



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS):

- badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu),
 - badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing)
- w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych

Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Nr: WS.430.4.2018

Data ukończenia: 05.02.2020 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: n.d.

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|--------------------------------------|--|
| AAN | American Academy of Neurology |
| aCGH | Metoda porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (ang. Array Comparative Genomic Hybridization) |
| ACMG | American College of Medical Genetics and Genomics |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHA | American Heart Association |
| AOS | ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| ASHG | American Society of Human Genetics |
| C-Ig-FISH | ang. Cytoplasmic Immunoglobulin FISH |
| CES | sekwencjonowanie eksomu klinicznego (ang. clinical exome sequencing) |
| CMD | Wrodzona dystrofia mięśniowa (ang. Congenital muscular dystrophy) |
| CMA | Analiza mikromacierzy chromosomalnych (ang. Chromosomal Microarray Analysis) |
| DD | Opóźnienie rozwojowe (ang. Developmental disability) |
| DNA | Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid) |
| DQ | Iloraz rozwoju (ang. development quotient) |
| EBM | Medycyna oparta na dowodach (ang. Evidence based medicine) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicine Agency) |
| ES | Sekwencjonowanie eksomu (ang. exome sequencing) |
| ESHG | Europejskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (ang. European Society of Human Genetics) |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) |
| FISH | Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. fluorescent in situ hybridization) |
| HGMD | Human Gene Mutation Database |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. Health technology assesment) |
| ID | Niepełnosprawność intelektualna (ang. Intellectual disability) |
| IQ | Iloraz inteligencji (ang. intelligence quotient) |
| KIDL | Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| KPZ | Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 ustawy o świadczeniach) |
| MLPA | amplifikacja sond zależna od ligacji (ang. Multiplex ligation-dependent probe amplification) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NASGH | North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition |
| NGS | sekwencjonowanie następnej generacji (ang. next generation sequencing) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NI | Niepełnosprawność intelektualna |
| NIK | Najwyższa Izba Kontroli |
| OMIM | Online Mendelian Inheritance in Man |
| PCR | Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction) |
| Rozporządzenie MZ ws. raportu | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie sposobu i procedury przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2014 r. poz. 1849) |

| | |
|-------------------------------|--|
| SNP | polimorfizm pojedynczych nukleotydów (ang. single nucleotide polymorphism) |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.) |
| TGS | sekwencjonowanie panelu celowanego (ang. targeted gene sequencing) |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o świadczeniach | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373) |
| WES | sekwencjonowanie całoeksomowe (ang. whole exome sequencing) |
| WGA | Analiza całogenomowa (ang. Whole genome analysis) |
| WGS | sekwencjonowanie całogenomowe (ang. whole genome sequencing) |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 |

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 7 |
| 2. Streszczenie raportu | 8 |
| 3. Przedmiot i historia zlecenia | 21 |
| 4. Problem decyzyjny | 23 |
| 4.1. Problem zdrowotny..... | 23 |
| 4.2. Opis technologii medycznej | 24 |
| 4.2.1. Informacje ogólne | 24 |
| 4.2.1. Opis technologii sekwencjonowania | 25 |
| 4.2.2. Przegląd dostępnych rozwiązań technologicznych sekwenatorów NGS | 25 |
| 4.2.3. Opis wnioskowanych świadczeń opieki zdrowotnej | 26 |
| 4.2.4. Wskazania, których dotyczy zlecenie | 28 |
| 4.2.5. Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego | 28 |
| 4.2.5.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 28 |
| 4.2.5.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia | 29 |
| 4.2.5.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli | 30 |
| 4.2.6. Opinie ekspertów klinicznych – badanie całoeksomowe | 30 |
| 4.2.6.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 31 |
| 4.2.6.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia | 31 |
| 4.2.6.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli | 32 |
| 4.2.7. Ograniczenia w odniesieniu do KPZ przedstawiono w tabeli poniżej z wyszczególnieniem uwag do poszczególnych badań..... | 33 |
| 4.3. Alternatywne technologie medyczne..... | 33 |
| 4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 33 |
| 4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego | 40 |
| 4.3.3. Opinie ekspertów klinicznych – badanie całoeksomowe | 44 |
| 4.3.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych | 47 |
| 5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 49 |
| 5.1. Opis metodyki..... | 49 |
| 5.2. Opis badań włączonych do przeglądu | 50 |
| 5.3. Wyniki – badanie eksomu klinicznego (panel kliniczny) | 50 |
| 5.3.1. Badania pierwotne | 50 |
| 5.4. Wyniki – badanie całoeksomowe (WES) | 51 |
| 5.4.1. Przeglądy systematyczne | 51 |
| 5.4.2. Badania pierwotne | 53 |
| 5.5. Podsumowanie | 57 |
| 5.5.1. Badanie eksomu klinicznego | 57 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5.5.2. | Badanie całoeksomowe | 57 |
| 5.5.3. | Ograniczenia | 59 |
| 5.6. | Analiza bezpieczeństwa | 59 |
| 5.6.1. | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 59 |
| 6. | Analiza ekonomiczna | 62 |
| 7. | Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia | 66 |
| 7.1. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 66 |
| 7.2. | Opinia Prezesa NFZ | 69 |
| 7.3. | Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT | 70 |
| 7.3.1. | Metodyka oszacowania | 70 |
| 7.3.1.1. | Liczba pacjentów | 70 |
| 7.3.1.2. | Koszt diagnostyki | 71 |
| 7.3.1.3. | Horyzont czasowy | 71 |
| 7.3.2. | Wyniki | 72 |
| 7.3.2.1. | Koszty przedstawione w Kartach Problemu Zdrowotnego | 72 |
| 7.3.2.2. | Oszacowanie skutku finansowego dla szacowanej populacji | 72 |
| 7.3.2.3. | Podsumowanie | 73 |
| 7.3.3. | Ograniczenia | 74 |
| 7.3.4. | Informacje uzupełniające | 74 |
| 7.3.4.1. | Koszt w perspektywie następnych lat – na przykładzie danych literaturowych | 74 |
| 7.3.4.2. | Wpływ finansowania przedmiotowych świadczeń na kształt diagnostyki genetycznej w Polsce | 74 |
| 8. | Ocena proponowanego sposobu finansowania | 75 |
| 9. | Przegląd rozwiązań międzynarodowych | 77 |
| 10. | Opinie ekspertów | 82 |
| 10.1. | Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego | 82 |
| 10.2. | Opinie ekspertów klinicznych – badanie całoeksomowe | 84 |
| 11. | Piśmiennictwo | 86 |
| 12. | Załączniki | 90 |
| 12.1. | Strategie wyszukiwania publikacji | 90 |
| 12.2. | Przeszukane źródła wytycznych praktyki klinicznej | 91 |
| 12.3. | Diagram selekcji badań | 92 |
| 12.4. | Charakterystyka publikacji włączonych do analizy | 93 |
| 12.5. | Publikacje wykluczone | 117 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

30.01.2018 r., IK.1089073.2017/DS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- **Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych, oraz**
- **Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.**

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. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n 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

Cel

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności kwalifikacji dwóch świadczeń:

- Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych, oraz
- Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych

opartych na technologii sekwencjonowania następnej generacji (dalej: NGS), jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.

Tło organizacyjno-prawne

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 Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) zlecenie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie zakwalifikowania 12 świadczeń opieki zdrowotnej obejmujących zastosowanie kliniczne różnych badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena dwóch świadczeń przedstawionych powyżej dotyczących diagnostyki genetycznej z użyciem sekwencjonowania następnej generacji w aspekcie ich kwalifikacji jako świadczeń gwarantowanych.

Problem decyzyjny

Uregulowania prawno-organizacyjne badań genetycznych w Polsce

W Polsce, pomimo dynamicznego rozwoju genetyki medycznej, nie ma odpowiednich przepisów regulujących kompleksowo obszar genetyki, w tym zasad przeprowadzania testów – badań genetycznych, wykonywania poradnictwa genetycznego, przechowywania materiału genetycznego oraz bezpieczeństwa danych genetycznych. Obowiązujące regulacje prawne dotyczące obszaru genetyki, czy pośrednio mające w tej dziedzinie zastosowanie, w bardzo ograniczonym zakresie odnoszą się bezpośrednio do badań genetycznych, dodatkowo rozsięte są po wielu aktach prawnych (o zawodzie lekarza i lekarza denty, o publicznej służbie krwi, o diagnostyce laboratoryjnej, o prawach pacjenta, o ochronie zdrowia psychicznego, o pobieraniu tkanek i przeszczepianiu komórek itp.). Przepisy tam zawarte często pozostają we wzajemnej sprzeczności, używają różnorodnej i całkowicie niekonsekwentnej semantycznie terminologii, w większości są całkowicie przestarzałe i nie tworzą żadnego spójnego prawnego systemu normatywnego.

Obowiązujące przepisy prawne nie określają grupy podmiotów, które mogą oferować i wykonywać badania genetyczne. W obecnym stanie prawnym badania genetyczne wykonywane są przez laboratoria genetyczne, w tym funkcjonujące w zakładach opieki zdrowotnej, niepublicznych zakładach opieki zdrowotnej oraz podmioty prywatne oferujące/wykonyjące badania poza systemem ochrony zdrowia. Podmioty prywatne mogą oferować dowolne testy genetyczne, w dowolnym zakresie i dotyczące dowolnie wybranych chorób genetycznych, bez konieczności posiadania państwowego certyfikatu czy też poddawania się kontroli.

Problem zdrowotny

Choroby genetyczne, inaczej choroby dziedziczne, to choroby, których wyłączną lub główną przyczyną są mutacje genów lub aberracje chromosomowe. Są one przekazywane potomstwu wraz z gametami rodziców bądź też powstają podczas wczesnych podziałów zygoty. Mutacja genowa jest zmianą sekwencji nukleotydów w obrębie genu na inną od sekwencji nukleotydów genu wyjściowego.

Możliwość skutecznego leczenia jest ograniczona do stosunkowo nielicznej grupy chorób genetycznych. Współczesna medycyna może łagodzić skutki chorób genetycznych (szczególnie w przypadkach wcześniej zdiagnozowanych) i zmniejszać szansę ich wystąpienia dzięki doradztwu genetycznemu dla przyszłych rodziców (nosicieli alleli genów odpowiedzialnych za choroby genetyczne).

Metoda sekwencjonowania następnej generacji

Seqwencjonowanie DNA polega na odczytaniu kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA, co pozwala na zrozumienie struktury poszczególnych genów, konkretnych chromosomów, a nawet całego genomu. Metody sekwencjonowania następnej generacji, w skrócie określane jako NGS (ang. next generation sequencing) umożliwiły znaczne zwiększenie prędkości odczytu sekwencji nukleotydowych.

