7.3.	Wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych według KPZ .....	46
7.4.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne Agencji.....	46
<b>8.</b>	<b>Ocena proponowanego modelu świadczenia.....</b>	<b>49</b>
<b>9.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>50</b>
<b>10.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>52</b>
10.1.	Strategie wyszukiwania publikacji .....	52
10.2.	Diagram selekcji badań .....	54
10.3.	Publikacje wykluczone .....	54

# 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):

**C-Ig-FISH w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych**

---

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

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 30.01.2018 r. pismem znak: IK.1089073.2017/DS Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie 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) (Cyttoplasmic 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 całoeksomowe 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 przedurodzeniowej;
- 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, wraz ze wskazaniem terminu realizacji 270 dni od dnia otrzymania zlecenia.

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania **świadczenia: „C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cyttoplasmic Immunoglobulin FISH) test genetyczny w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.**

### Problem zdrowotny

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

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

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



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

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

### Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Zgodnie z KPZ proponuje się wprowadzenie do diagnostyki techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z równoczesnym znakowaniem plazmocytołów za pomocą przeciwciał, przeciwko lekkim łańcuchom immunoglobulin G/K/L C-Ig-FISH (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) (z użyciem zestawu sond, obejmujących kluczowe w PCM obszary zmian tj. TP53, 13q14, IGH/FGFR3, IGH/MAF). Świadczenie miałoby być realizowane przez placówki posiadające wyposażenie do przeprowadzenia hodowli *in vitro* i analizy FISH (boks laminarny, inkubator CO<sub>2</sub>, piec hybrydyzacyjny, łaźnie wodne, mikroskop fluorescencyjny z zestawem odpowiednich filtrów, System Analizy Obrazu oraz konieczny sprzęt drobny), posiadanie w zespole diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacji z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej. Badania powinny być wykonywane przez doświadczonych diagnostów; analiza preparatów (zliczanie sygnałów) powinno być wykonywane przez dwóch niezależnych obserwatorów, w razie niezgodności wyników – przez osobę trzecią i autoryzowane. Badanie powinno być zlecane w trakcie diagnostyki dla pacjentów z podejrzeniem nowotworu złośliwego z komórek plazmatycznych, niezależnie od stadium choroby.

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

### Rekomendacje kliniczne

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

- badania cytogenetyczne/FISH na wyizolowanych i wyznakowanych komórkach plazmatycznych (ESMO 2017, NCCN 2017, NICE 2016, IMWG 2011, PGS 2017). Wytyczne nie definiują konkretnej techniki oznaczania plazmocytołów (wytyczne NICE 2016 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej),
- badania FISH lub badania cytogenetycznego i FISH: zalecane jest u pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego (IMWG 2013, BCSH 2013, LCA 2015, AHS 2015, BC 2016, EMN 2014, BCSH UKMF 2014, MFMER 2013 (z zaznaczeniem, że jeśli nie ma możliwości wykonania obydwu badań, preferowany jest FISH, PTOK 2013) lub u pacjentów, u których rozpoznanie ryzyka wpłynęłoby na rozwój choroby (MSAG MFA 2017),
- profilowanie ekspresji genów (LCA 2015),
- prognozowanie przy pomocy FISH lub metod cytogenetycznych rekomendowane jest przez LCA 2015, ESMO 2017, NHS 2017 (wytyczne NHS 2017 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej do izolowania plazmocytołów),
- ocena stopnia zaawansowania przy wykorzystaniu klasycznego badania cytogenetycznego i FISH – PTOK 2013.

### Opinie ekspertów

Otrzymało opinie dwóch ekspertów, wg których zakwalifikowanie wnioskowanej technologii jest zasadne i powinna ona być finansowana w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W opinii jednego z ekspertów badanie C-Ig-FISH jest aktualnie objęte w części M. Badania Genetyczne załącznika nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Badanie C-Ig-FISH jest podgrupą zbioru I p.914: Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę 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. W opinii jednego z ekspertów metoda C-Ig-FISH wykracza poza zakres badania ujętego w wyżej wymienionym punkcie rozporządzenia MZ.

Zgodnie z opiniami ekspertów, zastosowanie badania C-Ig-FISH pozwala uniknąć otrzymania wyników fałszywie ujemnych. Ocena cytogenetyczna pacjentów powinna być przeprowadzana nie tylko w trakcie diagnozy, ale

również w przypadku progresji choroby. Diagnostyka cytogenetyczna pozwala na przydzielenie pacjentów do grup ryzyka, co umożliwia personalizację terapii.

### Alternatywne technologie medyczne

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

- fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) – metoda aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce; oraz
- badanie FISH plazmacytów po ich izolacji z pełnego szpiku metodą immunomagnetyczną – niejednoznaczna forma finansowania.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

Do analizy klinicznej włączono 2 badania diagnostyczne: Gole 2014 i Dong 2012. Badania oceniono pod względem jakości w skali QADAS-2, oceniając ryzyko błędu jako wysokie w zakresie czasu między testami oraz interwencji; niskie w zakresie selekcji pacjentów i niepewne w zakresie testu referencyjnego.

Analiza wyników odnalezionych badań diagnostycznych pozwala stwierdzić, że:

- Zarówno w badaniu Gole 2014, jak i Dong 2012 liczba przypadków z nieprawidłowościami wykryta przy wykorzystaniu metody C-Ig-FISH jest nieznacznie wyższa, niż przy wykorzystaniu metody FISH. Pojedyncze nieprawidłowości były wykrywane w równym (Gole 2014) bądź większym stopniu (Dong 2012) przy wykorzystaniu metody FISH w porównaniu do metody C-Ig-FISH. Więcej niż jedna nieprawidłowość była w obydwu badaniach w większym stopniu wykrywana metodą C-Ig-FISH.
- Wyniki obydwu badań wskazują, że metoda C-Ig-FISH w porównaniu do FISH charakteryzuje się nieco wyższą bądź taką samą procentową wykrywalnością dodatnich wyników nieprawidłowości w badanych próbkach.

### Ocena proponowanego modelu świadczenia

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

Eksperti, zwracają uwagę na następujące kwestie:

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

mnoгие są trudności w wykonaniu badania oraz kwestie finansowe wynikające z wątpliwości dotyczących zasadności wykonania badania wobec braku wpływu wyniku na ścieżkę terapeutyczną pacjenta,

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

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w KPZ przyjęto minimalną populację na poziomie 1 413 osób, jaką miałyby obejmować świadczenie. Na jej podstawie obliczono wariant minimalny, wg którego koszt roczny dla płatnika publicznego wyniósł 2 517 061,68 zł.

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

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

Na podstawie przesłanych przez NFZ danych dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem „szpiczak mnogi” leczonych w latach 2012–2017 opracowano wariant maksymalny, w którym liczbę pacjentów w latach 2019–2021 zaprognozowano przez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012–2017. W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie:

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

### 3. Przedmiot i historia zalecenia

#### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dnia 30.01.2018 r. pismem znak: IK.1089073.2017/DS Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie 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 całoeksomowe 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 przedurodzeniowej;
- 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, wraz ze wskazaniem terminu realizacji 270 dni od dnia otrzymania zlecenia.

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania **świadczenia: „C-Ig-FISH w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.**

W trakcie prac analitycznych wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o ocenę skutków finansowych dla systemu opieki zdrowotnej. Otrzymano odpowiedź na dane pismo. Wystąpiono również do następujących ekspertów z prośbą o ocenę zasadności finansowania wnioskowanego świadczenia ze środków publicznych:

- prof. dr hab. Jan Styczyński, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
- prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
- prof. dr hab. Maria Małgorzata Sęsiadek, Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
- prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 2 ekspertów.

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

- prof. dr hab. Marią Małgorzatą Sąsiadek, Konsultantem Krajowym w dziedzinie genetyki klinicznej, w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących Karty Problemu Zdrowotnego
- [REDACTED], w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących klinicznych aspektów związanych z terapią szpiczaka mnogiego
- [REDACTED], specjalista Laboratoryjnej Genetyki Medycznej, w celu wyjaśnienia wątpliwości związanych z technicznymi aspektami badań genetycznych w diagnostyce i terapii szpiczaka mnogiego.
- [REDACTED], w celu wyjaśnienia wątpliwości związanych z technicznymi aspektami badań genetycznych w diagnostyce i terapii szpiczaka mnogiego

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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

[KPZ] [ICD-10]

Szpiczak mnogi (plazmocytowy; MM) to najczęściej występujący nowotwór złośliwy z komórek plazmatycznych. Jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją gromadzenia monoklonalnych plazmacytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragment.

[Szczeklik 2017]

Można wyróżnić kilka wariantów różniących się obrazem klinicznym, postępowaniem terapeutycznym i rokowaniem:

- bezobjawowy (tłący się) MM;
- objawowy MM;
- kostny odosobniony guz plazmocytowy;
- pozakostny odosobniony guz plazmocytowy;
- białaczka plazmocytoza.

[PTOK 2013]

#### Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza MM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na MM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie.

Wstępny etap choroby jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmacytów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się MGUS. Poprzedza ona wystąpienie MM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana.

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy MM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji MM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i szczególnie wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

[PTOK 2013]

#### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin.

1. Objawy ogólne – osłabienie (32%), utrata masy ciała (24%)
2. Ból kostny (najczęstszy objaw występujący u 60–70% chorych)
3. Objawy neurologiczne
4. Objawy niedokrwistości

5. Objawy hiperkalcemii i jej następstw (10–20%)
6. Nawracające zakażenia
7. Objawy niewydolności nerek (u ok 30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, później do 50%)
8. Objawy zespołu nadmiernej lepkości (u <10%)
9. Guzy plazmacytowe pozaszpikowe (7–13 %)
10. Objawy współistniejącej amyloidozy AL (10%)
11. Inne rzadkie

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała 3–4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłuża się do 5–6 lat, zwłaszcza w grupie młodszych osób.

[Szczeklik 2017]

### Diagnostyka

Badania zlecane do rozpoznania i oceny zaawansowania szpiczaka mnogiego

- morfologia krwi z rozmazem;
- mocznik, kreatynina, elektrolity, wapń;
- albuminy, LDH,  $\beta$ -mikroglobulina;
- ocena ilościowa białka M;
- ocena stosunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi;
- dobowy zbiórka moczu, elektroforezy białek moczu i immunofiksacji;
- RTG układu kostnego;
- punkcja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku z badaniem immunohistochemicznym i/lub cytometrią przepływową;
- klasyczne badanie cytogenetyczne;
- FISH [del 13; del 17q13; t(4;14); t(14;16)].

[PTOK 2013]

Klasyczną analizą prążkową wykrywa się zaburzenia chromosomowe u 20–30%, a techniką FISH – u 50–70% chorych. Są to najczęściej zaburzenia translokacje zachodzące między locus genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin na chromosomie 14q32 i loci 1 z 5 chromosomów: 11q13 (cyklina D) , 4q16 (FGFR3 i MMSET), 6q21 (cyklina D23), 16q23 (MAF) i 20q11 (MAFB). W pozostałych przypadkach bez translokacji wykrywa się hiperdiploidię. Postać hiperdiploidalna występuje częściej u osób starszych, jest mniej agresywna klinicznie, rzadziej wiąże się z występowaniem niewydolności nerek. Gorzej rokują postaci niehiperdiploidalne (z translokacjami), szczególnie hipodiploidalne. Przed rozpoczęciem leczenia MM zaleca się wykonanie klasycznego badania cytogenetycznego oraz FISH w kierunku del(13q), del(17p), t(4;14), t(11;14), t(14;16), ewentualnie amplifikacja 1q21 i t(14;20) na plazmacytach pobranych ze szpiku.

[Szczeklik 2017]

### Kryteria rozpoznania

Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego MM wykorzystuje się obecnie najczęściej klasyfikację ISS (International Staging System) oraz zmodyfikowaną klasyfikację ISS (R-ISS). Zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Ocena stopnia zaawansowania MM wg skali ISS oraz R-ISS [PTOK 2013]

ISS			
Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (miesiące)
		mikroglobulina w surowicy (mg/l)	

1	<3,5	≥3,5	62
2	<3,5 3,5 – 5,5	<3,5 niezależne	45
3	>5,5	niezależne	29
R-ISS			
Stopień	Kryteria	5-letnie OS	5-letnie PFS
1	ISS 1, bez zmian cytogenetycznych dużego ryzyka oraz prawidłowa aktywność LDH w surowicy	82%	55%
2	Niespełnione kryteria R-ISS 1 lub 3	62%	36%
3	ISS 3 oraz zmiany cytogenetyczne dużego ryzyka lub aktywność LDH w surowicy > ggn	40%	24%

LDH– dehydrogenaza mleczanowa, OS – całkowite przeżycie, PFS – przeżycie bez progresji

Podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka mnogiego na grupy ryzyka (klasyfikacja mSMART) został przedstawiony w tabeli poniżej.

### Leczenie

Opracowanie procedury leczenia dużymi dawkami melfalanu (HDMel, high-dose melphalan) wspomaganego autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation), a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid) i inhibitorów proteasomu (bortezomib), spowodowało znaczną poprawę rokowania w objawowym MM.

Powszechnie przyjmuje się, że chorzy z bezobjawowym MM nie wymagają chemioterapii, jednak należy prowadzić uważną obserwację w warunkach poradni hematologicznej, w odstępach 3–6 miesięcznych, w celu monitorowania progresji do postaci objawowej. Wyjątkowo, celowe wydaje się rozważenie wczesnego leczenia u pacjentów, u których obserwuje się szybki wzrost stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, ponieważ może on poprzedzać rozwój niewydolności nerek. Leczenie należy niezwłocznie rozpocząć u wszystkich pacjentów z objawowym MM. Podstawową decyzją, jaką należy podjąć przed rozpoczęciem leczenia, jest klasyfikacja chorego do grupy kandydatów do auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury. Do kategorii kandydatów do auto-HSCT zalicza się chorych w wieku poniżej 65 lat (w przypadku dobrego stanu biologicznego można rozważyć niektórych chorych w wieku 65–70 lat) oraz bez poważnych schorzeń towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub spowodować wczesny zgon chorego z innych przyczyn (np. zaawansowany drugi nowotwór). Następnie przeprowadza się terapię indukującą remisję i w kolejnej fazie leczenie HDMel wspomaganego auto-HSCT u kandydatów do tej procedury. Inną opcją jest przeprowadzenie „opóźnionego” leczenia HDMel i auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby, co wydaje się również skuteczne, jednak także w tym przypadku należy zabezpieczyć komórki macierzyste na początku leczenia.

Ponadto we współczesnej terapii MM dominuje tendencja do ciągłego leczenia, obejmującego dodatkowo fazy leczenia konsolidującego (tandemowe auto-HSCT lub dodatkowe cykle chemioterapii po pojedynczym auto-HSCT) i/lub leczenia podtrzymującego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak wystarczających danych powinny być one traktowane jako możliwa opcja terapii. Następnie, po wystąpieniu kolejnych nawrotów choroby, stosuje się leczenie za pomocą chemioterapii alternatywnych, a także rozważa się przeprowadzenie kolejnego leczenia HDMel i auto-HSCT, a w wybranych przypadkach allo-HSCT. Pacjenci z odosobnionym plasmocytoma kostnym są leczeni radioterapią, natomiast u chorych z odosobnionym plasmocytoma pozakostnym należy rozważyć radioterapię lub chirurgiczną resekcję guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia.