Przebieg sekwencjonowania nowej generacji podzielić można na kilka etapów. Pierwszym z nich jest izolacja i stworzenie biblioteki DNA, kolejnym amplifikacja matrycy, masowe równoległe sekwencjonowanie, a następnie obróbka uzyskanych danych przy użyciu narzędzi bioinformatycznych. Otrzymane dane poddawane są rygorystycznej analizie jakościowej a następnie obróbce bioinformatycznej, umożliwiającej finalnie detekcję wariantów obecnych w badanym materiale. Ostatnim krokiem jest adnotacja wariantów opisem ich biologicznej funkcjonalności, dostarczająca informacji na temat każdej zidentyfikowanej zmiany. Na podstawie adnotacji można ocenić, czy analizowana zmiana leży w obrębie genu, a także czy i jak wpływa na zmianę białka. Ostatecznie w wyniku sekwencjonowania wykrywane są warianty odróżniające badaną próbkę od genomu referencyjnego, które poddane następnie analizie eksperckiej pozwalają na określenie genetycznego podłoża choroby.

Populacja docelowa określona w zleceniu

Według informacji zawartych w załączonych do zlecenia Kartach Problemu Zdrowotnego (KPZ) diagnostyka z zastosowaniem badania całoeksomowego oraz eksomu klinicznego w technologii NGS jest przeznaczona dla pacjentów z chorobami o podłożu genetycznym, których obraz kliniczny nie odpowiada żadnemu ze znanych i zdefiniowanych zespołów genetycznych (dla których istnieje diagnostyka ukierunkowana), w tym choroby metaboliczne, kardiologiczne, neurodegeneracyjne, wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie ciała. Druga istotna grupa to pacjenci, u których pomimo postawienia wstępnego rozpoznania nie było możliwe jego potwierdzenie metodami, takimi jak analizą kariotypu czy celowane sekwencjonowanie wybranych genów lub paneli genów. Kolejna grupa to pacjenci, u których potwierdzenie rozpoznania testem celowanym nie jest możliwe ze względu na jego niedostępności lub wysoką cenę.

W poszczególnych KPZ wskazano, że w przypadku:

1. *Badania eksomu klinicznego (CES):*

do badania CES kwalifikowaliby się pacjenci, u których brak jest jednoznacznie określonej swoistej zmiany genetycznej oraz zdefiniowanego standardu postępowania diagnostycznego dla badanej jednostki chorobowej, koszty prowadzonej ukierunkowanej diagnostyki przekroczyłyby koszty wykonanie badania eksomu klinicznego lub uprzednio stosowana diagnostyka nie wykazała zmiany sprawczej;

2. *Badanie całoeksomowe (WES):*

do badania WES kwalifikowaliby się pacjenci, u których brak jest możliwości wykonania badania genu bądź grupy genów, których defekt jest podejrzewany, przy pomocy dostępnych obecnie metod (w tym badania CES). Jednocześnie, pacjent powinien się kwalifikować do badania w przypadku, gdy koszt wykonania WES byłby niższy niż koszt badania eksomu klinicznego. Ostatnim kryterium kwalifikacji jest brak możliwości postawienia diagnozy po uprzedniej diagnostyce (w tym analiza aCGH oraz CES).

Opis badań genetycznych zawartych w KPZ

Analizie poddawane są dwa świadczenia przedstawione w KPZ, w których stosuje się tę samą metodę diagnostyczną (tj. NGS), a różniące się przede wszystkim zakresem (wielkością) poddanej sekwencjonowaniu części genomu, tj.:

1. *Badanie eksomu klinicznego (CES):*

Badanie eksomu klinicznego, opisanego w KPZ jako „panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu”, tj. badanie genów, których powiązanie z fenotypem choroby jest znane. Przy pomocy sekwenatora ustalana jest kolejność zasad w badanych łańcuchach DNA. Informacje o powiązaniach genów z fenotypem choroby dostępne są w m.in. następujących bazach danych: Human Gene Mutation Database, Online Mendelian Inheritance in Man oraz GeneTests.

2. Badanie całoeksomowe (WES):

Zmodyfikowany wariant sekwencjonowania następnej generacji, a mianowicie sekwencjonowanie całoeksomowe, oznaczane skrótem WES (ang. Whole Exome Sequencing), które polega na sekwencjonowaniu tylko sekwencji kodujących (tj. eksonów). Pozwala to na przeprowadzenie analizy przy poznaniu struktury fragmentów genomu (eksony), których sekwencja jest istotna z klinicznego punktu widzenia. WES pozwala na analizę 20 000 genów jądrowych i całego genomu mitochondrialnego. Badanie WES nie ogranicza się do genów powiązanych fenotypowo z jednostkami chorobowymi, natomiast dotyczy wszystkich sekwencji kodujących.

Dla obu wnioskowanych świadczeń wymagania wobec personelu (cyt. „Zespół doświadczonych diagnostów laboratoryjnych pracujących pod kierunkiem specjalisty z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”) oraz wymaganego sprzętu (aparat do elektroforezy, system dokumentacji żeli agarozowych, termocykler, wirówki, wytrząsarka do płytek PCR, koncentrator próżniowy, spektrofotometr do oceny ilości i czystości DNA, bioanalyzer, sekwenator NGS, serwer/klastro obliczeniowy) są tożsame.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przekazanych opinii eksperci z dziedziny genetyki klinicznej wskazują, iż sekwencjonowanie metodą Sangera, które potencjalnie mogłoby stanowić komparator (dotyczy obu świadczeń), jest metodą sekwencjonowania o bardzo ograniczonych możliwościach, w porównaniu do metody sekwencjonowania następnej generacji. Metoda Sangera pozwala na sekwencjonowanie jedynie niewielkich fragmentów DNA. We wnioskowanych świadczeniach, metoda ta ma zastosowanie jako test referencyjny, służący weryfikacji wariantów zidentyfikowanych przy pomocy sekwencjonowania całoeksomowego lub eksomu klinicznego.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej, cyt.: „obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całoeksomowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogenicznej), chorych reprezentujących schorzenia ultraradkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością loci i alleliczną. Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowane pojedynczych genów metodą Sangera”.

Badanie metodą Sangera, umożliwia jednorazowo wykonanie sekwencjonowania około 1 000 par zasad, natomiast wielkość genomu wynosi około 3 000 000 000 par zasad. Wykonanie sekwencjonowania całoeksomowego przy pomocy NGS, umożliwia poznanie całej sekwencji kodującej, tzn. ok. 30 000 000 par zasad, co przy wykorzystaniu metody Sangera, wymagałoby wykonania ok. 30 000 badań.

Inne niż sekwencjonowanie metody diagnostyki genetycznej (np. aCGH, MLPA, FISH, kariotypowanie) nie stanowią komparatora wobec metody NGS, natomiast są narzędziami komplementarnymi w procesie diagnostyki genetycznej.

W związku z powyższym, stwierdzono brak komparatora zarówno dla badania całoeksomowego, jak i panelu klinicznego.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa¹

1. Badanie eksomu klinicznego (CES)

Odnaleziono dziesięć prospektywnych niekomparatywnych badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności diagnostycznej² zastosowania badania eksomu klinicznego w diagnostyce molekularnej choroby. Poniżej przedstawiono wyniki (wartości względne oraz bezwzględne) w zakresie skuteczności diagnostycznej uzyskane w poszczególnych badaniach wraz ze wskazaniem populacji docelowej:

1. Fattahi 2016 – pacjenci z podejrzeniem dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych – 33/45 (73,3%);

¹ Pełne dane bibliograficzne publikacji włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dostępne są w rozdziale „Piśmiennictwo” do niniejszego raportu.

² Skuteczność diagnostyczna została zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których wybrana procedura diagnostyczna dostarcza informacji potrzebnych do ustalenia ostatecznej diagnozy molekularnej, wyrażona w wartościach bezwzględnych oraz jako wartość procentowa.

2. Yavarna 2015 – pacjenci z podejrzeniem zaburzeń mendlowskich – 89/149 (60%);
3. Peng 2019 – padaczka lekooporna – 26/58 (44,8%);
4. Ganapathy 2019 – podejrzenie chorób neurologicznych – 405/1012 (40%);
5. Yamamoto 2019 – pacjenci z opóźnieniem rozwojowym (DD), niepełnosprawnością intelektualną (ID), ilorazem intelektualnym (IQ) lub ilorazem rozwoju (DQ) mniejszym niż 70 lub pacjenci z spektrum zaburzeń autystycznych – 39/133 (29,3%);
6. Cherot 2018 – zaburzenia neurorozwojowe – 56/216 (25,9%);
7. Ji 2019 – Fenotyp wskazujący na podłoże genetyczne choroby – 30/73 (41%);
8. Pajusalu 2017 – Podejrzenie choroby genetycznej – 132/501 (26,3%);
9. Lee 2014 – pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej – 213/814 (26%);
10. Gaut 2017 – Mikroangiopatie zakrzepowe – 18/73 (25%).

Dodatkowo w badaniu Yavarna 2015 u pacjentów z podejrzeniem zaburzeń mendlowskich wykazano istotne statystycznie ($p \leq 0,0001$) skrócenie odysei diagnostycznej po zastosowaniu CES z 27 do 5 miesięcy u badanych pacjentów w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. Zastosowanie badania CES również pozwoliło na znamienne statystycznie ($p < 0,05$) redukcję liczby hospitalizacji średnio z 0,58 (SD=1,14) do 0,10 (SD=0,26), zdarzeń w półrocznym interwale czasowym.

2. Badanie całoeksomowe (WES)

W ramach wyszukiwania w zakresie badania całoeksomowego odnaleziono i włączono do analizy łącznie 28 publikacji: jeden przegląd niesystematyczny z metaanalizą (Fernandez 2019), dwa przeglądy systematyczne (Yska 2019 oraz Shakiba 2018) oraz 25 badań pierwotnych (informacje dot. badań przedstawiono w rozdziale *Analiza skuteczności i bezpieczeństwa*).

W odnalezionym i włączonym do analizy przeglądzie systematycznym Yska 2019 uwzględniono badania dotyczące zastosowania WES, celowanych paneli genów lub połączenia obu zakresów sekwencjonowania. W analizie uwzględniono wyniki dla diagnostyki z zastosowaniem WES lub łączonej. Populację docelową stanowili pacjenci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności.

W czterech włączonych do przeglądu badaniach (Stray-Pedersen 2017, Maffucci 2016, Mukda 2017, Adolhassani 2018) badano skuteczność diagnostyczną zastosowania samego WES, która w powyższych badaniach wynosiła odpowiednio: 40% (110/278), 30% (15/50), 50% (12/25) i 79% (189/243).