[PTOK 2013]

### Rola badań genetycznych w procesie terapeutycznym w szpiczaku mnogim

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

Mayo Clinic, wskazywana przez klinicystów, z którymi konsultowano się w toku prac analitycznych jako wiodąca na świecie ośrodek zajmujący się chorymi ze szpiczakiem mnogim, proponuje następującą stratyfikację ryzyka w szpiczaku mnogim:



Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka w szpiczaku mnogim - mSMART

Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aberracje genetyczne wysokiego ryzyka<sup>a,b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(4;14)</li> <li>• t(14;16)</li> <li>• t(14;20)</li> <li>• del 17p</li> <li>• mutacja p53</li> <li>• gain 1q</li> </ul> </li> <li>• 3 stopień zaawansowania w skali R-ISS</li> <li>• Wysoka liczba plazmacytów w fazie S<sup>c</sup></li> </ul>	Pozostałe w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• trisomie</li> <li>• t(11;14)<sup>d</sup></li> <li>• t(6;14)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szpiczak mnogi „double hit”: 2 z genetycznych nieprawidłowości wysokiego ryzyka</li> <li>• Szpiczak mnogi „triple hit”: co najmniej 3 z genetycznych aberracji wysokiego ryzyka</li> </ul>	

<sup>a</sup> Trisomie mogą poprawiać rokowanie

<sup>b</sup> Wykryte metodą FISH lub równoważną

<sup>c</sup> Różne progi odcięcia

<sup>d</sup> t(11;14) może się łączyć z białaczką plazmatyckokomórkową

W zależności od stwierdzonych zmian genetycznych Mayo Clinic proponuje następujące algorytmy postępowania terapeutycznego:

1. W wypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu szpiku:

a) t(11;14), t(6;14), trisomie:

- bortezomib + lenalidomid + deksametazon przez ok. 12 miesięcy (u osłabionych pacjentów lenalidomid z deksametazonem – w wypadku pacjentów leczonych wstępnie tym schematem kontynuacja leczenia aż do progresji jest opcją gdy odpowiedź na leczenie jest dobra, a toksyczność niska),
- następnie lenalidomid z deksametazonem przez co najmniej rok – deksametazon jest zazwyczaj odstawiany po pierwszym roku;

b) t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 17p:

- bortezomib + lenalidomid + deksametazon przez ok. 12 miesięcy,
- następnie leczenie podtrzymujące oparte na bortezomibie aż do progresji – czas trwania uzależniony jest od tolerancji. Należy rozważyć korzyści i ryzyka kontynuacji leczenia powyżej 3 lat.

2. W wypadku pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu szpiku:

a) t(11;14), t(6;14), trisomie:

- 4 cykle schematu bortezomib + lenalidomid + deksametazon,
- następnie pobranie komórek macierzystych – jeśli pacjent w wieku powyżej 65 lat lub zastosowano więcej niż 4 cykle schematu bortezomib + lenalidomid + deksametazon należy rozważyć mobilizację za pomocą G-CSF z cytozanem lub plerixaforem,

• następnie:

autologiczny przeszczep komórek macierzystych (preferowany) i leczenie podtrzymujące lenalidomidem przez co najmniej 2 lata - czas trwania uzależniony jest od tolerancji. Należy rozważyć korzyści i ryzyka kontynuacji leczenia powyżej 3 lat lub

bortezomib + lenalidomid + deksametazon (4 cykle), następnie lenalidomid z deksametazonem aż do progresji – kontynuacja u pacjentów z dobrą odpowiedzią na lenalidomid z deksametazonem i niską toksycznością;

b) del 17p:

- 4 cykle schematu bortezomib + lenalidomid + deksametazon lub karfilzomib + lenalidomid + deksametazon,
- następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych – należy rozważyć przeszczep tandemowy,
- następnie leczenie podtrzymujące w oparciu o karfilzomib lub bortezomib aż do progresji – czas trwania uzależniony jest od tolerancji. Należy rozważyć korzyści i ryzyka kontynuacji leczenia powyżej 3 lat;

c) t(4;14), t(14;16), t(14;20) szpiczak mnogi „double hit” lub „triple hit”:

- 4 cykle schematu karfilzomib + lenalidomid + deksametazon,
- następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych – należy rozważyć przeszczep tandemowy,
- następnie leczenie podtrzymujące w oparciu o karfilzomib lub bortezomib aż do progresji – czas trwania uzależniony jest od tolerancji. Należy rozważyć korzyści i ryzyka kontynuacji leczenia powyżej 3 lat.

Należy zwrócić uwagę na fakt iż uwzględniono tu jedynie genetyczne czynniki ryzyka. Proces stratyfikacji ryzyka i wdrażania zindywidualizowanych opcji terapeutycznych jest złożony i oparty również o inne czynniki prognostyczne.

[Mayo Clinic 2018]

Należy zwrócić uwagę, że karfilzomib nie jest aktualnie refundowany w Polsce. Lenalidomid jest finansowany w ramach programu lekowego. Od listopada 2018 w ramach programu lekowego „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” dostępne są lenalidomid oraz pomalidomid. Kryteria kwalifikacji do programu są następujące:

- Lenalidomid:

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib

- Pomalidomid:

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo

Lenalidomid i pomalidomid nie są refundowane w ramach pierwszej linii leczenia, ponadto kryteria włączenia do programu nie odnoszą się do wyników badań genetycznych.

## **Epidemiologia**

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

[Szczeklik 2017]

## **Rokowanie**

Objawowy MM jest nadal traktowany jako choroba nieuleczalna. Dzięki wprowadzeniu do terapii leków z grupy inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących w ostatniej dekadzie uzyskano podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim chorych z grupy standardowego ryzyka. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia.

[PTOK 2013]

## 4.2. Oceniana technologia medyczna

### 4.2.1. Informacje ogólne

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

Stosuje się tu wybrane przed rozpoczęciem badania sondy DNA hybrydujące do komplementarnych obszarów DNA pacjenta. Sekwencje takie, zwykle ograniczone do genu lub kilku genów, znakowane są różnymi kolorami, co pozwala na ocenę statusu badanych genów w komórkach pozyskanych od pacjenta. Można określić liczbę kopii badanego genu/genów, obecność/brak rearanżacji, czy wzajemne położenie wyznakowanych sekwencji. Granicę rozdzielczości metody FISH określa wielkość wyznakowanej fluorescencyjnie sondy. Czułość badania FISH zawiera się w granicach od 1 do 10%, w zależności od typu zastosowanej sondy. Wartość ta jest porównywalna z możliwym u poszczególnych pacjentów, niskim odsetkiem plazmocytów, co może spowodować uzyskanie wyników fałszywie ujemnych w przypadku analizy pełnej populacji komórek szpiku. Z tego powodu w przypadku podjęcia analizy FISH na materiale szpiku, plazmocyty powinny być bezwzględnie wyodrębnione, skutecznie oznakowane za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin w celu ich identyfikacji w mikroskopie fluorescencyjnym. Wokół komórek plazmatycznych pojawia się charakterystyczna, opalizująca otoczka (tzw. opłaszczenie). Analiza sygnałów znakowania poszczególnych sond zostaje następnie ograniczona do komórek opłaszczonych.

Metoda C-Ig-FISH jest więc bardziej skuteczna oraz dokładna w wykrywaniu aberracji chromosomowych, które mogą być odpowiedzialne za występujący u badanego pacjenta przebieg choroby i odpowiedź na proponowane leczenie.

Przydatność kliniczna metody C-Ig-FISH polega na:

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

[KPZ]

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* to technika cytogenetyczna, która służy do wykrywania w materiale genetycznym obecności określonej sekwencji DNA lub jej braku, za pomocą sond DNA znakowanych odpowiednimi fluorochromami. Podczas analizy konieczne jest użycie mikroskopii fluorescencyjnej celem detekcji sygnału świetlnego po wzbudzeniu fluorochromu w miejscu połączenia się sondy z DNA badanym. Jednoczesne stosowanie wielu fluorochromów, ich kombinacji i połączeń oraz odpowiednich systemów filtrów fluorescencyjnych pozwala obserwować obrazy wielokolorowe. FISH jest wykorzystywana w diagnostyce aberracji chromosomowych i mniejszych rearanżacji genomowych, np. aneuploidii, mikrodelecji, mikroduplikacji, chromosomów markerowych, złożonych translokacji lub translokacji ukrytych. W przypadkach aberracji strukturalnych może umożliwić precyzyjną identyfikację punktów złamań chromosomów, polegających rearanżacji.

[Drewna 2011]

Technika FISH umożliwia identyfikację aberracji chromosomowych nie tylko w chromosomach metafazowych, ale także w jądrach interfazowych. Przez wiele lat wykorzystywana była jako metoda uzupełniająca analizę prążkową chromosomów do rozstrzygania problemów diagnostycznych zaistniałych w badaniu konwencjonalnym, najczęściej do identyfikacji aberracji chromosomowych niezależnego pochodzenia, chromosomów markerowych, złożonych translokacji lub niewidocznych w analizie prążkowej tzw. ukrytych translokacji. Podstawowa technika FISH jest także stosowana jako metoda referencyjna do weryfikacji aberracji chromosomowych stwierdzanych innymi metodami, tj. MLPA czy aCGH.

[Bal 2017]

C-Ig-FISH jest modyfikacją metody FISH. Granicę rozdzielczości metody FISH określa wielkość fluorescencyjnie wyznakowanej sondy. Zwykle jej wielkość odpowiada wielkości genu. Błąd metody FISH mieści się w granicach 1–10%, w zależności od typu zastosowanej sondy. Wielkość ta porównywalna jest z możliwym niskim odsetkiem plazmocytów, co może spowodować uzyskanie wyników fałszywie ujemnych. Z tego powodu w przypadku

podjęcia analizy FISH na materiale szpiku pobranego od pacjenta z podejrzeniem/rozpoznanem szpiczaka plazmocytozy niezbędne jest jednoznaczne wyodrębnienie plazmocytów z badanej populacji komórek. W analizowanym preparacie plazmocyty powinny zostać oznakowane za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin (C-Ig-FISH) w celu identyfikacji w mikroskopie fluorescencyjnym lub wyizolowane uprzednio za pomocą technik immunomagnetycznych.

[Dmoszyńska 2015]

#### 4.2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Wprowadzenie do diagnostyki techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z równoczesnym znakowaniem plazmocytów za pomocą przeciwciał, przeciwko lekkim łańcuchom immunoglobulin G/K/L C-Ig-FISH (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) (z użyciem zestawu sond, obejmujących kluczowe w MM obszary zmian tj. TP53, 13q14, IGH/FGFR3, IGH/MAF).

##### Warunki realizacji

Realizacja przez placówki posiadające wyposażenie do przeprowadzenia hodowli *in vitro* i analizy FISH (boks laminarny, inkubator CO<sub>2</sub>, piec hybrydyzacyjny, łaźnie wodne, mikroskop fluorescencyjny z zestawem odpowiednich filtrów, System Analizy Obrazu oraz konieczny sprzęt drobny), posiadanie w zespole diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej. Badania powinny być wykonywane przez doświadczonych diagnostów; analiza preparatów (zliczanie sygnałów) powinno być wykonywane przez dwu niezależnych obserwatorów, w razie niezgodności wyników – przez osobę trzecią i autoryzowane. Badanie powinno być zlecane w trakcie diagnostyki dla pacjentów z podejrzeniem nowotworu złośliwego z komórek plazmatycznych, niezależnie od stadium choroby.

[KPZ]

### 4.3. Alternatywna technologia medyczna

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

- fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH) – metoda aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce; oraz
- badanie FISH plazmocytów po ich izolacji z pełnego szpiku metodą immunomagnetyczną – niejednoznaczna forma finansowania.

### 4.4. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06–10.08.2018 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się diagnostyką genetyczną oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących badań genetycznych stosowanych w diagnostyce, prognozowaniu i planowanie leczenia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wyszukaniem objęto lata 2008–2018.

- I. Strony internetowe towarzystw związanych z rekomendacjami klinicznymi, zgodnie z wykazem internetowych źródeł informacji:
  - Radiation Therapy Oncology Group <http://www.oncologystat.com/index.html>
  - International Agency for Research on Cancer <https://www.iarc.fr/>
  - European Network of Cancer Registers (ENCR) <http://www.encre.eu/>
  - Contact Starship Children's Health <https://www.starship.org.nz/for-health-professionals/national-guidelines-paediatric-oncology-and-haematology/>
  - Eurocare <http://www.eurocare.it/>
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
  - National Cancer Institute (NCI) <https://seer.cancer.gov/>

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), [www.guidance.nice.org.uk/CG](http://www.guidance.nice.org.uk/CG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), [www.sign.ac.uk/our-guidelines.html](http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html)
- Alberta Health Services (AHS), [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca)
- National Guideline Clearinghouse (NGC), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Guidelines International Network (GIN), [www.g-i-n.net/](http://www.g-i-n.net/)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), [www.kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), [www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm](http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), [www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search)
- Therapeutic Goods Administration (TGA), [www.tga.gov.au/](http://www.tga.gov.au/)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm)
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/>
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Trip, [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>

II. Wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą słów kluczowych w zakresie badań genetycznych w kombinacji z odnalezionymi towarzystwami naukowymi.

Do opracowania włączono 16 wytycznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje kliniczne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2017</b>  <b>European Society for Medical Oncology</b>  <b>Europa</b></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnozy, leczenia i kontroli u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu literatury dokonanego przez ekspertów.</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Ocena stopnia infiltracji plazmocytów: biopsja aspiracyjna szp ku kostnego lub inne biopsje są standardowymi procedurami umożliwiającymi ocenę liczby i charakterystyki komórek plazmatycznych w szp ku kostnym. Ponadto próbka szp ku kostnego powinna zostać wykorzystana do przeprowadzenia badań cytogenetycznych/badania FISH na immunologicznie wyznakowanych lub wyizolowanych komórkach plazmatycznych.</p> <p><u>Prognozowanie</u></p> <p>Cytogenetyka, oceniana w badaniu FISH, jest głównym czynnikiem prognostycznym. Trzy nawracające nieprawidłowości genetyczne: t(4;14), del 17p oraz t(14;16) są najczęściej związane gorszymi efektami leczenia. Nieprawidłowości chromosomu 1 są również niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Jak dowiedziono, łączenie FISH i LDH, w połączeniu ze skalą ISS może znacząco poprawić prognozowanie w kontekście PFS i OS.</p> <p>Uwagi:            Brak określonej siły rekomendacji.</p>
<p><b>MSAG MFA 2017</b>  <b>Medical Scientific Advisory Group, Mieloma Foundation of Australia</b>  <b>Australia</b></p> <p>Wytyczne dotyczące szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu</p>	<p>Testy przeznaczone do wykrycia pacjentów wysokiego ryzyka rutynowo przeprowadzane i rekomendowane w Australii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konwencjonalne badania cytogenetyczne;</li> <li>• badanie FISH: t(4;14), t(14;16), del 17p, amplifikacja 1q21;</li> </ul> <p>wskaźnik znakowania komórek plazmatycznych (przez cytometrię przepływową).</p> <p>Badania cytogenetyczne oraz FISH rekomenduje się wyłącznie u pacjentów, u których rozpoznanie wysokiego ryzyka wpłynęłoby na sposób leczenia choroby. Badanie cytogenetyczne jest często możliwe do wykonania u pacjentów z więcej niż 15% zawartością plazmocytów w aspiracie.</p> <p><u>Uwagi:</u>            Brak określenia siły dla powyższych rekomendacji.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
eksperckiego opublikowanego przez MSAG dla Myeloma Australia.	
<p><b>NCCN 2017</b> <b>National Comprehensive Cancer Network</b> <b>USA</b></p> <p>Wytyczne dotyczące szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie dowodów naukowych oraz konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Cytogenetyka metafazowa przeprowadzona na komórkach szpiku kostnego.</p> <p>Badanie FISH komórek plazmatycznych w celu wykrycia: del13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), amplifikacja 1q21 (Kategoria 2A)</p> <p>Uwagi: Kategoria 2A – oparte na dowodach naukowych o niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p>
<p><b>NHS 2017</b> <b>National Health Service</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych.</p> <p>Nie podano, na jakiej podstawie opracowano wytyczne.</p>	<p><u>Badania laboratoryjne</u></p> <p>U wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby wywodzącej się z komórek plazmatycznych niezbędne jest wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, trepanobiopsji i badań cytogenetycznych jeżeli MRD ma być wykorzystany w celu określenia ryzyka, aczkolwiek mogą nie być stosowne u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MGUS.</p> <p><u>Prognozowanie w szpiczaku mnogim</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przeprowadzić badanie FISH na komórkach plazmatycznych szpiku kostnego wykazujących ekspresję CD138, w celu identyfikacji niepożądanych nieprawidłowości: t(4;14), t(14;16), zwiększenie ilości materiału genetycznego w obrębie chromosomu 1q (1q gain), del (1p) oraz del(17p)(TP53). Te anomalie wraz z oceną International Staging System (ISS) służą do identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia szpiczaka.</li> <li>Należy rozważyć przeprowadzenie badania FISH na komórkach plazmatycznych szpiku kostnego wykazujących ekspresję CD138 w celu identyfikacji t(14;20), t(11;14) oraz hiperploidii.</li> </ul> <p>Uwagi: Brak określenia siły rekomendacji</p>
<p><b>PGS 2017</b> <b>Polska Grupa Szpiczakowa</b> <b>Polska</b></p> <p>Zalecenia dotyczące rozpoznania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie dowodów naukowych oraz zaleceń eksperckich.</p>	<p>Badanie podstawowe: FISH z minimalnym zestawem sond DNA. Algorytm diagnostyczny:</p> <p><b>ETAP I:</b> równoległe oznaczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Statusu genu TP53 (17p13)</li> <li>Statusu genu IGH (14q32)</li> </ol> <p>W przypadku: obecnej delekcji TP53 i braku rearanżacji IGH – koniec badania. W przypadku: braku delekcji TP53 i braku rearanżacji IGH – koniec badania. W przypadku: dowolny status TP 35 i obecnej rearanżacji IGH – dalsza analiza – ETAP II</p> <p><b>ETAP II:</b> oznaczenie statusu genu FGFR3 t(4;14). W przypadku obecnej fuzji z FGFR3 – koniec badania W przypadku braku fuzji z FGFR3 – dalsza analiza – ETAP III</p> <p><b>ETAP III:</b> oznaczanie statusu genu MAF t(14;16) W przypadku obecnej fuzji z MAF – koniec badania A W przypadku braku fuzji z MAF – koniec badania*</p> <p>* w razie potrzeby możliwe wykonanie badania rozszerzonego dla zidentyfikowania partnera IGH w translokacji</p> <p><b>ETAP I:</b> Badanie FISH w kierunku oceny:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>delekcja TP53 = del(17)(p13)</li> <li>rearanżacja IGH</li> <li>fuzja IGH-FGFR3 = t(4;14)</li> <li>fuzja IGH-MAF = t(14;16)</li> <li>fuzja IGH-MAFB = t(14;20)</li> <li>status iq/1q (powielenie 1q21)</li> <li>fuzja IGH-CCND1 = t(11;14)</li> <li>rearanżacja MYC (8q24)</li> <li>delekcja DLEU1 = del(13)(q14)</li> <li>liczba kopii chromosomów nieparzystych (5, 9, 15)</li> </ol> <p>Badanie rozszerzone FISH z optymalnym zestawem sond: <b>ETAP II (opcjonalnie)</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pełna analiza kariotypu z uwzględnieniem cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. del(17)(p13)</li> <li>2. aberracje 14q32(różne translokacje)</li> <li>3. aberracje chromosomu 1 (1p/1q)</li> <li>4. delecja/monosomia chromosomu 13</li> <li>5. kariotyp prawidłowy</li> <li>6. trisomie chromosomów nieparzystych</li> <li>7. kariotyp hypodiploidalny</li> </ol> <p>Wymagania wobec materiału i stosowanej metodyki FISH w szpiczaku plazmatycznym</p> <p>Metoda:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analiza wzoru znakowania FISH w komórkach plazmatycznych</li> <li>2. Rekomendowane są metody diagnostyki FISH z równoczesną identyfikacją komórek plazmatycznych (znakowanie plazmacytów, sortowanie, separacja immunomagnetyczna) <ul style="list-style-type: none"> <li>• dla oceny każdej aberracji chromosomowej należy zanalizować minimum 100 jąder interfazowych zidentyfikowanych plazmacytów</li> <li>• każdorazowo ocenę powinien potwierdzić drugi diagnosta</li> </ul> </li> <li>3. Analiza FISH bez uprzedniej identyfikacji plazmacytów jest dopuszczalna tylko przy wysokim odsetku plazmacytów w próbce (&gt;30%) dla każdej aberracji należy zanalizować minimum 500 jąder interfazowych</li> <li>4. Sondy FISH używane do oznaczenia powinny posiadać certyfikat CE-IVD</li> </ol> <p><u>Uwagi:</u> Brak określonej siły rekomendacji</p>
<p><b>BC 2016</b> <b>British Columbia Cancer Agency</b> <b>Kolumbia Brytyjska, Kanada</b></p> <p>Wytyczne dotyczące szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Diagnostyka – wymagane badania:</u> Biopsja szpiku kostnego z badaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FISH t(4;14)</li> <li>• FISH del(17p)</li> <li>• FISH t(4;14).</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u> Brak określenia siły rekomendacji.</p>
<p><b>NICE 2016</b> <b>National Institute for Health and Care Excellence</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w szpiczaku (włączając bezobjawowego szpiczaka plazmacytowego i pierwotnej białaczki plazmatycznokomórkowej) u osób od 16 roku życia.</p> <p>Wytyczne opracowane przez Guideline Committee (GC) na podstawie systematycznego przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Prognozowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy (must) przeprowadzić badanie FISH na komórkach plazmatycznych szpiku kostnego wykazujących ekspresję CD138, w celu identyfikacji niepożądanych nieprawidłowości: t(4;14), t(14;16), zwiększenie ilości materiału genetycznego w obrębie chromosomu 1q (1q gain), del(1p) oraz del(17p)(TP53). Te anomalie wraz z oceną International Staging System (ISS) służą do identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia szpiczaka.</li> <li>• Należy rozważyć (consider) przeprowadzenie badania FISH na komórkach plazmatycznych szpiku kostnego wykazujących ekspresję CD138 w celu identyfikacji t(14;20), t(11;14) oraz hiperplodii..</li> </ul> <p><u>Uwagi:</u> *Siła rekomendacji interwencji w publikacji NICE 2015 była wyrażona za pomocą użytych czasowników: Must/must not – istnieje prawny obowiązek/zakaz zastosowania danej interwencji lub postępowanie wbrew rekomendacji niesie ze sobą skutki niezwykle poważne lub zagrażające życiu. Offer/refer/advise – Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. 'do not offer') stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów. Consider – Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji</p>
<p><b>AHS 2015</b> <b>Alberta Health Services</b> <b>Kanada</b></p>	<p><u>Diagnostyka</u> Zalecane badanie cytogenetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FISH:</li> <li>• t(14;16),</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne dotyczące szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane przez zespół ekspertów na podstawie wytycznych podstępowania klinicznego, przeglądów systematycznych, metaanaliz, badań RCT i badań klinicznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(4;14),</li> <li>• delecja 17 (17p-)</li> <li>• amplifikacja 1q21</li> <li>• t(14;20)</li> </ul> <p>Konwencjonalne kariotypowanie w celu stwierdzenia ploidalności oraz del13q. Pełne kariotypowanie nie jest wymagane.</p> <p><u>Uwagi:</u> Pogrubione badania są wymagane oraz silnie rekomendowane.</p>
<p><b>LCA 2015</b> <b>London Cancer Alliance</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie wytycznych BCSH/UKMF i IMWG, uzupełnione o aktualne dowody naukowe.</p>	<p>Należy udokumentować poniższe istotne klinicznie wyniki prognostyczne:</p> <p>- nieprawidłowości wykryte w badaniu cytogenetycznym/FISH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(4;14)</li> <li>• t(14,16)</li> <li>• t(14,20)</li> <li>• 17p-</li> <li>• 1p-</li> <li>• 1q+</li> </ul> <p>- GEP (poszerzony panel, jeśli jest dostępny).</p> <p>Ocena stopnia zaawansowania (ang. staging) szpiczaka: Ocena stopnia zaawansowania szpiczaka powinna odbywać się zgodnie z ISS (International Staging System) z dodatkową kategoryzacją prognostyczną (ang. prognostic categorisation) uzyskaną dzięki wykorzystaniu metod cytogenetycznych/FISH.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie określono siły i stopnia rekomendacji</p>
<p><b>BCSH UKMF 2014</b> <b>British Committee for Standards in Hematology, UK Myeloma Forum</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w przypadku szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie randomizowanych badań kontrolnych lub – w przypadku ich braku – na podstawie przeglądu literatury i konsensusu eksperckiego</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Badanie FISH jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów w trakcie diagnozy, ponieważ dostarcza ważnych informacji o prognozie choroby. Rola badania w kierowaniu terapią pacjenta wymaga dalszej oceny w trakcie prospektywnych badań klinicznych (C1).</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji 1 – silna rekomendacja; istnieje pewność, że bilans istnieje bilans ryzyka do korzyści; zalecenia mogą być stosowane u większości pacjentów. 2 – słaba rekomendacja; równowaga między korzyściami a ryzykiem terapii nie jest jasna; zalecenia wymagają rozsądnego stosowania u poszczególnych pacjentów.</p> <p>Poziom dowodów A – wysoka jakość; dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń; Mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią pewność co do słuszności interwencji. B – umiarkowana jakość; dowody pochodzą z randomizowanych badań klinicznych z ważnymi ograniczeniami (np. niespójne wyn ki, nieprecyzyjnością lub potencjalnymi błędami) lub badań obserwacyjnych z silnymi dowodami; dalsze badania mogą mieć duży wpływ na oszacowanie efektu oraz zmianę słuszności interwencji. C – niska jakość; dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii ekspertów; dalsze badania prawdopodobnie będą miały duży wpływ na oszacowanie efektu oraz zmianę słuszności interwencji.</p>
<p><b>EMN 2014</b> <b>European Myeloma Network</b></p> <p>Wytyczne dotyczące oceny i leczenia u nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu międzynarodowego panelu eksperckiego w oparciu o dowody naukowe (randomizowane badania kliniczne, metaanalizy, przeglądy systematyczne)</p>	<p>Prognoza i czynniki ryzyka</p> <p>- Wszyscy pacjenci powinni zostać przyporządkowani do grubo standardowego lub wysokiego ryzyka dzięki badaniom cytogenetycznym tj. FISH (2B).</p> <p><u>Uwagi:</u> Siła rekomendacji 1 – dowody silnie wskazują, że korzyść płynąca z zastosowania interwencji przewyższa potencjalne ryzyko, lub ryzyko interwencji przewyższa potencjalną korzyść; 2 – dowody sugerują, że potencjalna korzyść lub ryzyko płynące z interwencji są zbalansowane lub niepewne.</p> <p>Poziom dowodów A – spójne dowody z przeglądów systematycznych randomizowanych badań wysokiej jakości lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych; B – dowody z randomizowanych i obserwacyjnych badań z istotnymi wadami metodologicznymi;</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	C – dowody z randomizowanych i obserwacyjnych badań z poważnymi wadami metodologicznymi lub inne źródła dowodów np. seria przypadków.
<p><b>BCSH 2013</b> <b>British Committee for Standards in Haematology</b> <b>Wielka Brytania</b></p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w szpiczaku mnogim (MM).</p> <p>Wytyczne stanowią aktualizację poprzedniej wersji (BCSH 2010) i opracowane są na podstawie badań RCT oraz konsensusu eksperckiego.</p>	<p>Badanie FISH jest rekomendowane u wszystkich pacjentów w trakcie diagnostyki ze względu na możliwość uzyskania istotnych informacji prognostycznych, jednakże jego rola w prowadzeniu terapii musi zostać sprawdzona w prospektywnych badaniach klinicznych (Poziom rekomendacji: C1).</p> <p>Analizę FISH stosuje się w celu oceny stopnia obciążenia guzem (ang. tumour burden) i prognozowania.</p> <p><u>Uwagi:</u> Jakość dowodów: C (Niska) – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność oszacowania efektu i istnieje prawdopodobieństwo, że go zmieniają. Dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków bądź opinii. Siła rekomendacji: Silna (stopień 1) – istnieje pewność, że korzyści płynące z badania przeważają lub nie są mniejsze niż szkody i obciążenia. Zalecenia te mogą być stosowane u większości pacjentów. Określane jako „zalecane”.</p>
<p><b>IMWG 2013</b> <b>International Myeloma Working Group</b></p> <p>Wytyczne dotyczące wymagań diagnostycznych, kryteriów odpowiedzi na leczenie i terapii w białaczce plazmatycznokomórkowej.</p>	<p>Badanie cytogenetyczne i FISH przeprowadzone na próbkach szp ku kostnego są obowiązkowe u wszystkich pacjentów z podejrzeniem białaczki plazmatycznokomórkowej. Kariotyp jest zazwyczaj złożony i wykazuje cechy hipoploidii. W badaniu FISH należy zwrócić szczególną uwagę na najczęściej zgłaszane nieprawidłowości: t(11;14), nieprawidłowości w obrębie chromosomu 1 i 17, szczególnie 1q+ i del17p.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>
<p><b>MFMER 2013</b> <b>Mayo Foundation for Medical Education and Research</b> <b>USA</b></p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w nowo zdiagnozowanym objawowym szpiczaku mnogim.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego.</p>	<p><u>Diagnostyka</u> Wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ocenie ryzyka i przypisani do grupy standardowego, umiarkowanego lub niskiego ryzyka.[IIA] Aby skutecznie leczyć pacjentów rekomendowane jest poddanie każdego z nich ocenie cytogenetycznej w czasie diagnozy. Najwięcej informacji uzyskuje się po przeprowadzeniu jednocześnie konwencjonalnych badań cytogenetycznych oraz badania FISH. Jeżeli nie ma możliwości przeprowadzenia obu badań preferowane jest badanie FISH. Ze względu na wysoki koszt i aktualny brak wpływu na proces terapeutyczny, analiza profilu ekspresji genów (GEP) nie jest ani rutynowo praktykowana, ani rekomendowana w warunkach innych, niż badawcze.</p> <p><u>Uwagi:</u> Jakość dowodów: I – dowody uzyskane z metaanalizy licznych, dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych. Randomizowane badania kliniczne z niskim prawdopodobieństwem błędu pierwszego lub drugiego rodzaju II – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego. Badania randomizowane z dużym prawdopodobieństwem błędu pierwszego lub drugiego rodzaju. III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych takich jak nierandomizowane kontrolowane badania jednoramienne, badania kliniczno-kontrolne IV – dowody z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych takich jak badania porównawcze, korelacyjne, studia przypadków V – dowody z opisów przypadków i przykładów klinicznych Siła rekomendacji: A – dostępne dowody typu I lub spójne dowody z licznych badań typu II, III, lub IV</p>
<p><b>PTOK 2013</b> <b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</b> <b>Polska</b></p> <p>Zalecenia dotyczące nowotworów z komórek plazmatycznych</p>	<p><u>Badania genetyczne zalecane do rozpoznania i oceny zaawansowania szpiczaka plazmacytowego</u> Klasyczne badanie cytogenetyczne. Badanie FISH w celu wykrycia del 13, del 17p13, t(4;14), t(14;16).</p> <p><u>Uwagi:</u> Brak określonej siły rekomendacji</p>
<p><b>IMWG 2011</b> <b>International Myeloma Working Group</b></p>	<p>Cytogenetyczne testy laboratoryjne dla szpiczaka mnogiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kariotyp w trakcie metafazy,</li> <li>• badanie FISH.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne dotyczące standardów postępowania w diagnostyce, prognozowaniu i kontroli po leczeniu szpiczaka mnogiego.</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu panelu eksperckiego.</p>	<p>W początkowej ocenie pacjenta z wysokim podejrzeniem szpiczaka mnogiego należy uwzględnić standardową cytogenetykę w trakcie metafazy.</p> <p>Pacjenci powinni przejść badanie FISH, najlepiej po wyodrębnieniu komórek plazmatycznych za pomocą sond obejmujących chromosom 17p13, t(4;14) oraz t(14;16).</p> <p>Nie ma wskazań do powtarzania badania FISH, kariotypowania podczas metafazy lub cytometrii przepływową w celu rutynowych obserwacji pacjenta.</p> <p>Jeżeli pacjent miał normalne wyniki badań cytogenetycznych lub FISH w trakcie diagnozy lub nie miał robionych ich wcale, przy nawrocie choroby należy je przeprowadzić.</p> <p>Jeżeli pacjent miał rozpoznane w trakcie diagnozy przyporządkowany do grupy wysokiego ryzyka na podstawie badań cytogenetycznych lub FISH nie ma potrzeby powtarzania tych badań przy nawrocie choroby.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p>