W dwóch badaniach (Gallo 2016 i Abolhassani 2019) badano skuteczność diagnostyczną przy pomocy WES i/lub celowanych paneli genów, osiągając przy tym odpowiednio wyniki 16% (7/45) i 68% (86/126).

W przeglądzie niesystematycznym z metaanalizą (Fernandez 2019) uwzględniono badania dotyczące WES, mikromacierzy chromosomowej (CMA) oraz panelu genów padaczkowych (EP). W analizie uwzględniono wyniki dla diagnostyki z zastosowaniem WES. Populację docelową stanowili pacjenci z epilepsją o nieznannej etiologii.

Do metaanalizy włączono sześć badań obserwacyjnych (Veeramah 2013, Michaud 2014, Dymment 2015, Retterer 2015, Helbig 2016, Berg 2017), w których badano skuteczność diagnostyczną samego WES. Zastosowano model efektów losowych, a iloraz szans (OR) wynosił 0,45 (95%CI [0,33; 0,57]; $I^2=85\%$). Łącznie w metaanalizie uwzględniono 1 204 pacjentów.

W kolejnym włączonym do analizy przeglądzie systematycznym, Shakiba 2018, populacją badaną byli pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i neurogenetycznymi. W przeglądzie uwzględnionych zostało 9 badań obserwacyjnych (Tarailo-Garovac 2016, Al-Shamasi 2016, Zhu 2015, Yang 2014, Soden 2014, Lee 2014, Yang 2013, Salazar 2012, DeLigt 2012), w których zastosowanie WES osiągnęło skuteczność diagnostyczną na poziomie odpowiednio: 68% (n=28), 50,5% (n=43), 24,4% (n=29), 25,9% (n=455), 45% (n=45), 28% (n=83), 25% (n=62), 33,9% (n=40) i 16% (n=16). Według autorów przeglądu, tak szeroki zakres skuteczności diagnostycznej uzyskano prawdopodobnie ze względu na różnice w elementach oraz etapach badań WES w każdej publikacji, a także liczbę uczestników i charakter ich problemów klinicznych. Z drugiej strony, skuteczność diagnostyczna rośnie z czasem (według daty publikacji badań), prawdopodobnie z powodu postępów dokonanych w wielu elementach eksperymentu badania WES, a także ulepszeń w analizie i interpretacji danych.

Poniżej przedstawiono wyniki (wartości bezwzględne oraz względne) w zakresie skuteczności diagnostycznej po zastosowaniu badania całokosmowego uzyskane w poszczególnych badaniach wraz ze wskazaniem diagnozowanej choroby lub stanu klinicznego:

1. Iwama 2019 – Syndrom Retta – 47/77 (61%),
2. Cordoba 2018 – podejrzenie choroby neurogenetycznej – 16/40 (40%),
3. Evers 2017 – zaburzenia neurorozwojowe – 25/72 (35%),
4. Vissers 2017 – objawy neurologiczne z podejrzeniem genetycznego podłoża choroby – 44/150 (29,3%),
5. Demos 2019 – epilepsja – 59/180(33%),
6. Papuc 2018 – encefalopatia połączona z epilepsją – 20/63 (32%),
7. Peng 2019 – epilepsja lekooporna – 13/74 (17,3%),
8. Perucca 2017 – epilepsja ogniskowa – 5/40 (12,5%),
9. Tskang 2018 – epilepsja noworodkowa/niemowlęca/dziecięca (12%),
10. Du 2018 – autyzm – 7/80 (8,8%),
11. Tammimies 2015 – autyzm – 8/95 (8,4%),
12. Schormair 2017 – choroba Parkinsona – 4/80 (5%),
13. Tan 2017 – podejrzenie chorób monogenowych – 23/44 (52%),
14. Neveling 2013 (badanie z komparatorem) (badanych WES – 186; badanych Sanger – 3293) –
 - o głuchota (WES 44%, Sanger 10%),
 - o ślepotą (WES 52%, Sanger 25%),
 - o zaburzenia ruchowe (WES 20%, Sanger 5%),
 - o zaburzenia mitochondrialne (WES 16%, Sanger 11%)
 - o rak jelita grubego (WES 3%, Sanger 0%).
15. Theunissen 2018 – podejrzenie choroby mitochondrialnej – 28/57 (49%),
16. Mak 2018 – podejrzenie choroby genetycznej – 43/104 (41%),
17. Trujillano 2016 – podejrzenie chorób mendlowskich – 307/1000 (30,7%),
18. Retter 2015 – podejrzenie choroby genetycznej – 876/3040 (28,8%),
19. Lazardis 2016 – pacjenci w odysei diagnostycznej – 15/51 (29%),
20. Rao 2019 – choroby nerek – 369/1001 (36,2%),
21. Lata 2017 – przewlekłe choroby nerek – 22/92 (24%),
22. Wang 2018 – odziedziczone dystrofie siatkówki – 30/91 (33%),
23. Walsh 2017 – neuropatie obwodowe (początkowa analiza – 11/50 [22%], rozszerzona reanaliza danych – 7/36 [20%]),
24. Charbit Henrion 2018 – wcześniej występujące zapalenie jelit – 10/51 (20%),
25. Hauer 2018 – niski wzrost/opóźnienie wzrostu – 33/200 (20%),
26. Deligt 2012 – IQ ≤50 – 16/100 (16%).

W badaniu Tan 2017 dodatkowo stwierdzono, iż zastosowanie diagnostyki WES miało wpływ na leczenie u 6 pacjentów. W badaniu Evers 2017 zastosowanie diagnostyki WES miało wpływ na leczenie u 8 pacjentów. W badaniu Perucca 2017 wykazano wpływ na leczenie u 1 jedno pacjenta.

U zdiagnozowanych w badaniu Tan 2017 pacjentów z podejrzeniem chorób monogenowych średni czas trwania odysei diagnostycznej wynosił 6 lat (u każdego pacjenta wykonano wcześniej średnio 19 testów oraz przeprowadzono 4 konsultacje genetyczne oraz 4 inne). W badaniu Cordoba 2018 również raportowano średni czas odysei diagnostycznej, który u badanych pacjentów z podejrzeniem choroby neurogenetycznej wynosił 11 lat.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii NGS. Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania wyrobów medycznych (URPL i FDA). Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa wykorzystania sekwenatorów NGS, poza notatką bezpieczeństwa z dnia 18 kwietnia 2018 r. nr FSN0258 firmy Illumina dotyczącą niewłaściwego wzoru oznakowania ośmiu sekwenatorów z linii MiSeqDx. Jednakże zdecydowana większość sekwenatorów nie ma statusu wyrobu medycznego, w związku z czym brak jest formalnego obowiązku publikowania informacji dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W niniejszym opracowaniu odstępiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na:

- niespecyficzne kryteria włączenia, co może skutkować szeroką populacją potencjalnie kwalifikującą się do wnioskowanych świadczeń;
- rozbieżności w wynikach analizy klinicznej w zależności od grupy pacjentów poddanej badaniu (skuteczność diagnostyczna w zakresie od 5 do 60%);
- obecność na rynku wielu sekwenatorów NGS, dla których mogą wystąpić różnice w zakresie skuteczności diagnostycznej, a także kosztów przeprowadzenia analizy;
- obecności na rynku wielu komercyjnych paneli, obejmujących różny zakres genów, co również ma przełożenie na koszty oraz skuteczność diagnostyczną (ograniczenie dotyczy świadczenia obejmującego sekwencjonowanie eksomu klinicznego).

W ramach wyszukiwania systematycznego w analizie klinicznej odnaleziono dodatkowo pięć publikacji przedstawiających wyniki analizy efektywności kosztowej w zakresie wykorzystania badania całoeksomowego:

1. Populacja pacjentów z chorobami nerwowomięśniowymi – WES vs. biopsja mięśniowa z oceną białek – zastosowanie WES przynosi dodatkową oszczędność na poziomie 26 618 PLN za dodatkową diagnozę (Schofield 2017 w przeglądzie systematycznym Philips 2018),
2. Populacja pacjentów pediatrycznych z chorobami monogenowymi – porównanie trzech ścieżek diagnostycznych (Stark 2017 w przeglądzie systematycznym Philips 2018):
 - WES po zastosowaniu uprzedniej wyczerpującej diagnostyki (dodatkowy koszt w wysokości 16 505 PLN za diagnozę),
 - WES w zastępstwie części diagnostyki (dodatkowy koszt w wysokości 5 335 PLN za diagnozę),
 - WES w zastępstwie większości diagnostyki (oszczędność w wysokości 4 440 PLN za diagnozę),
 - najbardziej efektywna kosztowo okazało się zastosowanie WES w zastępstwie większości diagnostyki, generując oszczędność na poziomie 4 440 PLN za dodatkową diagnozę.
3. Populacja pacjentów z podejrzeniem chorób monogenowych – WES vs. standardowa ścieżka diagnostyczna – określano efektywność w dwóch punktach czasowych: zastosowanie WES na pierwszej wizycie w ramach opieki wysokospecjalistycznej (uzyskano oszczędność na poziomie 17 838 PLN za dodatkową diagnozę) oraz zastosowanie WES na pierwszej konsultacji genetycznej (uzyskano oszczędność na poziomie 10 800 PLN za dodatkową diagnozę) – (Tan 2017 w przeglądzie systematycznym Philips 2018).
4. Populacja pacjentów z epilepsją o nieznannej etiologii, u których rozważana jest diagnostyka genetyczna – porównanie efektywności kosztowej zastosowania mikromacierzy chromosomowej (69 761 PLN za diagnozę) vs. panelu epilepsji z testami delecji/duplikacji (61 806 PLN za diagnozę) vs. WES (58 499 PLN za diagnozę) (Fernandez 2019 – metaanaliza badań).
5. Populacja pacjentów z epileptyczną encefalopatią – analiza polegająca na porównaniu trio-sekwencjonowania (sekwencjonowanie probanda wraz z rodzicami) z standardowymi testami. Po uwzględnieniu wyższej skuteczności diagnostycznej (50% dla trio-sekwencjonowania vs. 6,3% dla standardowych testów), stwierdzono, iż średni koszt za diagnozę dla standardowych testów wynosił 493 659 PLN w porównaniu do 49 756 PLN dla ścieżki z wykorzystaniem trio-sekwencjonowania.
6. Populacja pacjentów z wrodzonymi dystrofiami mięśniowymi oraz pacjenci z miopatią nemalinową – oceniano efektywność zastosowania tradycyjnych technik diagnostycznych w porównaniu do technik

opartych o NGS. W badaniu WES wykazano koszt na jednego pacjenta wynoszący około 20 174 PLN, co stanowi około 1/3 kosztu tradycyjnej ścieżki postępowania (Schofield 2017).