### Podsumowanie

Powyższe rekomendacje przedstawiono w porządku chronologicznym. W zależności od towarzystwa naukowego, w diagnostyce genetycznej, ocenie stopnia zaawansowania i prognozowaniu szpiczaka mnogiego rekomenduje się wykorzystanie:

- badania cytogenetyczne/FISH na wyizolowanych i wyznakowanych komórkach plazmatycznych (ESMO 2017, NCCN 2017, NICE 2016, IMWG 2011, PGS 2017). Wytyczne nie definiują konkretnej techniki oznaczania plazmacytów (wytyczne NICE 2016 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej),
- badania FISH lub badania cytogenetycznego i FISH: zalecane jest u pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego (IMWG 2013, BCSH 2013, LCA 2015, AHS 2015, BC 2016, EMN 2014, BCSH UKMF 2014, MFMER 2013 (z zaznaczeniem, że jeśli nie ma możliwości wykonania obydwu badań, preferowany jest FISH, PTOK 2013) lub u pacjentów, u których rozpoznanie ryzyka wpłynęłoby na rozwój choroby (MSAG MFA 2017),
- profilowanie ekspresji genów (LCA 2015),
- prognozowanie przy pomocy FISH lub metod cytogenetycznych rekomendowane jest przez LCA 2015, ESMO 2017, NHS 2017 (wytyczne NHS 2017 rekomendują zastosowanie metody separacji immunomagnetycznej do izolowania plazmacytów),
- ocena stopnia zaawansowania przy wykorzystaniu klasycznego badania cytogenetycznego i FISH – PTOK 2013.

## 4.5. Opinie ekspertów klinicznych

### 4.5.1. Wskazania w których możliwe jest stosowanie proponowanej metody

Tabela 4. Wskazania określone przez ekspertów

Ekspert	Wskazanie
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi)

### 4.5.2. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

### 4.5.3. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 6. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Choroby układu krążenia	
Choroby nowotworowe	X
Choroby układu oddechowego	
Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie skutków	
Choroby psychiczne	
Choroby układu kostno-stawowego	
Choroby zakaźne	
Leczenie uzależnień	
Zapobieganie otyłości i cukrzycy	
Choroby środowiskowe	
Opieka nad matką i dzieckiem do lat 3	
Choroby wieku rozwojowego	
Opieka długoterminowa	
Opieka geriatryczne	

Tabela 7. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Wskaźniki epidemiologiczne	Ekspert
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Zapadalność	1-2/100000** (15-20/100000 po 60 r.ż. )
Chorobowość	4145*
Umieralność	1-1,5%
Śmiertelność	27%**

#### 4.5.4. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 8. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert
	Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

#### 4.5.5. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia

Tabela 9. Argumenty za oraz przeciw finansowaniu świadczenia

Ekspert	Argumenty za	Argumenty przeciw
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	<p>W ostatnich latach odnotowano znaczący postęp w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Nadal jednak obserwuje się duże zróżnicowanie reakcji poszczególnych pacjentów na zastosowane leczenie. U niektórych chorych nie udaje się uzyskać remisji, podczas gdy inni mogą przeżyć kolejne 15 lat bez objawów choroby. Przebieg choroby można w pewnej mierze przewidzieć, dzięki określeniu czynników prognostycznych. Obok oceny stadium klinicznego najbardziej znaczące informacje pozwalające na prognozowanie przebiegu choroby uzyskuje się w wyniku badania cytogenetycznego, którego nieodzownym (zalecanym przez międzynarodowe i krajowe gremia ekspertów) jest ocena statusu wybranych genów/obszarów chromosomowych, wykonana technika fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH). Badanie FISH pozwala wykryć zmiany, specyficznie związane z przebiegiem PCM, jednak obecność tych zmian ograniczona jest jedynie do populacji plazmocytów. Badanie <b>C-Ig-FISH</b> pozwala na analizę zaburzeń w wyodrębnionej ze szpiku populacji plazmocytów. W tym celu plazmocyty powinny zostać oznakowane za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin (C-Ig-FISH) w celu ich identyfikacji. Dystrybucję sygnałów FISH ocenia się jedynie w komórkach (jądrach komórkowych) tak wyznakowanych.</p> <p>Zestaw sond DNA zalecanych do detekcji zaburzeń istotnych w szpiczaku plazmocytowym (tzw. panel szpiczakowy) został wybrany na podstawie wieloletnich, wielośrodkowych badań, które zdefiniowały aberracje najczęściej występujące i znaczące klinicznie: liczby kopii genów <b>TP53</b> i <b>DLEU1</b> oraz obecność fuzji genowych, angażujących gen ciężkiego łańcucha immunoglobulin (<b>IGH</b>) tj. <b>IGH/FGFR3</b>, <b>IGH/MAF</b> i <b>IGH/CCND1</b>.</p> <p>Badanie zestawem sond (panel szpiczakowy j/w) jest konieczne w trakcie diagnozy w celu stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka (ryzyko duże, pośrednie i małe) (zalecenia grup eksperckich mSMART, IMWG, ISS - poniżej). W przypadku progresji minimalnym zaleceniem powtórnej oceny cytogenetycznej jest ocena statusu <b>TP53</b></p> <p><b>Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka genetyczna, mająca na celu oszacowanie ryzyka, jest narzędziem użytecznym w optymalizacji leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</b></p> <p><b>Obecnie, optymalne metody terapii licznych pacjentów z chorobą nowotworową opierają się na indywidualizowanym leczeniu, opartym na zmianach genetycznych obecnych w komórkach nowotworowych.</b></p> <p><b>Takie podejście pozwala na prognozowanie reakcji pacjenta na stosowane leczenie, ukierunkowane w zależności od występowania określonych zmian genetycznych w komórkach nowotworowych.</b></p> <p><b>Pozwala to na uniknięcie niekorzystnej klinicznie i ekonomicznie sytuacji, kiedy pacjenci są leczeni w oparciu o standardy „uśrednione”, co powoduje, że część spośród nich nie reaguje na leczenie, a u części mogą występować objawy niepożądane.</b></p> <p><b>Podstawą do prawidłowego określenia zmian genetycznych w komórkach nowotworowych jest jak najbardziej precyzyjna identyfikacja tych komórek, co pozwala na uniknięcie błędu spowodowanego analizą nieselekcjonowanej puli komórek, w których komórki nowotworowe mogą stanowić relatywnie mały odsetek.</b></p> <p><b>Metod C-Ig-FISH pozwala na jednoczasową identyfikację komórek „targetowych”/docelowych czyli plazmocytów i określenie w nich obecności zmian genetycznych, kluczowych dla podjęcia decyzji o leczeniu personalizowanym. Takie podejście jest rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe grupy ekspertów.</b></p>	–

Ekspert	Argumenty za	Argumenty przeciw
[REDACTED]	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mimo znaczącego postępu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, obserwuje się nadal duże zróżnicowanie reakcji poszczególnych pacjentów na zastosowane leczenie. U niektórych chorych nie udaje się uzyskać remisji, podczas gdy inni mogą przeżyć kolejne 15 lat bez objawów choroby.</li> <li>Prognozowanie przebiegu choroby i reakcji na dostępne leczenie można przewidzieć dzięki określeniu czynników prognostycznych. W przypadku szpiczaka najbardziej znaczące informacje pozwalające na prognozowanie przebiegu choroby uzyskuje się w wyniku badania cytogenetycznego, którego nieodzownym (zalecanym przez międzynarodowe i krajowe gremia ekspertów) jest ocena statusu wybranych genów/obszarów chromosomowych, wykonana techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) w komórkach nowotworu.</li> <li>Badanie FISH pozwala wykryć zmiany, specyficznie związane z przebiegiem PCM. Badanie c-Ig-FISH pozwala na analizę zaburzeń w wyodrębnionej populacji plazmocytołów szpiku pobranego od pacjenta. Tylko plazmocyty są bowiem populacją komórek, niosących zmiany genetyczne, związane z tym nowotworem.</li> <li>Pośród kilku znanych technik wyodrębnienia populacji plazmocytołów metoda oznakowana ich za pomocą przeciwciał specyficznych dla łańcuchów lekkich immunoglobulin (c-Ig-FISH) jest technicznie najprostsza, nie wymaga zastosowania dodatkowej aparatury, a koszt zastosowanych odczynników jest stosunkowo najniższy (w porównaniu do separacji immunomagnetycznej i „targeted FISH” (System BioView) z wstępnym z barwieniem preparatów cytospinowych). W metodzie c-Ig-FISH dystrybucję sygnałów FISH zastosowanych sond DNA ocenia się jedynie w wyznakowanych komórkach (jądrach komórkowych) w tym samym preparacie.</li> <li>Zestaw sond DNA zalecanych do detekcji zaburzeń istotnych w szpiczaku plazmocytowym (tzw. panel szpiczakowy) został wybrany na podstawie wieloletnich, wieloosrodkowych badań, które zdefiniowały aberracje najczęściej występujące i znaczące klinicznie: liczby kopii genów TP53 i DLEU1 oraz obecność fuzji genowych, angażujących gen ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGH) tj. IGH/FGFR3, IGH/MAF i IGH/CCND1. Badanie takim zestawem sond jest konieczne w trakcie diagnozy w celu stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka (ryzyko duże, pośrednie i małe) (zalecenia grup eksperckich mSMART, IMWG, ISS - poniżej).</li> <li>W przypadku progresji minimalnym zaleceniem powtórnej oceny cytogenetycznej w jest ocena statusu TP53.</li> <li>Jakość uzyskanego wyniku badania cytogenetycznego przekłada się więc wprost na wiarygodność oceny ryzyka, a co za tym idzie - stosowanie skutecznych strategii leczenia (personalizacja terapii).</li> <li>Korzyści w właściwej stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka związane są z możliwością zastosowania optymalnej, dla danego pacjenta, procedury terapeutycznej.</li> </ol>	-

#### 4.5.6. Opinie własne ekspertów w przedmiotowym zleceniu

Tabela 10. Finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych

Ekspert	Opinia własne eksperta
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b></p>	<p>Ocena specyficznych zaburzeń genetycznych w komórkach szpiczaka u pacjentów w trakcie rozpoznania jest konieczna w celu ustalenia grupy ryzyka. Materiałem badanym w ocenie czynników prognostycznych techniką FISH jest zmieniony nowotworowo szpik pobrany od pacjenta. Zmiany genetyczne, związane z prognozowaniem przebiegu choroby, występują jedynie w populacji plazmocytołów. Stąd ocena zaburzeń genetycznych musi dotyczyć jedynie wyznaczonej populacji komórek plazmatycznych, z pominięciem pozostałych komórek szpiku. Pierwszym etapem techniki C-Ig-FISH jest wyznakowanie utrwalonych komórek szpiku z użyciem specyficznych przeciwciał anty-Ig. Pozwala to na identyfikację plazmocytołów w mikroskopie fluorescencyjnym (widoczne świecące otoczki) i analizę FISH sond znakujących istotne geny, w wyodrębnionych w ten sposób komórkach plazmatycznych. Taka procedura pozwala uzyskać wyniki fałszywie ujemnych, szczególnie w przypadkach o niższej, odsetkowej zawartości plazmocytołów w badanym materiale. Wynik fałszywie ujemny powstaje, jeśli by oceniać pełną populację komórek szpiku: przy niskim stopniu zajęcia nowotworowego odsetek komórek ze zmianami (plazmatycznych) może być niższy od progu odcięcia. Zastosowanie techniki C-Ig-FISH z wyodrębnieniem plazmocytołów, pozwala na osiągnięcie informatywnych wyników na temat istotnych zaburzeń genetycznych, co pozwala na stratyfikację pacjentów do grup ryzyka. Identyfikacja określonych aberracji w wyznacza trzy grupy ryzyka cytogenetycznego: duże (wysokie), pośrednie i małe.</p> <p>Jakość uzyskanego wyniku badania cytogenetycznego przekłada się więc wprost na wiarygodność oceny ryzyka, a co za tym idzie – stosowanie skutecznych strategii leczenia (personalizacja terapii).</p> <p>Metoda C-Ig-FISH jest optymalną metodą, zarówno z finansowego, jak i klinicznego punktu widzenia, dla optymalizacji leczenia pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka.</p> <p>Jest to metoda pozwalająca na jednoczesną identyfikację plazmocytołów oraz zmian genetycznych w tych, ściśle zdefiniowanych komórkach.</p>