7. Populacja pacjentów z neuropatiami obwodowymi – określano efektywność kosztową zastosowania WES. Średni koszt diagnozy przy zastosowaniu WES wynosił około 41 808 PLN. Autorzy wskazują, iż w przypadku wykonania WES we wcześniejszym punkcie odysei diagnostycznej, średni koszt diagnozy wyniósłby 32 381 PLN, co przekłada się na oszczędność na poziomie 22,5% (Walsh 2017).

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że we wszystkich odnalezionych analizach zastosowanie WES, mimo wyższej ceny wykonania pojedynczego badania, wykazało niższy koszt w przeliczeniu na pojedynczą diagnozę.

Badania dotyczące umiejscowienia WES w ścieżce diagnostycznej również świadczą na korzyść wykorzystania tej metody na jak najwcześniejszym etapie diagnostyki ze względu na znaczne obniżenie kosztów badań genetycznych ponoszonych na jednego pacjenta.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych opisujących efektywność kosztową badania eksomu klinicznego.

Rozwiązania międzynarodowe

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych przeprowadzono wyszukanie informacji dotyczących technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych w następujących krajach: Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry (kraje o zbliżonym PKB do Polski). Dodatkowo zdecydowano się na rozszerzenie wyszukiwania o inne wybrane kraje: Anglia, Australia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Stany Zjednoczone oraz Szwajcaria.

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje, z których wynika, że badania z wykorzystaniem technologii NGS finansowane są w 8 państwach (Australii, Stanach Zjednoczonych, Szwajcarii, Anglii, Chorwacji, Estonii, na Litwie oraz Portugalii). Dla pozostałych krajów nie odnaleziono informacji przemawiających za finansowaniem lub przeciw. Najważniejsze informacje, wynikające z analizy rozwiązań w ww. krajach przedstawiono poniżej, w podziale na poszczególne państwa:

- Australia – poparcie przez Medical Services Advisory Committee (niezależny komitet doradczy powołany przez Ministra Zdrowia w Australii) uzupełnienia wykazu świadczeń gwarantowanych o badania genetyczne za pomocą NGS w ściśle określonej populacji,
- Stany Zjednoczone – badania genetyczne z użyciem metody NGS obejmujące pacjentów onkologicznych znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych National Coverage Determination, w ramach programów Medicare oraz Medicaid,
- Szwajcaria – wysokoprzepustowe sekwencjonowanie z ukierunkowaną bioinformatyczną oceną jest objęte ubezpieczeniem w określonej populacji (dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika, rodzinną polipowatością gruczolakowatą, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, siatkówczakiem)
- Anglia – badania genetyczne z wykorzystaniem metody NGS są finansowane przez NHS w szerokim zakresie wskazań, przy wykorzystaniu zarówno paneli genów, jak i sekwencjonowania całego eksomu lub genomu,
- Chorwacja – w specjalistycznej opiece zdrowotnej sekwencjonowanie bez określenia metody jest przewidziane dla pojedynczych genów w określonych jednostkach chorobowych,
- Estonia – EHIF przyjmuje na siebie obowiązek zapłaty za „Sekwencjonowanie i interpretacja pojedynczego eksomu ludzkiego” przy sekwencjonowaniu eksomów pacjenta i obojga rodziców w celu zdiagnozowania chorób i zespołów o niejasnej etiologii u noworodków i dzieci,
- Litwia – badanie za pomocą NGS znajduje się w wykazie finansowanych badań genetycznych,
- Portugalia – odnaleziono informację dotyczącą wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania „Analiza sekwencjonowania w dużej skali”, znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej.

Aktualne finansowanie wnioskowanych badań ze środków publicznych

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)) – w części M załącznika nr 2 do rozporządzenia:

M. Badania genetyczne:

| Lp. | Kod klasyfikacji badań | Nazwa świadczenia gwarantowanego |
|-----|------------------------|---|
| 913 | brak kodu | Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów |
| 914 | brak kodu | Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH – hybrydyzacja <i>in situ</i> z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH), |
| 915 | brak kodu | Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji. |
| 916 | brak kodu | Badania biochemiczne lub enzymatyczne |

Badanie całoeksomowe i badanie eksomu klinicznego przy wykorzystaniu sekwencjonowania następnej generacji, nie jest wyszczególnione w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia, przy czym realizacja tych metod formalnie możliwa jest w ramach metod wskazanych w pozycji 915 – Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, **sekwencjonowanie i inne**) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji.

Powyższe badania genetyczne, ujęte w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia, finansowane są ze środków publicznych w ramach produktów rozliczeniowych: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań metodami biologii molekularnej” oraz „diagnostyka cukrzycy monogenowej” na podstawie zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [Zarządzenie Prezesa NFZ nr 45/2019/DSOZ]

| Lp. | Kod zakresu | Nazwa zakresu | Kod produktu | Nazwa produktu | Wartość punktowa produktu rozliczeniowego * |
|-----|----------------|--------------------|-----------------|---|---|
| 12 | 11.1210.053.02 | Badania genetyczne | 5.10.00.0000041 | Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych | 517 |
| 13 | | | 5.10.00.0000043 | Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych | 1 034 |
| 14 | | | 5.10.00.0000047 | Diagnostyka cukrzycy monogenowej – badania genetyczne | 2 154 |

1 pkt = 1 PLN

* wartość obejmuje zryczałtowany koszt wszystkich metod objętych poszczególnym produktem rozliczeniowym

Wymieniony powyżej produkt rozliczeniowy o kodzie: 5.10.00.0000043 „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, odnosi się do wszystkich metod diagnostycznych wymienionych w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia (rodzaj zastosowanej metody nie podlega raportowaniu do NFZ), tym samym nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod diagnostycznych.

W związku z powyższym w chwili obecnej nie ma produktu rozliczeniowego przewidzianego do odrębnego rozliczania badania całoeksomowego lub badania eksomu klinicznego przy wykorzystaniu sekwencjonowania następnej generacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Założenia

Wielkość populacji. W ramach wykonanego oszacowania AOTMiT w zakresie wpływu finansowania wnioskowanych świadczeń na budżet płatnika publicznego rozważono następujące trzy scenariusze populacyjne.

Koszty. W oszacowaniach przyjęto następujące koszty na podstawie informacji zawartych w KPZ, potwierdzonych opiniami ekspertów:

1. *Badanie eksomu klinicznego* – koszt całkowity: 3 510 PLN,
2. *Badanie całoeksomowe* – koszt całkowity: 5 200 PLN.

Horyzont czasowy. 1 rok dla obu badań

Z uwagi na brak empirycznych danych umożliwiających oszacowanie rzeczywistego przyrostu populacji kwalifikowanej do świadczenia, a co za tym idzie szacowanych kosztów realizacji świadczenia, analiza została przedstawiona w perspektywie jednego roku dla obu badań.

Wyniki

1. Oszacowanie przedstawione w KPZ:

a) *Badanie eksomu klinicznego:*

W Karcie Problemu Zdrowotnego dotyczącej badania eksomu klinicznego (CES), szacowany roczny koszt wykonania badania wynosiłby 13 408 200,00 zł przy populacji docelowej 3 820 pacjentów.

b) *Badanie całoeksomowe:*

W Karcie Problemu Zdrowotnego dotyczącej badania całoeksomowego (WES), szacowany całkowity koszt wykonania badania u wszystkich, potencjalnie kwalifikujących się pacjentów (3 800 000, tj. 10% populacji Polski) wynosiłby 19 760 000 000 zł.

2. Oszacowanie własne AOTMiT:

W ramach oszacowania wpływu finansowania obydwu przedmiotowych świadczeń na budżet płatnika publicznego rozważono następujące trzy scenariusze populacyjne, w perspektywie jednego roku, których wyniki przedstawiono poniżej:

- a) **Scenariusz minimalny – populacja docelowa: 2 000 – 4 000 osób** (na podstawie danych populacyjnych szacowanych przez ekspertów co do obecnego wyjściowego zapotrzebowania na badania CES lub WES)

Tabela 2. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza minimalnego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 2 000 – 4 000 osób | 3 510 PLN | 7 020 000 – 14 040 000 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | |

- b) **Scenariusz pośredni – populacja docelowa: 14 099 osób** (na podstawie danych NFZ z realizacji wykonania świadczenia: „Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” w latach 2016–2018. Z uwagi na brak raportowania do NFZ wykonania konkretnej metody, przyjęto 50% ze średniej liczby pacjentów (ok. 28,2 tys.), u których rozliczono ww. świadczenie):

Tabela 3. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza pośredniego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 14 099 osób | 3 510 PLN | 49 487 490 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | |

- c) **Scenariusz maksymalny – populacja: 34 608 osób** (na podstawie oszacowań eksperta – obliczona w oparciu o maksymalny odsetek występowania wad genetycznych u żywo urodzonych dzieci w skali roku):

Tabela 4. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza maksymalnego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 34 608 osób | 3 510 PLN | 121 474 080 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | 179 961 600 PLN |

Podsumowując powyższe scenariusze, należy podkreślić, iż w przypadku kwalifikacji obu świadczeń (badania eksomu klinicznego (CES) oraz badania całoeksomowego (WES)), zakładana łączna liczebność populacji prawdopodobnie pozostawałaby stała, z uwagi na możliwość stosowania zamiennie badania WES, jak i CES w niektórych przypadkach.

W przypadku kwalifikacji obu badań jednocześnie, roczny koszt powinien zawierać się w przedziale pomiędzy oszacowanymi wynikami: minimalnymi – dla badania eksomu klinicznego, a maksymalnymi – badania całoeksomowego, tj. od 7 020 000 zł do 179 961 600 zł, w zależności od liczebności populacji docelowej i wykorzystania poszczególnych świadczeń.

3. Podsumowanie

W porównaniu z przedstawionymi w Kartach Problemu Zdrowotnego oszacowaniami kosztów w przypadku świadczenia obejmującego badanie eksomu klinicznego (CES) na poziomie 13 480 200 PLN, oszacowanie własne Agencji jest na zbliżonym poziomie w ramach górnej granicy minimalnego wariantu oszacowania, tj. 14 040 000 PLN. Wynika to z bardzo zbliżonego szacunku liczebności populacji docelowej. Zdaniem analityków Agencji jest to oszacowanie wiarygodne.