Ekspert	Opinia własne eksperta
	<p>Określenie aberracji chromosomowych, występujących w nowotworowych pozwala na zakwalifikowanie pacjentów do jednej z 3 grup ryzyka i tym samym umożliwia wdrożenie optymalnego postępowania klinicznego.</p> <p>Określenie profilu cytogenetycznego plazmacytów, czyli komórek nowotworu, jakim jest szpiczak pozwala na uniknięcie błędów diagnostycznych, którym jest obarczona diagnostyka oparta na ocenie całej populacji komórek szpiku.</p> <p>Finansowanie tej procedury przyczyni się niewątpliwie do poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka.</p>
 	<p>Technologia C-Ig-FISH powinna być finansowana ze środków publicznych, ponieważ zwiększy to dostępność jej stosowania w procesie diagnostycznym i umożliwi szpitalom wykonywanie/zlecanie tego badania na potrzeby pacjentów ze szpiczakiem. Identyfikacja określonych aberracji w wyznacza trzy grupy ryzyka cytogenetycznego: duże (wysokie), pośrednie i małe. Korzyści w właściwej stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka związane są z możliwością zastosowania optymalnej, dla danego pacjenta, procedury terapeutycznej.</p> <p>Ocena specyficznych zaburzeń genetycznych w komórkach szpiczaka u pacjentów w trakcie rozpoznania jest konieczna w celu kwalifikacji pacjenta do określonej grupy ryzyka (podstawa - obecność/brak określonych zaburzeń genetycznych) i podjęcia decyzji terapeutycznej opartej na faktach.</p> <p>Materiałem badanym w ocenie czynników prognostycznych techniką FISH jest zmieniony nowotworowo szpik pobrany od pacjenta. Zmiany genetyczne, związane z prognozowaniem przebiegu choroby, występują jedynie w populacji plazmacytów. Ocena FISH na pełnej populacji komórek szpiku jest obciążona błędem (możliwość uzyskania wyników wyniki fałszywie negatywnych). Stąd ocena zaburzeń genetycznych musi dotyczyć jedynie wyznaczonej populacji komórek plazmatycznych, z pominięciem pozostałych komórek szpiku.</p> <p>Metoda C-Ig-FISH jest technicznie najprostsza i najtańsza z obecnie dostępnych. Pierwszym etapem techniki c-Ig-FISH jest wyznakowanie utrwalonych komórek szpiku z użyciem specyficznych przeciwciał anty-Ig. Pozwala to na identyfikację plazmacytów w mikroskopie fluorescencyjnym (widoczne świecące otoczki) i analizę znakowania następnie nałożonych sond DNA, znakujących istotne geny, w wyodrębnionych w ten sposób komórkach plazmatycznych. Taka procedura pozwala uniknąć wyników fałszywie ujemnych, szczególnie w przypadkach o niższej, odsetkowej zawartości plazmacytów w badanym materiale. Wynik fałszywie ujemny powstaje przy ocenie pełnej populacji komórek szpiku, gdyż przy niskim stopniu zajęcia nowotworowego, odsetek komórek ze zmianami (komórek plazmatycznych) może być niższy od progu odcięcia (czy nawet progu detekcji).</p> <p>Zastosowanie techniki c-Ig-FISH z wyodrębnieniem plazmacytów, pozwala na osiągnięcie informatywnych wyników na temat istotnych zaburzeń genetycznych, co pozwala na stratyfikację pacjentów do grup ryzyka.</p>

Tabela 11. 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, 914. Cytogenetyczne badania molekularne" obejmuje w chwili obecnej metodę C-Ig-FISH






Ekspert	Opinia własne eksperta
 	<p>Pod względem techniki znakowania DNA (genów, obszarów chromosomowych) badanie C-Ig-FISH spełnia kryteria badania opisanego w lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne”. Badanie C-Ig-FISH jest podgrupą zbioru „badanie molekularne (...) do jąder interfazowych z sondami molekularnymi (...) specyficznymi”. Jednak odróżnia je konieczność zastosowanie wstępnego działania - wyznakowanie komórek plazmatycznych, poprzedzającego typową procedurę FISH. Dalsza procedura z użyciem określonych sond DNA (tzw. Panel szpiczakowy) tj. denaturacja, hybrydyzacja, inkubacja, płukania itp. nie różni się pomiędzy C-Ig-FISH a klasycznym badaniem FISH na jądrach interfazowych. Szerszy opis różnic w następnym pkt.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b></p>	<p>Metoda ta mieści się w szerokim punkcie w punkcie lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne” w zakresie „badanie molekularne (...) do jąder interfazowych z sondami molekularnymi (...) specyficznymi”.</p> <p>Ze względu, jednak na specyfikę tego badania (wstępne znakowanie komórek plazmatycznych), które stanowi o specyficzności i dokładności tej procedury, wykracza poza zakres badania ujętego w wyżej wymienionym punkcie.</p>

Tabela 12. Czy zapis w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w części M Badania genetyczne. lp 914 w brzmieniu Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę 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") w jakikolwiek sposób warunkuje lub ogranicza proces przygotowania materiału do badania FISH (np. w zakresie izolacji/znakowania plazmacytów)


Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>Badanie C-Ig-FISH jest podgrupą zbioru lp.914 w brzmieniu jw. Wyróżnia ją konieczność zastosowanie wstępnego działania, poprzedzającego typową procedurę FISH (wyznakowanie komórek plazmatycznych). Dalsza procedura z użyciem określonych sond DNA (tzw. Panel szpiczakowy) tj. denaturacja, hybrydyzacja, inkubacja, płukania itp. nie różni się pomiędzy C-Ig-FISH a klasycznym badaniem FISH na jądrach interfazowych Dalsze różnice dotyczą procesu analizy uzyskanego znakowania.</p>

Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>Różnice:</p> <p>a) Dodatkową (wstępną) częścią procedury laboratoryjnej C-Ig-FISH jest znakowanie komórek plazmatycznych w badanej próbce, procedura wykonywana z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Z tego względu procedura jest dłuższa i bardziej złożona.</p> <p>b) Ocena wyznakowanych preparatów C-Ig-FISH wymaga analizy wybranej tylko klasy komórek (plazmocyto- i czasochłonna. Wymaga też dużego doświadczenia diagnosty w takiej ocenie a także, bezwzględnie, niezależnej oceny przez drugiego diagnostę.</p> <p>c) sprzęt wymagany do C-Ig-FISH nie w całości jest zgodny z ww. rozporządzeniem. Wymagane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) mikroskop fluorescencyjny</li> <li>2) system analizy obrazu FISH</li> <li>3) płyta grzejna lub hybrydyzator lub procesor, zapewniające powtarzalność i precyzję odczytu parametrów procedury FISH;</li> <li>5) wirówki/miniwirówki;</li> </ol> <p>d) metoda C-Ig-FISH jest dedykowana wyłącznie do oceny nowotworów z komórek plazmatycznych (kategoria węższa niż „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” wymieniona w rozporządzeniu)</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b></p>	<p>Zapis nie uwzględnia całości procedury ani wynikających z niej odmierności w procesie analizy uzyskanych wyników.</p> <p>Tym samym powoduje niedofinansowanie tego postępowania oraz ogranicza możliwość kontroli poprawności przeprowadzania badania, przez powołane zespoły sprawujące nadzór ze strony np. NFZ.</p> <p>Powoduje również brak możliwości właściwego określenia wymogów dotyczących posiadanego sprzętu i kwalifikacji personelu.</p>

**Tabela 13. Czy zakwalifikowanie metody C-Ig-FISH (dodanie jej jako nowej pozycji w wymienionym rozporządzeniu) nie spowoduje ograniczenia finansowania badań wykonywanych z wykorzystaniem innych technik przygotowania materiału do badania FISH w wnioskowanym wskazaniu lub w innych wskazaniach**


Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>Badania stosujące inne procedury wstępne tj. izolacja immunomagnetyczna czy „Targeted FISH”, ewentualnie inne techniki bazujące na oznaczeniu FISH pozostaną w zakresie : M. Badania genetyczne, lp. 914</p> <p>Zgodnie z moją wiedzą takie procedury mają zastosowanie jedynie w nowotworach z komórek plazmatycznych i nie mają zastosowania praktycznego w innych typach nowotworów (innych wskazaniach).</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b>  <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b></p>	<p>W mojej ocenie nie spowoduje, gdyż procedurę tą stosuje się jedynie dla pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka. Pozwoli, natomiast na przeprowadzenie precyzyjnej diagnostyki pozwalającej na zastosowanie leczenia personalizowanego u określonej grupy pacjentów.</p>

**Tabela 14. Wpływ badania metoda C-Ig-FISH na ścieżkę terapeutyczną pacjenta w obecnych warunkach dostępności metod terapeutycznych w Polsce**


Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocyto- należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych.</p> <p>Badania wykonane metoda c-Ig-FISH umożliwiające jednoznaczna ocenę obecności ww. zaburzeń genetycznych są wymagane przed zastosowaniem leczenia bortezomibem (program lekowy).</p> <p>Również informacja o obecności/braku zaburzeń wykrywanych przy zastosowaniu „panelu szpiczakowego” jest wysoce istotna o podjęciu decyzji o przeszczepie komórek krwiotwórczych. I tak uważa się, że alloHSCT może być rozważone u chorych młodszych, z obecnością cytogenetycznych czynników ryzyka oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące Talidomid w leczeniu podtrzymującym: Aktualne metaanalizy potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem z wydłużeniem PFS oraz tendencją do późnego wydłużenia OS. Ostrożność należy zachować u chorych z niekorzystnymi zmianami genetycznymi, gdyż obserwowano negatywny wpływ talidomidu na przeżycie. Zaleca się podtrzymywanie talidomidem do czasu wystąpienia toksyczności, u chorych bez niekorzystnych zmian genetycznych w FISH, zwłaszcza jeżeli nie osiągnięto CR.</p> <p>Na podstawie: A.Dmoszyńska, et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocyto- oraz innych dyskrazji plazmocyto- na rok 2017 Acta Haematologica Polonica 2017, Volume 48, Issue 2.: 55-103, doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003">https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003</a></p>

Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>inne źródła: TALIDOMID: Morgan GJ et. al. Blood 2008; MRC Myeloma IX Study. Barlogie B et. al. Blood 2008; LENALIDOMID: Kapoor P et al. Blood 2009; Avet-Loiseau H. et. al. Blood 2008 (ASH), Knop S et. al. Blood 2009; GMS Group, Bahlis NJ et. al. Blood 2008 (ASH); BORTEZOMIB: Cavo M et. al. Blood 2008 (ASH);</p> <p>GIMEMA, San Miguel JF et. al N Eng J Med. 2008; VISTA, Mateos MV et. al. Blood 2006, Sagaster V et. al. Leukemia 2007, Chang H et. al. Leukemia Res. 2007. Jaganath S et. al. Leukemia 2007; SUMMIT, APEX .Pineda-Roman M et. al. Br J Haematol. 2008;</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Zgodnie z moją wiedzą, obecnie precyzyjne zdefiniowanie aberracji chromosomowych w komórkach szpiczaka są podstawowe dla:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>podjęcia prawidłowej decyzji o przeszczepie komórek układu krwiotwórczego</li> <li>wdrożenia w programie lekowym leczenia bortezomibem</li> <li>prowadzenia leczenia podtrzymującego Talidomidem</li> </ol>

**Tabela 15. Optymalna z klinicznego i ekonomicznego punktu widzenia technika znakowania/izolacji plazmocytów w diagnostyce genetycznej nowotworów z komórek plazmatycznych**

Ekspert	Opinia własna eksperta
	<p>Spośród stosowanych technik znakowania izolacji/plazmocytów w nowotworach z komórek plazmatycznych najbardziej opłacalna ekonomicznie jest technika c-Ig-FISH.</p> <p>Techniki 1) izolacja immunomagnetyczna czy 2) „Targeted FISH-T wymagają - w momencie ich wprowadzania - zakupu dodatkowej aparatury. Ad. 1) Celi sorter, Ad.2) platforma BioView, wirówka cytospinowa.</p> <p>Koszt odczynników jest zróżnicowany. (Na podstawie: Ma ES, Wang CL, Wong AT, Choy G, Chan TL. Target fluorescence in-situ hybridization (Target FISH) for plasma cell enrichment in myeloma. Mol Cytogenet 2016;9:63. Published 2016 Aug 16. doi: 10.1186/s13039-016-0263-7)</p> <p>Porównanie kosztów (tyko odczynniki) wykonania pomiędzy oceną FISH przy zastosowaniu metod sortowania komórek (celi sorting by immunomagnetic beads) i automatycznym FISH (Target FISH)</p> <p>Sortowanie immunomagnetyczne 340\$ Automatyczna analiza 301\$ Tj. (odpowiednio) ok. 1300 / 1140 zł za same odczynniki. Cena odczynników w metodzie c-Ig-Fish to ok. 900 zł.</p> <p>Z punktu widzenia klinicznego te trzy metody, pozwalające na wyodrębnienie populacji plazmocytów dla badania FISH są porównywalne</p> <p>Znacznie obniżona wartość kliniczną ma stosowanie techniki FISH bez izolacji/znakowania plazmocytów. Jest ona dopuszczalna jedynie przy wysokim odsetku plazmocytów w szpiku pacjenta, (&gt;30%) stwierdzonej w tej samej próbce, która będzie poddana analizie FISH.</p>
<p><b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</p>	<p>Według mojej wiedzy, technika C-Ig-FISH jest najbardziej ekonomiczną metodą (cena wynosi około 900zł), zarówno jeśli zostaną wzięte pod uwagę koszty sprzętu, niezbędnego do przeprowadzenia tego badania, jak i koszty odczynników.</p> <p>Porównywalna cenowo (a nawet chyba tańsza) jest metoda badania FISH w całej populacji komórek szpiku, ale jest to metoda nie rekomendowana, ze względu na ryzyko błędu (chyba, że liczba plazmocytów w szpiku jest wyższa niż 30%).</p>

**Tabela 16. Zasadność powtarzania badania metodą C-Ig-FISH na dalszych etapach postępowania (np. w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie) oraz w jakich konkretnie sytuacjach i u jakiego odsetka chorych**

Ekspert	Opinia własna eksperta																
	<p>Znaczenie i częstość występowania istotnych klinicznie aberracji cytogenetycznych w szpiczaku:</p> <p><b>Tabela 1 Znaczenie i częstość występowania aberracji</b></p> <table border="1" data-bbox="435 1630 1449 2047"> <thead> <tr> <th data-bbox="435 1630 730 1720">Aberracja</th> <th data-bbox="730 1630 963 1720">Częstość występowania</th> <th data-bbox="963 1630 1270 1720">Przebieg choroby rokowanie</th> <th data-bbox="1270 1630 1449 1720">Częstotliwość wykonywania oznaczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="435 1720 730 1854">17p13 (delecja TP53)</td> <td data-bbox="730 1720 963 1854">w chwili diagnozy &lt;10%. w chorobie zaawansowanej &gt;30%</td> <td data-bbox="963 1720 1270 1854"> <ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie</li> <li>bardziej agresywny przebieg</li> <li>krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową Chth</li> <li>możliwe zajęcie OUN</li> </ul> </td> <td data-bbox="1270 1720 1449 1854">Powtarzać w razie potrzeby*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1854 730 1966">14q32 (rearanżacja IGH) z CCND1 (11q13) t( 11; 14) z CCND2 (12p13) t( 12; 14) z CCND3 (6p21) t(6;14)</td> <td data-bbox="730 1854 963 1966">ok 15% &lt;1% 2-4%</td> <td data-bbox="963 1854 1270 1966">standardowe rokowanie</td> <td data-bbox="1270 1854 1449 1966">Jednorazowo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="435 1966 730 2047">14q32 (rearanżacja IGH) z FGFR3/MMSET (Apl6) t(4;14)</td> <td data-bbox="730 1966 963 2047">15-20%</td> <td data-bbox="963 1966 1270 2047">pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem</td> <td data-bbox="1270 1966 1449 2047"></td> </tr> </tbody> </table>	Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia	17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy <10%. w chorobie zaawansowanej >30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie</li> <li>bardziej agresywny przebieg</li> <li>krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową Chth</li> <li>możliwe zajęcie OUN</li> </ul>	Powtarzać w razie potrzeby*	14q32 (rearanżacja IGH) z CCND1 (11q13) t( 11; 14) z CCND2 (12p13) t( 12; 14) z CCND3 (6p21) t(6;14)	ok 15% <1% 2-4%	standardowe rokowanie	Jednorazowo	14q32 (rearanżacja IGH) z FGFR3/MMSET (Apl6) t(4;14)	15-20%	pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem	
Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia														
17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy <10%. w chorobie zaawansowanej >30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie</li> <li>bardziej agresywny przebieg</li> <li>krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową Chth</li> <li>możliwe zajęcie OUN</li> </ul>	Powtarzać w razie potrzeby*														
14q32 (rearanżacja IGH) z CCND1 (11q13) t( 11; 14) z CCND2 (12p13) t( 12; 14) z CCND3 (6p21) t(6;14)	ok 15% <1% 2-4%	standardowe rokowanie	Jednorazowo														
14q32 (rearanżacja IGH) z FGFR3/MMSET (Apl6) t(4;14)	15-20%	pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem															



Ekspert	Opinia własna eksperta			
			<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej Chth</li> </ul>	
	14q32 (rearanżacja IGH) z MAFC (16q23) t(14 16)	5-7%	niekorzystne rokowanie	
	14q32 (rearanżacja IGH) z MAFB (20q11) t(14,20)	ok. 2%	niekorzystne rokowanie	
	8q24 (aberracje MYC) fuzja IGH-MYC inne aberracje	1-3% 10-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>występuje w bardziej zaawansowanych stadiach</li> <li>niekorzystne rokowanie'</li> </ul>	Powtarzać w razie potrzeby*
	Aberracje 1 q/1 p (powielenie Iq21 delecja Ip2l)	w chwili diagnozy 30-40%, w chorobie zaawansowanej >70 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie</li> <li>wyższe ryzyko progresji</li> <li>może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi jak t(4,14)</li> </ul>	Powtarzać w razie potrzeby*
	Delekcja/monosomia 13 (delekcja DLEU1)	40-50%	niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym	Jednorazowo
	Hypodiploidia (<44 chr/kom) Hypotetraploidia (<88 chr/kom)	13-20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystne rokowanie</li> <li>wysokie ryzyko progresji</li> </ul>	Jednorazowo
	Hyperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21- obecne co najmniej dwie)	40% - 50%	tendencja do łagodniejszego przebiegu	Jednorazowo
<p>* WSKAZANIA DO POWTÓRNEGO BADANIA: zmiana obrazu klinicznego, wznowa, progresja, oporność wtórna na leczenie</p>				
<p>Opracowano na podstawie  n Prideaux i wsp The Genetic Architecture of Multiple Myeloma Review Article Advances in Hematology 2014 //dx doi.org/10.1155/2014/864058. Lucani i wsp P53 and Molecular Genetics of Multiple Myeloma Mim Review J Blood Disord 2014.1 3 //austinpublishinggroup.com/blood-disorders/fulltext/blooddisorders-v1-id1005.php; Avet-Loiseau i wsp Molecular heterogeneity of multiple myeloma pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications J Clin Oncol 2011; 29 1893-1897 Teoh I wsp Chng p53 Abnormalities and Potential Therapeutic Targeting in Multiple Myeloma Review Article Biomed Res Int 2014.717919 doi: 10.1155/2014/717919 .  Shaughnessy J Amplification and overexpression of CKS1B at chromosome band 1 q21 is associated with reduced levels of p27Kip1 and an aggressive clinical course in multiple myeloma Hematology 2005; 10 117-126. Sekicuchi i wsp Impact of C-Myc gene-related aberrations in newly diagnosed myeloma with bortezomib/dexamethasone therapy Int J Hematol/2014:99(3) 288-95</p>				
<b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Szaśiadek</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b>	<p>Częstość powtarzania badania zależy od przebiegu klinicznego schorzenia - zależy od wystąpienia wznowy, progresji, nabytej odporności na leczenie, a więc jest zróżnicowana pomiędzy pacjentami.</p> <p>Jeśli chodzi o szczegółowe wskazania, muszę oprzeć się na informacji, jaka uzyskałam od eksperta w zakresie diagnostyki nowotworów hematologicznych ( ) (opinia wraz z tabelą przedstawiona powyżej – przypis analityka)</p>			

#### 4.5.7. Metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce

Tabela 17. Procedury/metody obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Procedury / metody diagnostyczne stosowane obecnie w Polsce
<b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Szaśiadek</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b>	<p>1. Często niewykonywane – brak oceny. Badanie FISH w kierunku oceny czynników prognostycznych w szpiczaku plazmocytowym jest wykonywane w nielicznych polskich ośrodkach. Pokażna grupa pacjentów nie podlega takiej ocenie.</p> <p>2. Tam gdzie stosowane:</p> <p>2.1 Badanie C-Ig-FISH (przedmiot wniosku) - metoda zalecana przez międzynarodowych ekspertów</p> <p>2.1. Badanie FISH w nieselekcjonowanych komórkach szpiku (metoda zawodna, niezalecana). Wyniki informatywne uzyskiwane są jedynie w przypadku wysokiego odsetka plazmocytołów w badanym materiale szpiku (&gt;30%).</p> <p>2.2. Badanie FISH plazmocytołów po ich izolacji z pełnego szpiku metodą immunomagnetyczną. Metoda akceptowana, rzadko stosowana. W sortowaniu magnetycznym MACS komórki inkubowane są z kuleczkami paramagnetycznymi sprzęgniętymi z przeciwciałami skierowanymi przeciwko określonym antygenom. Populacje komórek są następnie izolowane w polu magnetycznym jako dwie subpopulacje: pozytywna oraz negatywna pod względem ekspresji określonego antygenu – niezbędny jest specjalistyczny sprzęt (cell sorter). Możliwa jest utrata części populacji plazmocytołów w trakcie izolacji. Badanie FISH jest kolejnym etapem procedury i wykonywane jest na wyizolowanych komórkach, daje wyniki informatywne.</p>

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

Tabela 18. 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
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	1.Nastąpi zwiększenie dostępności do badania, co umożliwi jego stosowanie u pacjentów nie objętych dotychczas badaniem, a tym samym poprawi efektywność leczenia. 2.Zastąpi badanie FISH w nieselekcjonowanych komórkach szpiku (metoda zawodna, niezalecana)

#### 4.5.9. Najtańsza metoda diagnostyczna stosowana w Polsce

Tabela 19. Najtańsza metoda/procedura stosowana w Polsce

Ekspert	Najtańsza procedura / metoda diagnostyczna stosowana w Polsce
Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	Najtańszą procedurą jest badanie FISH w nieselekcjonowanych komórkach szpiku – koszt badania niższy o cenę przeciwciał anti-Ig do znakowania plazmocytów + koszt procedury znakowania IG. Badanie takie ma niską wartość kliniczną – jest dopuszczalne (informatywne) tylko w przypadku wysokiego odsetka plazmocytów w pobranym szpiku (w wysokim zaawansowaniu bądź w progresji).

#### 4.5.10. Metoda diagnostyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce

Tabela 20. 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 Sasiadek Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej	C-Ig-FISH  uzasadnienie: Komórki nowotworowe wywodzących się z komórek plazmatycznych) charakteryzują się występowaniem specyficznych zaburzeń genetycznych, dostrzeganych jako aberracje struktury chromosomu, genu czy DNA. Obecność tych zmian ograniczona jest do populacji plazmocytów, które w prawidłowym szpiku stanowią niewielką część, co najwyżej 2% elementów komórkowych. W PCM odsetek ten zmienia się wraz ze stadiem choroby (od <10 do >30%). Tak więc w materiale szpiku pobranego od pacjenta liczba komórek obciążonych zmianami może być niewielka, co w znaczący sposób utrudnia diagnostykę. W tej sytuacji najskuteczniejszą i zalecaną techniką jest metoda C-Ig-FISH, pozwalająca na ocenę wyodrębnionych komórek plazmatycznych. Plazmocyty zostają wyznakowane przy użyciu przeciwciał, w celu ich identyfikacji w mikroskopie fluorescencyjnym - równolegle z oceną sygnałów badanych genów/obszarów chromosomowych.  1) P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig, H. Einsele, S. Zweegman, T. Facon, M. Cavo, E. Terpos, H. Goldschmidt, M. Attal & C. Buske. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv52–iv61. 2) Fonseca R, Monge J, Dimopoulos M. Staging and prognostication of multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2014; 7(1): 21-31. 3) Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. Cancer Genet. 2014;207(1-2):31-4. 4) Avet-Loiseau H, Durie BGM, Cavo M i wsp. Combining fluorescent <i>in situ</i> hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. Leukemia 2013; 27(3): 711-7.

#### 4.5.11. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce

Tabela 21. Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych klinicznych uznawanych w Polsce

Ekspert	Metoda diagnostyki genetycznej rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce
<b>Prof. dr hab. Maria Małgorzata Sąsiadek</b> <b>Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej</b>	Rekomendowana metoda C-Ig-FISH  1) Dmoszyńska A., Usnarska-Zubkiewicz L., J. Walewski, E. Lech-Marańda, A. Walter-Croneck, B. Pieńkowska-Grela, G. Charliński, W. Jędrzejczak, B. Małkowski, K. Jamroziak, A. Druzd-Sitek, D. Dytfeld, M. Komarnicki, T. Robak, A. Jurczyszyn, J. Mańko, A. Skotnicki, S. Giebel, E. Wiater, R. Czepko, Janusz Meder, et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2017. Acta Haematologica Polonica . 2017, Vol.48, (2), 55-103

## 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań wtórnych lub pierwotnych dotyczących zastosowania badania C-Ig-FISH w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych dokonano wyszukiwania w bazie Medline, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono 24.10.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w załącznikach do niniejszego opracowania. Selekcji badań dokonało niezależnie od siebie dwóch analityków. Zgodnie z protokołem, w przypadku niezgodności pomiędzy analitykami dyskusję prowadzono do osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonano zgodnie z metodyką i w oparciu o kontekst kliniczny opisany w schemacie PICOS, z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia:

Tabela 22. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem szpiczaka mnogiego lub innych nowotworów z komórek plazmatycznych	–
Interwencje	C-Ig-FISH	–
Komparator	Badanie FISH wykonane na komórkach plazmatycznych wyodrębnionych inną metodą niż wnioskowana lub bez wyodrębniania komórek plazmatycznych	–
Punkty końcowe	Dowolne odnoszące się do parametrów trafności testu diagnostycznego	–
Rodzaj badania	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą) Badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych 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 przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badania pierwotne dotyczące porównania metody C-Ig-FISH i FISH, spełniające podane kryteria włączenia.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 badania pierwotne: Dong 2012 i Gole 2014.

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 23. Charakterystyka badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Gole 2014</b>	<p><u>Rodzaj badania</u>: diagnostyczne, typu split-sample, dwuramienne</p> <p><u>Pozostałe informacje o badaniu</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• międzynarodowe (Singapur)</li> </ul> <p><u>Cel</u>: porównanie skuteczności badania FISH i C-Ig-FISH</p> <p><u>Materiał badawczy</u>: próbki aspiratu szpiku kostnego</p> <p><u>Okres objęty badaniem</u>: Nie określono</p> <p><u>Interwencja</u>: C-Ig-FISH</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: Pacjenci zdiagnozowani ze szpiczakiem mnogim.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia</u> nie określono</p> <p><u>Liczba pacjentów/próbek</u>: 20</p>	<p>- liczba wykrytych anomalii na komórkach plazmatycznych</p> <p>- odsetek komórek plazmatycznych wykazujących anomalie</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Komparator:</u> FISH, cytogenetyka konwencjonalna</p> <p><u>Rodzaje sond użyte w badaniu:</u> w obu ramionach badania wykorzystano 3 identyczne sondy umożliwiające wykrycie t(4;14), t(14;16) oraz delecję TP53</p>		
<b>Dong 2012</b>	<p><u>Rodzaj badania:</u> diagnostyczne, typu split-sample, dwuramienne</p> <p><u>Pozostałe informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednośrodkowe</li> <li>• jednonarodowe (USA)</li> </ul> <p><u>Cel:</u> porównanie metody FISH i cIg FISH w celu oceny stratyfikacji szpiczaka mnogiego.</p> <p><u>Materiał badawczy:</u> próbki aspiratu szpiku kostnego o różnych objętościach pobrany od pacjentów w różnych stadiach choroby</p> <p><u>Okres objęty badaniem:</u> 2009–2010</p> <p><u>Interwencja:</u> C-Ig-FISH</p> <p><u>Komparator:</u> FISH</p> <p><u>Rodzaje sond użyte w badaniu:</u> w obu ramionach badania wykorzystano zestaw 6 sond (dual-color, dual-fusion w kierunku wykrycia translokacji t(4;14)(p16;q32) FGFR3/IGH, t(11;14)(q13;q32) CCND1/IGH, t(14;16)(q32;q23), IGH/MAF; sondy wykrywające delecje 17p13.1 TP53 (LSI p53), 13q14 RB1 (LSI 13), 13q34 LAMP1 (D13S319), sondy centromerowe (CEP3) w kierunku wykrycia trisomii 3 (D3Z1)</p>	<p><u>Kryteria włączenia :</u> Pacjenci z nowotworem z komórek plazmatycznych, w różnym stadium choroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak</p> <p><u>Liczba pacjentów/próbek:</u> 75 (28 kobiet i 47 mężczyzn; przedział wiekowy 22–85 lat).</p>	<p>- liczba wykrytych anomalii na komórkach plazmatycznych</p> <p>- odsetek komórek plazmatycznych wykazujących anomalie</p>

### 5.2.2. Ocena jakości badań

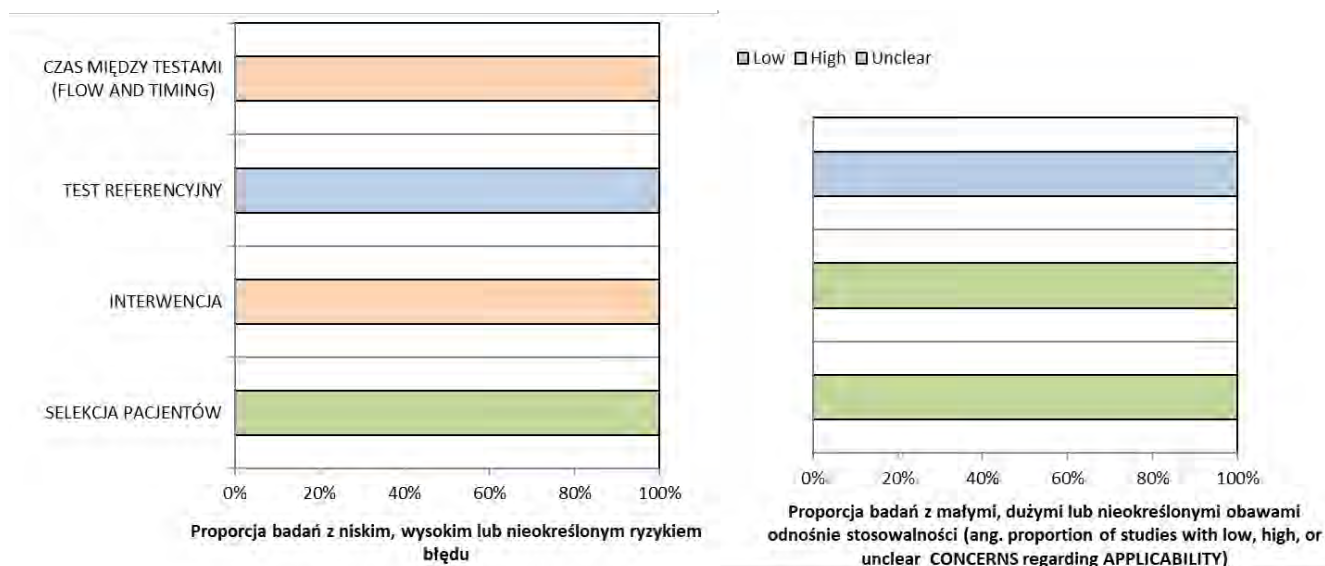
Włączone badania oceniono w skali QUADAS 2 dla testów diagnostycznych. Dla obydwu włączonych badań ryzyko błędu oceniono jako:

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

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

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

Szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Ocena włączonych badań w skali QUADAS 2

### 5.3. Wyniki

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa badania pierwotne porównujące badania C-Ig-FISH i FISH, stosowane w diagnostyce szpiczaka mnogiego i innych nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych.