W przypadku oszacowania kosztów badania całoeksomowego (WES), wartość ww. kosztu wskazana w KPZ wynosi 19 760 000 000 PLN. Wartość ta wynika z przyjętych w KPZ założeń, że badaniu WES będzie podlegać ok. 3,8 mln osób przy jednostkowej wycenie świadczenia na poziomie 5 200 PLN. W opinii analityków liczebność wnioskowanej populacji wydaje się być znacznie zawyżona, a wartość podana w KPZ wynika z mało wiarygodnych źródeł bibliograficznych (Boczkowski 1990). Oszacowania przedstawione w KPZ nie odnoszą się do wartości rocznego kosztu realizacji świadczenia, co stwarza wątpliwości do możliwości technicznych wykonania WES w tak dużej liczebnie populacji. W odniesieniu do oszacowania całkowitego kosztu wykonania badania WES, w KPZ nie wskazano horyzontu czasowego dla ww. populacji. Zatem przyjęcie wskazanego kosztu w wysokości ok. 19,8 mld PLN jako rocznego kosztu realizacji świadczenia wydaje się niezasadne.

Na podstawie danych literaturowych wskazujących na przyrostowy charakter wykorzystania NGS na świecie, wydaje się być zasadnym stwierdzenie, iż początkowy koszt dla płatnika publicznego będzie prawdopodobnie bliższy wyliczonej wartości minimalnej, czyli ok. 7,2 mln PLN, po czym będzie on prawdopodobnie rosł z roku na rok, aż do osiągnięcia wyliczonej wartości maksymalnej, czyli ok. 180 mln PLN, jednakże dynamika tego wzrostu jest trudna do przewidzenia.

Dynamika wzrostu wykorzystania badań WES i CES w diagnostyce genetycznej może być modulowana przez wiele czynników, takich jak np.: liczebność populacji docelowej, ostateczne kryteria kwalifikacji do badań, dostępność wykwalifikowanego personelu, stopień wykorzystania potencjału nowej technologii, dostępność sekwenatorów NGS czy kwalifikacja innych proponowanych świadczeń obejmujących badania genetycznych. Brak szczegółowych informacji w ww. zakresie w konsekwencji utrudnia oszacowane potencjalnego rocznego wzrostu wykonania i kosztów realizacji świadczeń.

Informacje dodatkowe

Wpływ finansowania przedmiotowych świadczeń na kształt diagnostyki genetycznej w Polsce

Dane literaturowe wskazują jednak, że wysoka skuteczność diagnostyczna badań z użyciem technologii NGS, przekłada się na znaczne skrócenie czasu od wystąpienia objawów, do postawienia diagnozy u osób dotkniętych chorobą genetyczną (Yavarna 2015, Lazardis 2016). Tym samym generuje to oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, poprzez skrócenie czasu tzw. odysei diagnostycznej, w czasie której pacjenci ci odbywają wiele wizyt lekarskich i zlecane jest im wiele różnych testów diagnostycznych. Powyższy fakt został również wskazany w otrzymanych opiniach eksperckich.

Potencjalne zasoby osobowe

Dodatkowo na całkowite koszty realizacji obu świadczeń oraz liczbę wykonywanych badań może mieć wpływ dostępności specjalistów niezbędnych do wykonania przedmiotowych świadczeń w ramach diagnostyki genetycznej, tj.:

- lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej (129 wykonujących zawód według Centralnego Rejestru Lekarzy RP – stan na dzień 31.12.2019 r.),
- diagnostów laboratoryjnych specjalistów w laboratoryjnej genetyki klinicznej (180 zarejestrowanych w KIDL – stan na dzień 3.02.2020 r.), oraz
- specjalistów od analizy bioinformatycznej danych (z uwagi na nieuregulowany charakter zawodu, brak danych w zakresie ich liczby).

Raport Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r. dotyczący badań genetycznych w Polsce

Zgodnie z ustaleniami Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., zawartymi w raporcie „Bezpieczeństwo badań genetycznych”³ o nr ewidencyjnym P/17/102/LWA z uwagi na brak kompleksowych regulacji oraz brakiem nadzoru nad obszarem genetyki, istnieje wysokie ryzyko pomyłek oraz błędnej interpretacji wyników, a także niewystarczającej ochrony danych genetycznych osób badanych. Raport ten równocześnie informuje, że sekwencjonowanie NGS generuje bardzo dużą ilość danych na temat predyspozycji genetycznych danej osoby – są to dane wrażliwe, których niewłaściwe wykorzystanie może spowodować duże szkody dla osoby badanej.

W momencie opracowywania niniejszego raportu Agencji w resorcie zdrowia trwały pracę nad projektem ustawy o badaniach genetycznych i biobankowaniu. Ustawa ta ureguluje kluczowe kwestie dotyczące wykonywania badań genetycznych, takie jak:

- zdefiniowanie najważniejszych pojęć,
- określenie zakresu badań genetycznych (przesiewowe, zdrowotne, naukowe),
- określenie zasad prowadzenia działalności gospodarczej polegającej na pobieraniu i przechowywaniu materiału genetycznego oraz wykonywaniu badań genetycznych,
- określenie podmiotu uprawnionego do weryfikacji warunków niezbędnych do podjęcia działalności w zakresie badań genetycznych, a także jej nadzoru,
- opisanie praw osoby, od której pochodzi materiał genetyczny, a w szczególności prawa do kompleksowej informacji dotyczącej wykonania badań oraz zasad przechowywania i utylizacji pobranego materiału, a także konieczności wyrażenia skutecznej prawnie zgody na takie działania,
- opisanie zasad dostępu do wyników badań genetycznych oraz poradnictwa genetycznego.

Opinie eksperckie

Otrzymano łącznie pięć opinii od ekspertów klinicznych, których podsumowanie przedstawiono poniżej, w podziale na wnioskowane badania.

1. Badanie eksomu klinicznego

Wszyscy eksperci wskazali, iż świadczenie obejmujące badanie eksomu klinicznego powinno być finansowane ze środków publicznych, wskazując m.in., iż powinno być elementem rutynowej diagnostyki genetycznej. Do innych procedur diagnostycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu należy jedynie wskazane przez ekspertów sekwencjonowanie metodą Sangera, jednakże podkreślili oni, iż jest to metoda żmudna, pracochłonna i kosztochłonna umożliwiająca jedynie analizę małych fragmentów cząsteczki, przez co może być wykorzystywana jedynie do potwierdzenia wariantów znalezionych w sekwencjonowaniu NGS. Eksperti wskazali, iż badanie eksomu klinicznego jest metodą rekomendowaną w większości wytycznych postępowania klinicznego. Wskazano również, iż do rekomendowanych metod należy również sekwencjonowanie całoeksomowe. Eksperti wskazali, iż badanie eksomu klinicznego prawdopodobnie zastąpi diagnostykę przy wykorzystaniu metody

³ <https://bip.nik.gov.pl/kontrola/P/17/102/LWA/> data dostępu: 23.01.2020 r.

Sangera, jednakże będzie ona nadal wykorzystywana aby potwierdzić odnalezione warianty. Wskazano dodatkowo, iż badania oparte o technologię NGS są standardem za granicą.

2. Badanie całoeksomowe

Trzech ekspertów wskazało, iż badanie całoeksomowe powinno być finansowane ze środków publicznych, jeden ekspert wskazał, że nie powinno być objęte finansowaniem, natomiast jeden ekspert wskazał, iż należy zweryfikować poprawność wnioskowanych wskazań oraz szacowanej populacji docelowej. Do innych procedur diagnostycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu można zaliczyć sekwencjonowanie Sangera, jednakże z uwagi na ograniczenia metody, może być wykorzystywana jedynie do potwierdzenia wariantów. Do części wskazań eksperci wskazali, iż zasadne może być wykorzystanie badania aCGH (dotyczy podejrzenia zespołów chromosomowych). Jako metody diagnostyczne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego opinii ekspertów były rozbieżne, z jednej strony wskazano na brak przyjętych wytycznych w Polsce, z drugiej strony wskazane zostały technologie: aCGH, macierze SNP, badanie eksomu klinicznego oraz sekwencjonowanie Sangera. Eksperti wskazali, iż brak jest procedury/metody diagnostycznej, która mogłaby być zastąpiona przez badanie całoeksomowe. Wskazano dodatkowo, iż badania oparte o technologię NGS są standardem za granicą.

Ograniczenia

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z treści poszczególnych Kart Problemu Zdrowotnego, jak również metodyki oszacowań własnych Agencji.

1. Ograniczenia w odniesieniu do KPZ przedstawiono w tabeli poniżej z wyszczególnieniem uwag do poszczególnych badań.

Tabela 5. Zestawienie uwag AOTMiT odnoszących się do treści Kart Problemu Zdrowotnego dotyczących przedmiotowych badań genetycznych w zakresie części klinicznej oraz finansowej.

| Uwagi AOTMiT do części: | Oceniane badania genetyczne: | |
|-------------------------|--|---|
| | Badanie eksomu klinicznego (panelu > 4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych | Badanie całoeksomowe (WES; Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS; Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych |
| klinicznej | <ul style="list-style-type: none"> W opisie technologii alternatywnych błąd w nazewnictwie WES/WGS (w KPZ dot. badania całoeksomowego, wskazano jako złoty standard badanie WGS, natomiast w KPZ dotyczącym badania eksomu klinicznego (panelu >4500 genów) dokładnie ta sama treść odnosi się do innej technologii – WES); Brak określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji (wykluczenia) do badania i populacji; Wskazania pokrywające się w większej części ze wskazaniami z KPZ dla badania całoeksomowego z zastosowaniem NGS; Brak wskazania, w jakich sytuacjach powinno wykonywać się badanie całoeksomowe, a kiedy badanie eksomu klinicznego (panelu >4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu). | <ul style="list-style-type: none"> Brak szczegółowo zdefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia populacji docelowej (wymieniono możliwości badania w ramach diagnostyki genetycznej); Nie sprecyzowano populacji docelowej (diagnostyka prenatalna, diagnostyka dzieci i / lub wyłącznie dorosłych). |
| finansowej | <ul style="list-style-type: none"> Nieprecyzyjne oszacowanie kosztów badania w analizie skutków finansowych (oszacowanie minimalnej populacji badanej obejmuje odsetek urodzeń z aberracjami chromosomowymi). W oszacowaniu nie podano źródeł informacji nt. kosztów; Brak źródeł informacji nt. kosztów przedstawionych w analizie wpływu na budżet. | <ul style="list-style-type: none"> Nieprecyzyjne oszacowanie kosztów badania w analizie skutków finansowych (oszacowanie dot. populacji bazuje na danych dot. częstości występowania wad genetycznych dla całej populacji z 1990 r.); Brak źródeł informacji dotyczących kosztów przedstawionych w analizie wpływu na budżet. |