W poniższej tabeli zestawiono porównanie wyników włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa badań pierwotnych:

Tabela 24. Zestawienie wyników badań pierwotnych w zakresie rodzaju stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach Gole 2014 i Dong 2012.

Badanie	Gole 2014		Dong 2012	
	FISH	C-Ig-FISH	FISH	C-Ig-FISH
<b>Metoda diagnostyczna</b>				
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Liczba pacjentów z wykrytymi nieprawidłowościami (%)</b>			
<b>Przypadki z nieprawidłowościami</b>	8 (40%)	9 (45%)	47 (92%)	50 (98%)
<b>Pojedyncza nieprawidłowość</b>	6 (30%)	6 (30%)	12 (24%)	9 (18%)
<b>Wiele nieprawidłowości</b>	2 (10%)	3 (15%)	35 (69%)	41 (80%)

Tabela 25. Zestawienie wyników badań pierwotnych z zakresie stwierdzanych nieprawidłowości w odniesieniu do poszczególnych sond w badaniach Gole 2014 i Dong 2012.

Badanie	Metoda	Wyniki dodatnie (%)				Mediana % dodatnich komórek			
		Gole 2014		Dong 2012		Gole 2014		Dong 2012	
		C-Ig-FISH	FISH	C-Ig-FISH	FISH	C-Ig-FISH	FISH	C-Ig-FISH	FISH
Nieprawidłowości w odniesieniu do poszczególnych sond	t(4;14), FGFR3/IGH	7 (35%)	5 (25%)	7 (14%)	6 (12%)	51%	33%	83%	6%
	t(14;16), IGH/MAF	4 (20%)	3 (15%)	1 (2%)	1 (2%)	32%	35%	10%	10%
	17p-, TP53	2 (10%)	2 (10%)	7 (14%)	6 (12%)	51%	14,5%	54%	9%
	-13/13q, RB1/LAMP1	Nd		27 (53%)	23 (45%)	Nd		7%	76%
	t(11;14), BCL1/IGH			13 (25%)	12 (24%)			91%	9%
	+3 CEP			17 (33%)	17 (33%)			56%	10%
	±11q BCL1			18 (35%)	18 (35%)			86%	7%
	±14q32 IGH			7 (14%)	6 (12%)			96%	5%
	Inne (±4, ±16, +17)			16 (31%)	14 (27%)			49%	6%

Wyniki dodatnie (%)	Mediana % dodatnich komórek
---------------------	-----------------------------

Nd – nie dotyczy

### **Gole 2014**

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

### **Dong 2012**

- Poza marginalnym zwiększeniem progu detekcji w próbkach z niskim odsetkiem plazmacytów, metoda C-Ig-FISH pozwoliła na wykrycie większej liczby nieprawidłowych przypadków (50 w stosunku do 47 przypadków przy badaniu FISH) i więcej nieprawidłowości chromosomowych (113 vs. 103).
- Zastosowanie C-Ig-FISH pozwoliło na konsekwentną identyfikację dużego odsetka nieprawidłowych plazmacytów we wszystkich przypadkach.
- Translokacja IGH została wykryta w 78–100% komórek plazmatycznych, we wszystkich – poza dwoma – pozytywnymi przypadkami, podczas gdy konwencjonalny FISH wykrył 0% do 46% translokacji w tych przypadkach (mediana odpowiednio 91% vs. 9%).
- Procent nieprawidłowych komórek wykrytych u pacjentów z delecją 17p wyniósł w przypadku badania C-Ig-FISH 19%–96%, natomiast w przypadku konwencjonalnego badania FISH – 0%–13% (mediana odpowiednio 54% i 9%).

### **Podsumowanie włączonych badań**

Analiza wyników odnalezionych badań diagnostycznych pozwala stwierdzić, że

- Zarówno w badaniu Gole 2014, jak i Dong 2012 liczba przypadków z nieprawidłowościami wykryta przy wykorzystaniu metody C-Ig-FISH jest wyższa, niż przy wykorzystaniu metody FISH. Pojedyncze nieprawidłowości były wykrywane w równym (Gole 2014) bądź większym stopniu (Dong 2012) przy wykorzystaniu metody FISH w porównaniu do metody C-Ig-FISH. Więcej niż jedna nieprawidłowość była w obydwu badaniach w większym stopniu wykrywana metodą C-Ig-FISH.
- Wyniki obydwu badań wskazują, że metoda C-Ig-FISH w porównaniu do FISH charakteryzuje się wyższą bądź taką samą procentową wykrywalnością dodatnich wyników nieprawidłowości w badanych próbkach.
- W badaniu Dong 2012, ze względu na dużą liczbę niesatysfakcjonujących wyników spowodowaną brakiem szczegółowych informacji o jakości próbek badawczych, w trakcie badań zdecydowano o zmianie protokołu – przyjęto wartość progową dla zawartości plazmacytów w próbce (5% dla plazmacytów oznaczanych w badaniu morfologicznym aspiratu i 1% przy wykorzystaniu cytometrii przepływowej). Przed zmianą protokołu pierwsze 42 kolejne próbki zostały przebadane, z zaślepieniem informacji na temat procentowej zawartości plazmacytów.

## **5.4. Ograniczenia**

- Odnalezione badania pierwotne zostały przeprowadzone na stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów.

- Uzyskanych w badaniach wyników dla ocenianej interwencji nie odnoszono do wyników badania wykonanych metodą referencyjną.. Wyniki przedstawionych badań nie były weryfikowane złotym standardem.
- Wyniki uniemożliwiają wykonanie analizy statystycznej.



## 6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na brak dowodów naukowych wysokiej jakości. W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

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

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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 26. 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>

M. Badania genetyczne		
914	Brak kodu	<p>Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę 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>
915	Brak kodu	<p>Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji</p>

e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;

2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;

3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów:

a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i duplikacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym niezrównoważeniem materiału genetycznego autosomów),

b) zespoły mikrodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CATCH22, Langer-Giedion, siatkówcza, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów),

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),

d) brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (np. niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego),

e) izolowane wady rozwojowe o genetycznej etiologii (małogłowie, wady serca i inne),

f) zespoły wad rozwojowych (ponad 3000 sklasyfikowanych zespołów – w ogromnej większości o etiologii genetycznej),

g) upośledzenie umysłowe – bez towarzyszących zaburzeń lub jako część zespołów wad oraz chorób metabolicznych (spowodowane aberracjami chromosomowymi, subtelerowymi, uwarunkowane jednogennie lub wieloczynnikowo),

h) autyzm, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania mogące być częścią zespołu genetycznego,

i) genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe i choroby narządu wzroku,

j) dysplazje kostne (achondroplazja, hypochondroplazja, pseudoachondroplazja, NP., SEDC, SEMDC, Marshall, Stickler, diastrophic dwarfism, campomelic dwarfism, metatrophic dwarfism, dysplazja obojczykowo-czaszkowa i inne),

k) mukowiscydoza i inne choroby genetyczne z zajęciem układu oddechowego,

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),

m) choroby pierwotnie mięśniowe o genetycznej etiologii (dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera, dystrofia miotoniczna i inne genetycznie uwarunkowane choroby mięśni),

n) zespoły z postępującą częściową hipoplazją lub hiperplazją ciała,

o) genetycznie uwarunkowane choroby skóry (dysplazje ektodermalne i inne),

p) choroby serca o genetycznej etiologii (zespół CATCH22, zespół wydłużonego QT, kardiomiopatie i inne),

r) choroby spowodowane genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji,

s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych),

t) głuchota uwarunkowana genetycznie,

u) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne),

w) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).

Powyższe badania genetyczne są finansowane ze środków publicznych w ramach produktów rozliczeniowych: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” oraz „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.

Obecnie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w ramach diagnostyki osób ze szpiczakiem plazmatycznym finansowane jest klasyczne badanie cytogenetyczne oraz badanie FISH bez oznaczenia plazmocytów.

Finansowanie badań genetycznych w ramach leczenia szpitalnego reguluje Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Zakres finansowania badań genetycznych prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 27. Finansowanie badań genetycznych w ramach leczenia szpitalnego [Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.]**

Opis badań genetycznych ICD-10: (...) C90.0, C90.1, C90.2 (...)		Koszt badania (wartość punktowa)*	Kod produktu rozliczeniowego
Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa		
<b>Proste badanie genetyczne</b>	1.1 Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej 1.2 FISH2)/ISH3) (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym 1.3 Prosty test – badanie molekularne	648,96	5.53.01.0005001
<b>Złożone badanie genetyczne</b>	2.1 Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych 2.2 Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH2) z użyciem 1-2 sond lub z prostym badaniem molekularnym 2.3 FISH2)/ISH3) do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 2 do 3 sond) 2.4 FISH2) do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym <b><u>2.5 C-Ig-FISH 2) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)</u></b> 2.6 Złożony test - badanie molekularne	1 297,92	5.53.01.0005002
<b>Zaawansowane badanie genetyczne</b>	3.1 Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne) 3.2 FISH/ISH2),3) do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej o najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 4) sond z równoległym badaniem molekularnym 3.3 Test zaawansowany - badanie molekularne	2 433,60	5.53.01.0005003

\* - wartość punktu równa 1 zł

Wg opracowania własnego Agencji na podstawie danych NFZ koszt zrealizowanych badań genetycznych w ramach leczenia szpitalnego w 2017 r. w podziale na zakres badań genetycznych przedstawiony został w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Koszt badań genetycznych zrealizowanych w ramach leczenia szpitalnego u pacjentów z rozpoznaniem „szpiczak mnogi” w 2017 roku**

Zakres badań genetycznych	Liczba pacjentów z rozpoznaniem „szpiczak mnogi”	Koszt zrealizowanych badań genetycznych* (zł)
podstawowe	47	28 358,14 zł
złożone	119	145 566,70 zł
zaawansowane	86	204 797,70 zł
<b>suma</b>	<b>252</b>	<b>378 722,60 zł</b>

\* - wartość obejmuje zryczałtowany koszt wszystkich metod ujętych w kategorii szczegółowej objętych poszczególnym zakresem badań genetycznych

Badania genetyczne w zakresie diagnozowania chorób nowotworowych rozliczane w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie reguluje Zarządzenie nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie:

**Tabela 29. 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 rozliczenia	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punkto wa progno 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	5.10.00.0000041	Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	Punkt		517		x		

Koszt badań genetycznych pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych oddzielnie w roku 2017 został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Koszt badań genetycznych zrealizowanych w ramach świadczeń kontraktowanych oddzielnie u pacjentów z rozpoznaniem „szpiczak mnogi” w 2017 roku**

Rok	Liczba wykonanych procedur u pacjentów ze szpiczakiem	Całkowity koszt
2017	664	257 980,50 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: „C-Ig-FISH w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych”**, 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 świadczeń C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) test genetyczny w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w skali roku na poziomie **2 517- 2 672 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”

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

Zgodnie z informacją Konsultanta Krajowego badanie C-Ig-FISH ma dotyczyć nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych. W 2012 r. szpiczak plazmocytowy był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków i zarejestrowano 1413 nowych zachorowań.

Dodatkowo wskazano w KPZ dane „Według Fundacji Carita – Życie ze Szpiczakiem, szpiczak mnogi co roku wykrywa się w Polsce u około 1500 osób, co stanowi zaledwie 1 proc. chorób nowotworowych. Jak zauważył [redacted], to schorzenie stanowi „10 proc. nowotworów hematologicznych, jednak jeśli chodzi o koszty, to przeznaczają się na jej leczenie aż 60 proc. wszystkich środków wydawanych na nowotwory układu krwiotwórczego”.

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

**Cel:** Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego przy uwzględnieniu zakwalifikowania świadczenia „C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) test genetyczny w diagnostyce nowotworów układu chłonnego wywodzących się z komórek plazmatycznych” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

**Populacja:** Pacjenci z rozpoznaniem ICD10 C90.0 „szpiczak mnogi”.

**Perspektywa:** Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

**Horyzont czasowy:** 3 lata.

#### Dane wejściowe:

##### Populacja:

- Zgodnie z danymi zawartymi w KPZ liczba pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym wynosi **1413** (dane za 2012 r.)
- Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (pismo znak DGL.4450.126.2018) liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD10 C90.0 „szpiczak mnogi” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne w latach 2012–2017 z podziałem na lata została przedstawiona w poniższej tabeli:

Tabela 31. Liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD10 C90.0 „szpiczak mnogi” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne w latach 2012–2017 z podziałem na lata.

Rok	Liczba pacjentów
2012	6494
2013	6933
2014	7737
2015	8354
2016	8814
2017	9190

- Zgodnie z danymi pozyskanymi z Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD10 C90) została przedstawiona w poniższej tabeli:

Tabela 32. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 2012–2015

Rok	Liczba pacjentów
2012	1 413
2013	1 504

Rok	Liczba pacjentów
2014	1 498
2015	1 541

### Jednostkowy koszt świadczenia:

Zaprezentowany w KPZ szacunkowy koszt realizacji jednostkowego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Jednostkowy koszt świadczenia [KPZ]

Wyszczególnienie	Koszt (zł)
Odczynniki	997,23
Drobny sprzęt i materiały zużywalne	49,66
Koszt wykonania	346,46
Koszty pośrednie	405,88
Suma	<b>1781,36</b>

### Wyniki

W ramach oszacowania wpływu finansowania wnioskowanego świadczenia na budżet płatnika publicznego rozważono następujące scenariusze:

#### 1. Scenariusz na podstawie danych przekazanych w KPZ w zakresie populacji (wariant minimalny):

Populacja: **1413**

Jednostkowy koszt świadczenia: **1781,36 zł**

Koszt roczny dla płatnika publicznego:  $1413 \times 1781,36 = 2\,517\,061,68$  zł

#### 2. Scenariusz na podstawie danych w zakresie populacji uzyskanych z Krajowego Rejestru Nowotworów:

Dane dotyczące liczby zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych dla lat 2016-2021 uzyskano poprzez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012-2015.

Jednostkowy koszt świadczenia: **1781,36 zł**

Tabela 34. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na ekstrapolowanych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2019–2021

Rok	Populacja	Koszt (zł)
2019	1 598	2 847 440,30
2020	1 608	2 865 316,03
2021	1 617	2 881 306,41

W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie:

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

#### 3. Scenariusz na podstawie danych w zakresie populacji przesłanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (wariant maksymalny):

- Liczbę pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD10 C90.0 „szpiczak mnogi” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne w latach 2018-2021 oszacowano poprzez ekstrapolację trendu obecnego w latach 2012-2017;
- Jednostkowy koszt świadczenia: **1781,36 zł**

Tabela 35. Oszacowanie kosztów dla scenariusza opartego na ekstrapolowanych danych NFZ na lata 2019–2021.

Rok	Liczba pacjentów	Koszt (zł)
2019	9 935	17 697 804,47
2020	10 197	18 164 606,30
2021	10 399	18 523 828,23

W rozpatrywanym scenariuszu roczny koszt dla płatnika publicznego wyniesie:

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

#### Podsumowanie:

W zależności od przyjętego scenariusza (wielkości docelowej populacji) koszt płatnika publicznego będzie zawierał się w następujących przedziałach:

- W roku **2019**: **2 517 061,68 zł – 17 697 804,47 zł**;
- W roku **2020**: **2 517 061,68 zł – 18 164 606,30 zł**;
- W roku **2020**: **2 517 061,68 zł – 18 523 828,23 zł**.