2. Ograniczenia zidentyfikowane podczas prowadzonych analiz przez AOTMiT, w odniesieniu do:

- *Analizy klinicznej:*
 - Z uwagi na brak odnalezienia informacji dotyczących (w oparciu o literaturę, wytyczne oraz opinie ekspertów) technologii referencyjnych dla sekwencjonowania następnej generacji brak jest punktów końcowych określających wiarygodność diagnostyczną (np. czułość, swoistość, PPV, NPV). W oparciu o ww. źródła zdecydowano na oparciu analizy o skuteczność diagnostyczną oraz inne odnalezione punkty końcowe (w tym skrócenie czasu odysei diagnostycznej);
 - Zdecydowana większość odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej są to badania bez grupy kontrolnej co ogranicza możliwości wnioskowania. Brak odnalezienia badań porównawczych jest spójny z uwagami części ekspertów dotyczących braku technologii alternatywnych do badań opartych o NGS.
- *Analizy wpływu na budżet płatnika publicznego:*
 - Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego jest brak możliwości oszacowania dokładnej populacji docelowej, która kwalifikowałaby się do wnioskowanych świadczeń. Wynika to z aktualnego sposobu rozliczania badań genetycznych, bez wskazania zastosowanej technologii, a także z szerokiego zakresu rozpoznań pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do badania.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny

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 (AOS):

- 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 przedurodzzeniowej;
- 11) Analiza 40 lub więcej amplikonów lub więcej niż 9kb sekwencji kodującej badanego genu lub analiza kilku genów lub zastosowanie mikromacierzy (metylacyjne, ekspresyjne, chip-on-chip);
- 12) Prosta diagnostyka niezwiązana z określoną jednostką chorobową (np. badania bliźniąt, analiza sprzężeń, analiza STR – krótkie powtórzenia tandemowe, VNTR – zmienna liczba powtórzeń tandemowych).

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczeń

W niniejszej analizie ocenie poddawane są dwa świadczenia:

- „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych”, oraz
- Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych

jako świadczenia gwarantowane z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w których stosuje się tę samą metodę (tj. NGS), w oparciu o identyczne zaplecze sprzętowe i zbliżoną procedurę diagnostyczną. Różniące dotyczą przede wszystkim liczby analizowanych genów. Ze względu na wykorzystanie tożsamej technologii medycznej, powyższe świadczenia oceniono w ramach jednego raportu.

Historia korespondencji

Pismem znak: WS.430.4.2018.BT z dn. 29.05.2018 r. wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o wyrażenie opinii w sprawie przedmiotowego zlecenia MZ. Dnia 06.06.2018 r. otrzymano odpowiedź (pismo znak: DSOZ.401.1161.2018).

O ocenę zasadności finansowania ww. wnioskowanych świadczeń ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

- prof. dr hab. n. med. Andrzej Kochański – Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej (opinię otrzymano dnia 14.01.2020),

[REDACTED]

- [REDACTED] (opinię otrzymano dnia 24.04.2018 r.);

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED] (opinię otrzymano dnia 12.11.2019 r.);

- [REDACTED] (opinię otrzymano dnia 10.12.2019 r.);

[REDACTED]

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano łącznie odpowiedzi od 5 ekspertów.

Dodatkowo przeprowadzono dwa spotkania studyjne w ośrodkach, które posiadają praktyczne doświadczenie w stosowaniu NGS jako metody diagnostycznej:

- Spotkanie z [REDACTED] (w miejscu) (spotkanie przeprowadzono w dniu: 24.09.2019),
- Spotkanie z pracownikami [REDACTED] w składzie: [REDACTED] (spotkanie przeprowadzono w dniu: 9.10.2019 r.).

Celem obu powyższych spotkań było zasięgnięcie opinii praktyków odnośnie klinicznego zastosowania NGS, technicznych aspektów wykonania sekwencjonowania i analizy danych, a także aktualnego zapotrzebowania na tego typu badania.

Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373).

Źródło: zlecenie MZ, znak: IK.1089073.2017/DS z dn. 30.01.2018 r.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Choroby genetyczne, inaczej choroby dziedziczne, to choroby, których wyłączną lub główną przyczyną są mutacje genów lub aberracje chromosomowe. Są one przekazywane potomstwu wraz z gametami rodziców bądź też powstają podczas wczesnych podziałów zygoty. Możliwość skutecznego leczenia jest ograniczona do stosunkowo nielicznej grupy chorób genetycznych. Współczesna medycyna może łagodzić skutki chorób genetycznych (szczególnie w przypadkach wcześniej zdiagnozowanych) i zmniejszać szansę ich wystąpienia dzięki doradztwu genetycznemu dla przyszłych rodziców (nosicieli alleli genów odpowiedzialnych za choroby genetyczne).

[PWN 2019]

Diagnostyka z zastosowaniem badania całoeksomowego oraz eksomu klinicznego w technologii NGS jest przeznaczona dla pacjentów z chorobami o podłożu genetycznym, których obraz kliniczny nie odpowiada żadnemu ze znanych i zdefiniowanych zespołów genetycznych (dla których istnieje diagnostyka ukierunkowana), w tym choroby metaboliczne, kardiologiczne, neurodegeneracyjne, wady wrodzone współistniejące z cechami dysmorfii w budowie ciała. Drugą istotną grupą to pacjenci, u których pomimo postawienia wstępnego rozpoznania nie było możliwe jego potwierdzenie metodami, takimi jak analiza kariotypu czy celowane sekwencjonowanie wybranych genów lub paneli genów. Kolejną grupą to pacjenci, u których potwierdzenie rozpoznania testem celowanym nie jest możliwe ze względu na jego niedostępności lub wysoką cenę.

[KPZ]

Etiologia i patogeneza

Mutacja genu jest zmianą sekwencji nukleotydów w obrębie genu na inną od sekwencji nukleotydów genu wyjściowego. Najprostszym przykładem mutacji genowej jest mutacja punktowa, czyli obejmująca jedną parę nukleotydów. Wiele mutacji powoduje zmiany sekwencji nukleotydowej, które nie mają żadnego wpływu na funkcjonowanie genomu. Niektóre mutacje, zwłaszcza delecje polegające na usunięciu nukleotydu z sekwencji, powodują powstanie białek ze zmienioną sekwencją aminokwasów. Choroby monogenowe człowieka są skutkiem mutacji genowych. Aberracje chromosomowe to mutacje polegające na zmianie liczby lub struktury chromosomów. Aberracje chromosomowe mogą być dziedziczne lub powstawać *de novo*. Większość aberracji chromosomowych o charakterze niezrównoważonym wiąże się z licznymi nieprawidłowościami w rozwoju somatycznym i umysłowym. Inne zmiany struktury chromosomu mogą nie powodować skutków fenotypowych.

[Drewa 2011]

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

Czynniki genetyczne odpowiadają także za istotną część przewlekłych chorób osób dorosłych, w szczególności chorób neurologicznych, chorób narządów zmysłów (wzrok, słuch), kardiomiopatii (częstość samej kardiomiopatii przerostowej to ~1:500 w populacji ogólnej), tętniaków aorty piersiowej i chorób metabolicznych lub sypichrzeziowych związanych z deficytami enzymatycznymi.

Podczas gdy liczbowe i strukturalne aberracje chromosomowe odpowiadają za istotną część predyspozycji genetycznej do ww. chorób (np. stanowią one ~25% wśród przyczyn umieralności noworodków i niemowląt, 4–34,1% przyczyn NI, w tym w 25% NI w stopniu znacznym) większość przypadków jest spowodowana mutacjami punktowymi lub mutacjami o typie małej delecji/insercji.

[KPZ]

Epidemiologia

W okresie od poczęcia do śmierci zmienia częstość występowania poszczególnych grup chorób genetycznych i zmieniają się ich skutki. Najczęściej występują w okresie życia wewnątrzmacicznego, zwłaszcza w okresie zarodkowym, ale w ogromnej większości przypadków prowadzą do samoistnego obumarcia zarodka. W dzieciństwie występują nie tylko choroby spowodowane aberracjami chromosomowymi i ciężkie choroby jednogenowe ujawniające się w chwili urodzenia, ale także choroby genetyczne, które nie manifestują się zaraz po urodzeniu, ale później – w pierwszych miesiącach i latach życia. W populacji osób dorosłych częstość występowania aberracji chromosomowych nadal się zmniejsza, natomiast rośnie częstość występowania innych chorób rzadkich uwarunkowanych jednogenowo, ponieważ w niektórych z nich do zachorowania dochodzi dopiero w wieku dorosłym lub objawy kliniczne są w dzieciństwie na tyle słabo wyrażone, że nie dochodzi do rozpoznania. W piśmiennictwie spotyka się znaczne rozbieżności w częstości występowania poszczególnych chorób genetycznych, dotyczy to zwłaszcza chorób rzadkich.

[Bał 2017]

Według danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (2014) częstość występowania wad wrodzonych u żywo urodzonych noworodków wynosi 2,22%, czyli 22,2/1 000 urodzeń. Rzeczywista częstość wad wrodzonych jest znacznie wyższa, co wynika z faktu, że ponad 50% płodów dotkniętych mnogimi wadami ulega samoistnemu poronieniu w I lub w II trymestrze ciąży. Niepełnosprawność intelektualna (NI), występuje u około 2–3% ogólnej populacji i stanowi jeden z trudniejszych problemów diagnostycznych w codziennej praktyce genetyka klinicznego. Wiadomo obecnie, że wśród przypadków NI o znanej etiologii, około 60% jest uwarunkowanych genetycznie.

[KPZ]

Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł danych pozwalających określić epidemiologię na podstawie opisanej w KPZ populacji docelowej.

Rokowanie

Udział czynników genetycznych w procesach chorobowych u człowieka jest zróżnicowany. Czas wystąpienia objawów choroby, jej intensywność oraz przebieg często zależą od czynników genetycznych i środowiskowych.

Zmiany w sekwencji genu/genów występujące w komórkach rozrodczych są przekazywane z pokolenia na pokolenie, co w istotny sposób wpływa na określenie wielkości ryzyka genetycznego dla krewnych lub potomstwa osoby chorej. Identyfikacja pacjentów i rodzin ryzyka genetycznego ukierunkowuje postępowanie medyczne, pozwala na ustalenie optymalnego postępowania profilaktycznego i leczniczego dla pacjenta.

[KPZ]

4.2. Opis technologii medycznej

4.2.1. Informacje ogólne

Sekwencjonowanie DNA polega na odczytaniu kolejności par nukleotydowych w cząsteczce DNA, co pozwala na zrozumienie struktury poszczególnych genów, konkretnych chromosomów, a nawet całego genomu. W ostatnich latach dokonał się na tym polu duży postęp technologiczny, który pozwolił na znaczne zwiększenie prędkości odczytu sekwencji nukleotydowych. Umożliwiły to tzw. metody sekwencjonowania następnej generacji, w skrócie określane jako NGS (ang. next generation sequencing). Obecnie na rynku istnieje kilka komercyjnie dostępnych platform do sekwencjonowania. Choć metody sekwencjonowania nowej generacji wykazują wiele cech wspólnych, to kolejne etapy sekwencjonowania różnią się w zależności od wybranej platformy.

Sekwencjonowanie jest najbardziej czułą techniką wykrywania zmian w materiale genetycznym, umożliwiającą jednocześnie ich pełną charakterystykę. Polega na określaniu struktury DNA z dokładnością do pojedynczego nukleotydu. Sprawia to, że sekwencjonowanie jest użytecznym narzędziem diagnozowania chorób genetycznych. Poza sekwencjonowaniem niewiele jest technik, które pozwalają na zidentyfikowanie zmian w materiale

genetycznym z dokładnością do pojedynczego nukleotydu. Ustalenie sekwencji genomu jest punktem wyjścia do identyfikacji mutacji odpowiedzialnych za powstawanie chorób.

[Lewandowska-Ronnegren 2017]

4.2.1. Opis technologii sekwencjonowania

Sekwencjonowanie DNA stało się możliwe w roku 1977 wraz z pojawieniem się dwóch nowych metod: sekwencjonowania metodą Sangera oraz metodą Maxama Gilberta (technologie pierwszej generacji). Metoda Maxama-Gilberta obecnie jest rzadko stosowana, natomiast metoda Sangera jest nadal powszechnie używana. Obecnie odczyt sekwencji w metodzie Sangera został zautomatyzowany dzięki wykorzystaniu znakowanych fluorescencyjnie trifosforanów dideoksynukleotydów i pozwala na odczyt odcinka DNA składającego się z 300–1 000 par zasad. Metoda ta pozwala na odczyt sekwencji z bardzo dużą dokładnością, ograniczeniem jest jednak stosunkowo niewielka ilość danych, jakie tego typu podejście do sekwencjonowania oferuje, mając na uwadze, że genom człowieka składa się z około 3 mld par zasad.

Potrzeba opracowania rozwiązania umożliwiającego dostarczenie informacji o sekwencji całego genomu zaowocowała opracowaniem rozwiązań technologicznych określanych jako sekwencjonowanie następnej generacji. Dzięki miniaturyzacji i automatyzacji stworzono wysoko przepustowe sekwenatory umożliwiające jednoczesne sekwencjonowanie nawet miliona fragmentów DNA. Pierwsza tego typu platforma pojawiła się na rynku w 2005 r.

[Morganti 2019]

Przebieg sekwencjonowania nowej generacji podzielić można na kilka etapów. Pierwszym z nich jest izolacja i stworzenie biblioteki DNA, kolejnym amplifikacja matrycy, masowe równoległe sekwencjonowanie, a następnie obróbka uzyskanych danych przy użyciu narzędzi bioinformatycznych. Nowoczesne urządzenia wykorzystujące techniki sekwencjonowania nowej generacji dostarczają olbrzymią liczbę danych, przekraczającą o kilka rzędów wielkości wyniki uzyskiwane starszymi metodami. Odczytywane sekwencje są jednak bezwartościowe bez odpowiednich narzędzi informatycznych do ich analizy. Olbrzymia liczba generowanych w coraz szybszym tempie danych wymaga zaangażowania potężnych komputerów i udoskonalonych programów. Obecnie etapem ograniczającym uzyskiwanie znaczących informacji staje się nie samo sekwencjonowanie genomów, lecz ich analiza.

[Kotowska 2010]

Za pomocą sekwencjonowania NGS można wykonać sekwencjonowanie całego genomu (ang. WGS – Whole Genome Sequencing) lub ograniczyć sekwencjonowanie do wyselekcjonowanych fragmentów genomu, np. tylko sekwencji kodujących (sekwencjonowanie całoeksomowe, ang. WES – Whole Exome Sequencing), tylko sekwencji kodującej genów powiązanych ze znanymi jednostkami chorobowymi (sekwencjonowanie tzw. eksomu klinicznego, ang. CES – Clinical Exome Sequencing) lub sekwencji kodujących tylko wybranych genów, powiązanych z określoną jednostką chorobową (sekwencjonowanie panelu celowanego, ang. TGS – Targeted Gene Sequencing).

[KPZ]

4.2.2. Przegląd dostępnych rozwiązań technologicznych sekwenatorów NGS

W celu odnalezienia dostępnych na rynku polskim oraz ogólnoswiatowym, dostępnych sekwenatorów następnej generacji, dokonano wyszukiwania niesystematycznego (w ogólnodostępnych przeglądarkach internetowych, m.in. www.google.com) w celu odnalezienia opracowań pierwotnych i wtórnych opisujących dostępne urządzenia.

W poniższej tabeli, przedstawiono zestawienie platform, wraz z dostępnymi sekwenatorami służącymi do sekwencjonowania następnej generacji, z krótkim opisem charakteryzującym daną platformę.

Tabela 6. Zestawienie i opis dostępnych sekwenatorów NGS.

| Nazwa platformy | Modele sekwenatorów | Opis technologii |
|------------------------|---|---|
| 454 | GS FLX GS FLX+ GS Junior+ | Najstarsza technologia sekwencjonowania następnej generacji oparta na tzw. pirosekwencjonowaniu. Pierwszy sekwenator NGS oparty na tej technologii zadebiutował na rynku w roku 2005. Platforma 454 została wyparta z rynku przez konkurencyjne, bardziej wydajne platformy. W roku 2016 producent zaprzestał wsparcia tej platformy. |
| Illumina | NovaSeq 6000 S4 NovaSeq 6000 S3 NovaSeq 5000/6000 S2 NovaSeq 5000/6000 S1 NextSeq 500 High-Output HiSeq X HiSeq 3000/4000 NextSeq 500 Mid-Output HiSeq High-Output v4 HiSeq High-Output v3 HiSeq Rapid run v4 HiSeq Rapid Run HiScanSQ GAIIx MiSeq v3 MiniSeq High-Output MiSeq v2 MiniSeq Mid-Output MiSeq v2 Micro MiSeq v2 Nano NextSeq 550Dx MiSeqDx | Najpowszechniej używana technologia sekwencjonowania następnej generacji oparta na tzw. sekwencjonowaniu przez syntezę. Obecnie jest to technologia pozwalająca na szybkie, dokładne i tanie sekwencjonowanie zarówno małych jak i dużych genomów. W obrębie platformy Illumina dostępnych jest wiele modeli sekwenatorów NGS które różnią się parametrami takimi jak: szybkość pracy, liczby próbek, które mogą być analizowane jednocześnie, dedykowanym zastosowaniom. |
| Ion Torrent | Proton I PGM 318 PGM 316 PGM 314 | Technologia ta bazuje na sekwencjonowaniu przez syntezę z detekcją protonów na układzie scalonym. Zastosowanie takiego systemu detekcji pozwala na szybkie wykonania sekwencjonowania. Platforma Ion Torrent najlepiej sprawdza się w sekwencjonowaniu małych genomów lub fragmentów większych genomów, jednak jest to metoda wszechstronna i nadaje się również do innych zastosowań. |
| SOLiD | 5500xl W 5500 W 5500 5500xl | Technologia bazująca na sekwencjonowaniu przez ligację. Platforma ta oferuje dużą dokładność sekwencjonowania, jednak sekwencjonowanie przebiega wolno, a zacytywane fragmenty DNA (ang. reads) są bardzo krótkie, co utrudnia analizę uzyskanych danych. |
| BGISEQ | BGISEQ-500 BGISEQ-50 | Nowa technologia sekwencjonowania następnej generacji opracowana w Chinach, oparta na technologii nanokulek DNA (ang. DNA Nanoballs) oraz tzw. kombinatorycznej syntezy (ang. combinatorial Probe-Anchor Synthesis). |
| PacBio | PacBio Sequel PacBio RS II (P6) | System tzw. trzeciej generacji. Technologia ta mocno różni się od pozostałych platform i bazuje na tzw. sekwencjonowaniu pojedynczej molekuly w czasie rzeczywistym (ang. Single-molecule real-time sequencing). Technologia ta choć uważana za perspektywiczną i rozwijana, wciąż ma charakter eksperymentalny. |
| Oxford Nanopore | MinION GridION | System tzw. trzeciej generacji oparty na nanoporach wykorzystujący sekwencjonowanie pojedynczej molekuly w czasie rzeczywistym. |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Morganti 2019 oraz genohub.com [data dostępu: 7.10.2019 r.]

4.2.3. Opis wnioskowanych świadczeń opieki zdrowotnej

W niniejszej analizie ocenie poddawane są dwa świadczenia:

- badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (KPZ nr 5; dalej: badanie całoeksomowe lub WES), oraz
- badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (KPZ nr 8; dalej: badanie eksomu klinicznego lub CES),

których opis zawarty w załączonych do przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia KPZ przedstawiono poniżej, w podziale na część specyficzną oraz wspólną.

A. Część specyficzną dla każdego ze świadczeń

1. Badanie całoeksomowe

Zmodyfikowany wariant sekwencjonowania następnej generacji, a mianowicie sekwencjonowanie całoeksomowe, oznaczane skrótem WES (ang. Whole Exome Sequencing), które polega na sekwencjonowaniu tylko sekwencji kodujących, pozwala na przeprowadzenie analizy przy poznaniu struktury fragmentów kodujących genomu (eksony). WES pozwala na analizę 20 000 genów jądrowych i całego genomu mitochondrialnego. Badanie WES nie ogranicza się do genów powiązanych fenotypowo z jednostkami chorobowymi, natomiast dotyczy wszystkich sekwencji kodujących.

2. Badanie eksomu klinicznego

Badanie eksomu klinicznego, opisanego w KPZ jako „panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu”, tj. badanie genów, których powiązanie z fenotypem choroby jest znane. Przy pomocy sekwenatora ustalana jest kolejność zasad w badanych łańcuchach DNA. Informacje o powiązaniach genów z fenotypem choroby dostępne są w bazach danych: Human Gene Mutation Database (dalej: HGMD), Online Mendelian Inheritance in Man (dalej: OMIM) oraz GeneTests.