#### Ograniczenia:

- KPZ nie podaje odpowiedniego uzasadnienia dla proponowanej wyceny świadczenia.
- W analizie przyjęto, że wnioskowane świadczenie stanowić będzie rozszerzenie istniejącego panelu metod badań genetycznych (poz. 914) w przedmiotowym wskazaniu. Z tego powodu analiza wpływu na budżet ma charakter konserwatywny.



## 8. Ocena proponowanego modelu świadczenia

Analiza KPZ pozwoliła analitykom Agencji zidentyfikować następujące ograniczenia:

1. Model świadczenia zaprezentowany w KPZ jest nieprecyzyjny w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do przedmiotowego badania oraz warunków jego realizacji
2. Skutkiem prawnym kwalifikacji wnioskowanego świadczenia zgodnie z KPZ byłoby wprowadzenie do załącznika nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w części: M. Badania genetyczne, lp. 914; „Cytogenetyczne badania molekularne” nowej pozycji pt. „C-Ig-FISH (zestaw sond) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH)”. Takie rozwiązanie, tj. zakwalifikowanie świadczenia w proponowanym kształcie może spowodować, że świadczenie będzie gwarantowane we wszystkich wskazaniach wymienionych w części M załącznika nr 2 do rzeczonoego rozporządzenia, co może przełożyć się na zwiększenie zakładanego wpływu na budżet.
3. Przedstawione w KPZ wskazanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych sugeruje, że wnioskowane świadczenie miałyby być wykonywane jedynie w diagnostyce nowo rozpoznanych przypadków szpiczaka mnogiego. Eksperti, z którymi konsultowano się w trakcie procesu analitycznego sugerują, że w części przypadków zasadne jest wykonywanie przedmiotowego badania także na dalszych etapach procesu diagnostyczno-terapeutycznego (np. w wypadku wznowy, progresji lub oporności wtórnej na leczenie).
4. Eksperti, zwracają uwagę na następujące kwestie:
  - a) opcje terapeutyczne dostępne aktualnie w Polsce dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim i innymi nowotworami z komórek plazmatycznych nie pozwalają na pełne wykorzystanie potencjału wnioskowanej metody – jej wpływ na ścieżkę pacjenta będzie ograniczony.
  - b) w przypadku szpiczaka mnogiego i innych nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych w polskich realiach wynik genetycznego badania diagnostycznego ma jedynie wartość informacyjną dla lekarza i pozwala na przydzielenie pacjenta do grup ryzyka (na podstawie charakterystycznych nieprawidłowości). Zaklasyfikowanie do grup ryzyka nie przekłada się jednak na proces leczenia pacjenta ze względu na fakt, że stosowane na świecie u chorych z grupy wysokiego ryzyka nowoczesne leki nie są w Polsce refundowane,
  - c) powodem dla którego – mimo finansowania badań genetycznych w ramach lecznictwa szpitalnego – nie wykonuje się powszechnie diagnostyki genetycznej u pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego są trudności w wykonaniu badania oraz kwestie finansowe wynikające z wątpliwości dotyczących zasadności wykonania badania wobec braku wpływu wyniku na ścieżkę terapeutyczną pacjenta,
  - d) w Polsce badania genetyczne u osób z podejrzeniem szpiczaka mnogiego obejmują tzw. „model oszczędnościowy”, czyli badanie w kierunku delecji 17 chromosomu. Co roku u około 30–40% chorych wykonuje się podstawowy panel badań (delecji 17 chromosomu). Badania w kierunku innych aberracji wykonywane są ewentualnie na zlecenie lekarza kierującego leczeniem.

## 9. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
<b>AHS 2015</b>	Alberta Health Services, 2015. Clinical Practice Guidelines, Multiple Myeloma. [źródło: <a href="https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf">https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe003-multi-myeloma.pdf</a> ]
<b>BC 2016</b>	British Columbia Cancer Agency, 2016. Healthcare Professionals Cancer Management Guidelines, Multiple Myeloma. [źródło: <a href="http://www.leukemiabmtprogram.com/healthcare_professionals/cancer_management_guidelines/MM.html">http://www.leukemiabmtprogram.com/healthcare_professionals/cancer_management_guidelines/MM.html</a> ]
<b>BCSH 2013</b>	Bird J et al., 2013. Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma [źródło: <a href="http://www.ukmf.org.uk/wp-content/uploads/2014/01/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_31-copy.pdf">http://www.ukmf.org.uk/wp-content/uploads/2014/01/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_31-copy.pdf</a> ]
<b>BCSH UKMF 2014</b>	Bird J et al., 2014. Guidelines for the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma.
<b>EMN 2014</b>	Engelhardt M et al., 2014. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma, <i>Haematologica</i> , vol. 99.
<b>ESMO 2017</b>	Moreau P et al., 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , vol.28.
<b>IMWG 2011</b>	Dimopoulos M et al., 2011. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3, <i>Blood</i> , vol. 117, no. 18.
<b>IMWG 2013</b>	de Larrea C et al., 2013. Plasma Cell Leukemia, Consensus Statement on Diagnostic Requirements, Response Criteria, and Treatment Recommendations by the International Myeloma Working Group (IMWG), <i>Leukemia</i> , vol. 27.
<b>LCA 2015</b>	London Cancer Alliance, 2015. LCA Haemato-Oncology Clinical Guidelines Plasma Cell Disorders. [źródło: <a href="http://rmpartners.cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/lca-chronic-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf">http://rmpartners.cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/lca-chronic-myeloid-leukaemia-clinical-guidelines-april-2015.pdf</a> ]
<b>MFMER 2013</b>	Mikhael J et al., 2015. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. [źródło: <a href="https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00077-3/fulltext">https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00077-3/fulltext</a> ]
<b>MSAG MFA 2017</b>	Quach H et al., Clinical Practice Guideline MULTIPLE MYELOMA, Myeloma Australia. [źródło: <a href="http://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2017/10/MSAG-Clinical-Practice-Guideline-Myeloma-V4-March-2017.pdf">http://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2017/10/MSAG-Clinical-Practice-Guideline-Myeloma-V4-March-2017.pdf</a> ]
<b>NCCN 2017</b>	National Comprehensive Cancer Network, 2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, <i>JNCCN</i> , vol. 15, no. 2.
<b>NHS 2017</b>	Snowdean et al., 2017. Clinical Guidelines for Plasma Cell Malignancies. [źródło: <a href="http://www.yhscn.nhs.uk/media/PDFs/cancer/Haem%20docs/SYR%20Network%20Guidelines%20for%20Myeloma.pdf">http://www.yhscn.nhs.uk/media/PDFs/cancer/Haem%20docs/SYR%20Network%20Guidelines%20for%20Myeloma.pdf</a> ]
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence, 2015. Myeloma: diagnosis and management. [źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng35">https://www.nice.org.uk/guidance/ng35</a> ]
<b>PGS 2017</b>	Dmoszyńska A I współ., 2017. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2017, <i>ACHAEM</i> , vol. 303.
<b>PTOK 2013</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2017. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w nowotworach złośliwych. [źródło: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> ]
Badania pierwotne	
<b>Dong 2012</b>	Dong H et al., 2012. Risk Stratification of Plasma Cell Neoplasm: Insights From Plasma Cell-Specific Cytoplasmic Immunoglobulin Fluorescence <i>in Situ</i> Hybridization (clg FISH) vs. Conventional FISH, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia</i> , vol. 12, no.5.
<b>Bole 2014</b>	Gole L et al., 2014. Modified clg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice, <i>Cancer Genetic</i> , vol. 207.
Pozostałe publikacje	
<b>Bal 2017</b>	Bal J i współ., 2017. <i>Genetyka Medyczna i Molekularna</i> , PWN, Warszawa 2017.

- Dmoszyńska 2015** Dmoszyńska A i współ., 2015. Szpiczak plazmocytowy i inne dyskrazje plazmocytowe, Wydawnictwo Czelej, Warszawa 2015.
- Drewa 2011** Drewa G, Ferenc T, 2011. Genetyka medyczna, podręcznik dla studentów, Edra Urban & Partner, Wrocław 2015.
- Szczekliki 2017** Gajewski P. (red.) Interna Szczekliki 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
- MayoClinic 2018** Źródło:  
[https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5b802cfd1ae6cf162dcf3ded/1535126781810/Treatment-of-Newly-Diagnosed-Myeloma15\\_FINAL+rev4\\_rev2.pdf](https://static1.squarespace.com/static/5b44f08ac258b493a25098a3/t/5b802cfd1ae6cf162dcf3ded/1535126781810/Treatment-of-Newly-Diagnosed-Myeloma15_FINAL+rev4_rev2.pdf)

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 36 Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	Search (((("In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh]) OR fish[Title/Abstract]) OR (((hybridization[Title/Abstract]) AND in situ[Title/Abstract]) AND fluorescen*[Title/Abstract]))) AND (((cig[Title/Abstract]) OR C-Ig[Title/Abstract]) OR c ig[Title/Abstract]) OR ((immunoglobulin[Title/Abstract]) AND cytoplasmic[Title/Abstract]))	106
#15	Search ((cig[Title/Abstract]) OR C-Ig[Title/Abstract]) OR c ig[Title/Abstract]) OR ((immunoglobulin[Title/Abstract]) AND cytoplasmic[Title/Abstract])	3485
#14	Search (immunoglobulin[Title/Abstract]) AND cytoplasmic[Title/Abstract]	2876
#13	Search immunoglobulin[Title/Abstract]	122356
#12	Search cytoplasmic[Title/Abstract]	151959
#11	Search c ig[Title/Abstract]	37
#10	Search C-Ig[Title/Abstract]	37
#9	Search cig[Title/Abstract]	668
#8	Search (("In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh]) OR fish[Title/Abstract]) OR (((hybridization[Title/Abstract]) AND in situ[Title/Abstract]) AND fluorescen*[Title/Abstract])	181701
#7	Search ((hybridization[Title/Abstract]) AND in situ[Title/Abstract]) AND fluorescen*[Title/Abstract]	33643
#6	Search hybridization[Title/Abstract]	171751
#5	Search in situ[Title/Abstract]	253236
#4	Search fluorescen*[Title/Abstract]	427838
#3	Search fish[Title/Abstract]	150755
#2	Search "In Situ Hybridization, Fluorescence"[Mesh]	41720

Tabela 37 Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2018)

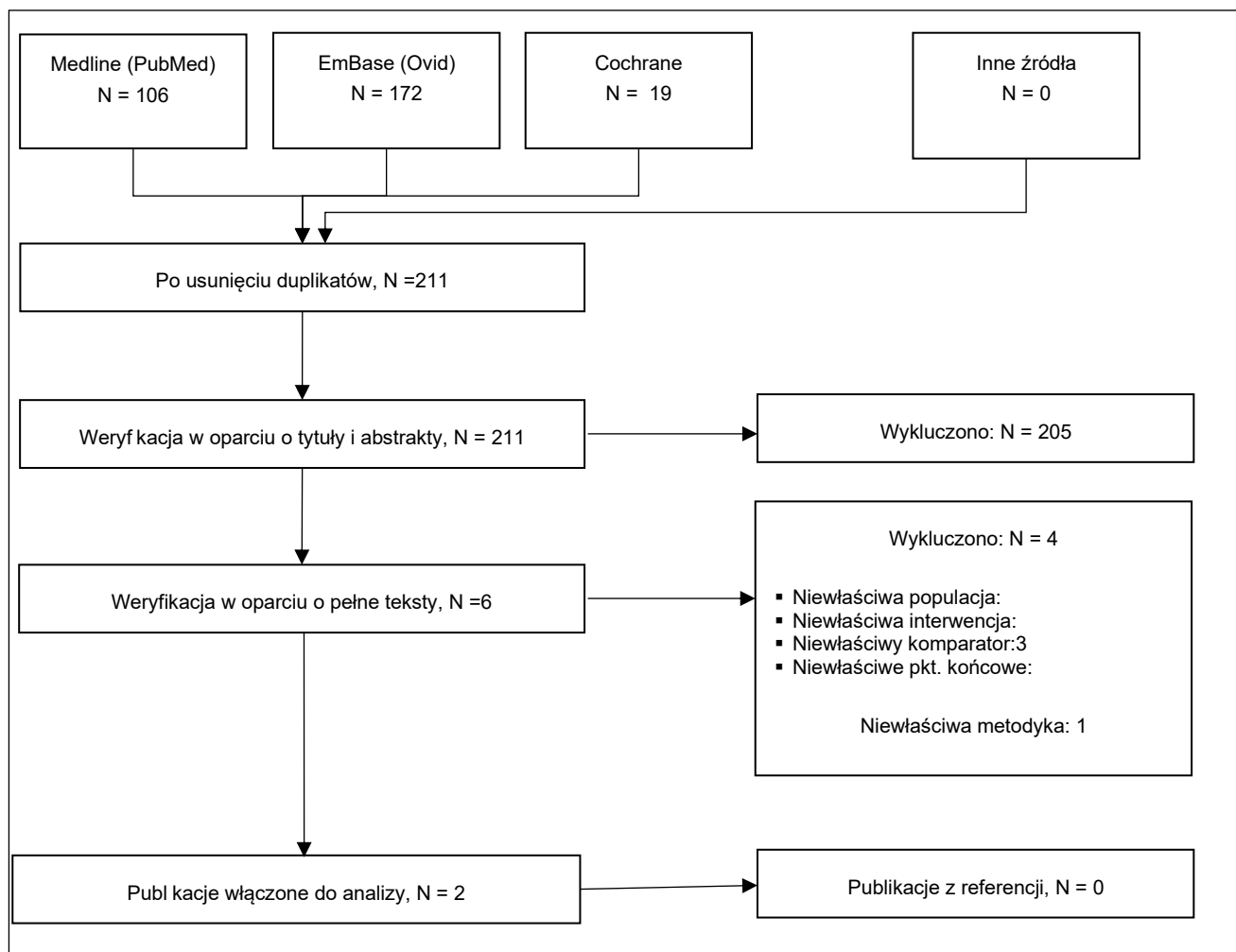
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp fluorescence in situ hybridization	63089
2	fish.ab,kw,ti.	184839
3	"fluorescen*" .ab,kw,ti.	492942
4	in situ.ab,kw,ti.	285812
5	hybridization.ab,kw,ti.	190333
6	3 and 4 and 5	41804
7	1 or 2 or 6	223161
8	cig.ab,kw,ti.	962
9	c ig.ab,kw,ti.	46
10	C-Ig.ab,kw,ti.	46
11	cytoplasmic.ab,kw,ti.	171898
12	immunoglobulin.ab,kw,ti.	148580
13	11 and 12	3378

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	8 or 9 or 10 or 13	4253
15	7 and 14	172

Tabela 38 Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2018)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [In Situ Hybridization, Fluorescence] explode all trees	218
2	(fish):ti,ab,kw	4319
3	(fluorescen*):ti,ab,kw	3975
4	(in situ):ti,ab,kw	4674
5	(hybridization):ti,ab,kw	1352
6	#3 and #4 and #5	667
7	#1 or #2 or #6	4689
8	(cytoplasmic):ti,ab,kw	730
9	(immunoglobulin):ti,ab,kw	11807
10	#8 and #9	39
11	(cig):ti,ab,kw	58
12	(c ig):ti,ab,kw	1283
13	(C-Ig):ti,ab,kw	18
14	#10 or #11 or #12 or #13	1378
15	#7 and #14	19

## 10.2. Diagram selekcji badań



## 10.3. Publikacje wykluczone

Tabela 39 Publikacje wykluczone

Publikacja	Powód wykluczenia	Komentarz
Chang 2015	C	Niewłaściwy komparator
Nemec 2015	C	Niewłaściwy komparator
Gmidene 2012	C	Niewłaściwy komparator
Yang 2011	S	Publikacja w języku chińskim