[KPZ]

B. Część wspólna – informacje dotyczące obu świadczeń

Przy pomocy sekwenatora NGS ustalana jest kolejności zasad w badanych fragmentach łańcucha DNA. Otrzymane dane poddawane są rygorystycznej analizie jakościowej, a następnie obróbce bioinformatycznej, umożliwiającej finalnie detekcję wariantów obecnych w badanym materiale. Ostatnim krokiem jest adnotacja wariantów opisem ich biologicznej funkcjonalności, dostarczająca informacji na temat każdej zidentyfikowanej zmiany. Na podstawie adnotacji można ocenić, czy analizowana zmiana leży w obrębie genu, czy i jak wpływa na zmianę białka. Ostatecznie w wyniku sekwencjonowania wykrywano warianty odróżniające badaną próbkę od genomu referencyjnego, które poddane następnie analizie eksperckiej pozwalają na detekcję genetycznego podłoża choroby.

[KPZ]

Wymagania sprzętowe, zgodnie z warunkami określonymi w Kartach Problemu Zdrowotnego są tożsame dla obu ocenianych świadczeń. Z uwagi na przedstawienie informacji w Kartach Problemu Zdrowotnego, gdzie zostały podane nazwy handlowe niektórych urządzeń, informacje przedstawione poniżej oparto o nazwy rodzajowe.

W poniższej tabeli przedstawiono procedurę przygotowania oraz sekwencjonowania DNA, wraz z wymaganiami sprzętowymi zaproponowanymi we wnioskowanym świadczeniu.

Tabela 7. Etapy wykonania sekwencjonowania NGS wraz z niezbędnym sprzętem wskazanym w KPZ.

| Etap | Wymagany sprzęt (tożsamy dla obu świadczeń) |
|---|--|
| Ekstrakcja i przygotowanie biblioteki DNA | <ul style="list-style-type: none"> • Aparat do elektroforezy • System dokumentacji żeli agarozowych • Termocykler • Wirówki • Wytrząsarka do płytek PCR • Koncentrator próżniowy • Spektrofotometr do oceny ilości i czystości DNA • Bioanalyzer |
| Sekwencjonowanie | <ul style="list-style-type: none"> • Sekwenator NGS |
| Bioinformatyczna obróbka danych | <ul style="list-style-type: none"> • Serwer/klaster obliczeniowy |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KPZ

Warunki realizacji

Realizacja niniejszego świadczenia została zaproponowana w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej.

Personel

W obu świadczeniach w zakresie personelu wskazano następujące wymagania, tj. cyt.: „Zespół doświadczonych diagnostów laboratoryjnych pracujących pod kierunkiem specjalisty z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej”.

[KPZ]

4.2.4. Wskazania, których dotyczy zlecenie

W poniższej tabeli przedstawiono różnice pomiędzy proponowanymi kryteriami kwalifikacji pacjenta, zaproponowane w Kartach Problemu Zdrowotnego, dotyczących badania eksomu klinicznego (CES) i badania całoksomowego (WES). Kryteria kwalifikacji nie zostały oparte o wskazania określone według kodów ICD-10.

Tabela 8. Porównanie proponowanych w KPZ kryteriów kwalifikacji pacjenta.

| Badanie eksomu klinicznego | Badanie całoksomowe |
|---|---|
| Brak jednoznacznie określonej swoistej zmiany genetycznej i zdefiniowanego standardu postępowania diagnostycznego dla badanej jednostki chorobowej. | Brak możliwości przebadania genu/grupy genów, których defekt jest podejrzewany, za pomocą dostępnych metod (łącznie z badaniem eksomu klinicznego). |
| Koszty przeprowadzenia diagnostyki ukierunkowanej znacznie przekraczałyby koszt badania eksomu klinicznego w technologii NGS, w tym konieczność analizy całej sekwencji dużych genów (tj., których sekwencja kodująca przekracza wie koszt 6 000 par zasad) lub konieczność analizy sekwencji licznych genów, których defekty skutkują analogicznym obrazem klinicznym. | Koszt przeprowadzenia diagnostyki ukierunkowanej znacznie przekraczałyby koszt badania eksomu w technologii NGS. |
| Zastosowana uprzednio diagnostyka ukierunkowana nie ujawniła zmiany sprawczej. | Zastosowana uprzednio diagnostyka (łącznie z analizą aCGH i badaniem eksomu klinicznego) nie ujawniła zmiany sprawczej. |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie KPZ

4.2.5. Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. W poniższym zakresie otrzymano 4 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.2.5.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 9. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia⁴.

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Przedwczesny zgon | x | – | x | x |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | x | – | x | x |
| Niezdolność do pracy | x | – | x | x |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | x | – | x | x |

⁴ Wg Art. 31a Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373)

| | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Obniżenie jakości życia | x | - | x | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.5.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 10. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – priorytety zdrowotne⁵.

| | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|
| Priorytety zdrowotne | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Choroby układu krążenia | | - | x | x |
| Choroby nowotworowe | | - | x | x |
| Choroby układu oddechowego | | - | x | x |
| Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków | | - | | |
| Choroby psychiczne | | - | x | x |
| Choroby układu kostno-stawowego | x | - | | |
| Choroby zakaźne | | - | | |
| Leczenie uzależnień | | - | | |
| Zapobieganie otyłości i cukrzycy | | - | x | x |
| Choroby środowiskowe | | - | x | |
| Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3 | x | - | | x |
| Choroby wieku rozwojowego | x | - | | |
| Opieka długoterminowa | x | - | | |
| Opieka geriatryczna | | - | | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

⁵ Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

Tabela 11. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne.

| Wskaźniki epidemiologiczne | | | | |
|----------------------------|--|---|---|--|
| Zapadalność | Okolo 600/rok | - | - | Nie potrafię ocenić chorobowości, zapadalności, umieralności oraz śmiertelności, ze względu na niezwykle szeroki zakres schorzeń, diagnozowanych metoda NGS. |
| Chorobowość | 30/1000 | - | - | |
| Umieralność | Ze względu na różnorodność schorzeń nie ma możliwości określenia umieralności | - | - | |
| Śmiertelność | Ze względu na różnorodność schorzeń nie ma możliwości określenia śmiertelności | - | - | |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.5.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 12. Znaczenie dla zdrowia obywateli.

| Istotność wnioskowanej technologii medycznej | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | | - | | x |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | x | - | x | x |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | | - | x | x |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | x | - | x | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.6. Opinie ekspertów klinicznych – badanie całościowe

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

4.2.6.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 13. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.⁶

| Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Przedwczesny zgon | x | – | x | x |
| Niezdolność do samodzielnej egzystencji | x | – | x | x |
| Niezdolność do pracy | x | – | x | x |
| Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | x | – | x | x |
| Obniżenie jakości życia | x | – | x | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, – – brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.6.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 14. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli - priorytety zdrowotne.⁷

| Priorytety zdrowotne | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Choroby układu krążenia | | – | x | x |
| Choroby nowotworowe | | – | x | |
| Choroby układu oddechowego | | – | x | x |
| Zapobieganie wypadkom i urazom oraz leczenie ich skutków | | – | | |
| Choroby psychiczne | | – | x | x |
| Choroby układu kostno-stawowego | | – | | |
| Choroby zakaźne | | – | | |
| Leczenie uzależnień | | – | | |
| Zapobieganie otyłości i cukrzycy | | – | x | |
| Choroby środowiskowe | | – | x | x |
| Opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3 | x | – | | x |
| Choroby wieku rozwojowego | x | – | | |
| Opieka długoterminowa | x | – | | |

⁶Wg Ustawy o świadczeniach

⁷ Wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126).

| | | | | |
|-----------------------------|--|---|--|---|
| Priorytety zdrowotne | | | | |
| Opieka geriatryczna | | – | | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

Tabela 15. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne.

| | | | | |
|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Wskaźniki epidemiologiczne | | | | |
| Zapadalność | Okolo 600/rok | – | – | Nie potrafię ocenić chorobowości, zapadalności, umieralności oraz śmiertelności, ze względu na niezwykle szeroki zakres schorzeń, diagnozowanych metoda NGS |
| Chorobowość | 30/1000 | – | – | |
| Umieralność | Ze względu na różnorodność schorzeń nie ma możliwości określenia umieralności | – | – | |
| Śmiertelność | Ze względu na różnorodność schorzeń nie ma możliwości określenia śmiertelności | – | – | |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.6.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 16. Znaczenie dla zdrowia obywateli.

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Istotność wnioskowanej technologii medycznej | | | | |
| Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia | x | – | | x |
| Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia | x | – | x | x |
| Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi | x | – | x | x |
| Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość | x | – | x | x |

Objaśnienia: x – potwierdzenie, puste pole – brak potwierdzenia, -- brak odpowiedzi na pytanie.

4.2.7. Ograniczenia w odniesieniu do KPZ przedstawiono w tabeli poniżej z wyszczególnieniem uwag do poszczególnych badań.

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi do KPZ dla obu wnioskowanych badań genetycznych.

Tabela 17. Zestawienie uwag AOTMiT odnoszących się do treści Kart Problemu Zdrowotnego dotyczących przedmiotowych badań genetycznych w zakresie części klinicznej oraz finansowej.

| Uwagi AOTMiT do części: | Oceniane badania genetyczne: | |
|-------------------------|--|---|
| | Badanie eksomu klinicznego (panelu > 4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych | Badanie całoeksomowe (WES; Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS; Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych |
| klinicznej | <ul style="list-style-type: none"> W opisie technologii alternatywnych błęd w nazewnictwie WES/WGS (w KPZ dot. badania całoeksomowego, wskazano jako złoty standard badanie WGS, natomiast w KPZ dotyczącym badania eksomu klinicznego (panelu >4500 genów) dokładnie ta sama treść odnosi się do innej technologii – WES); Brak określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji (wykluczenia) do badania i populacji; Wskazania pokrywające się w większej części ze wskazaniami z KPZ dla badania całoeksomowego z zastosowaniem NGS; Brak wskazania, w jakich sytuacjach powinno wykonywać się badanie całoeksomowe, a kiedy badanie eksomu klinicznego (panelu >4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu). | <ul style="list-style-type: none"> Brak szczegółowo zdefiniowanych kryteriów włączenia/wykluczenia populacji docelowej (wymieniono możliwości badania w ramach diagnostyki genetycznej); Nie sprecyzowano populacji docelowej (diagnostyka prenatalna, diagnostyka dzieci i / lub wyłącznie dorosłych). |
| finansowej | <ul style="list-style-type: none"> Nieprecyzyjne oszacowanie kosztów badania w analizie skutków finansowych (oszacowanie minimalnej populacji badanej obejmuje odsetek urodzeń z aberracjami chromosomowymi). W oszacowaniu nie podano źródeł informacji nt. kosztów; Brak źródeł informacji nt. kosztów przedstawionych w analizie wpływu na budżet. | <ul style="list-style-type: none"> Nieprecyzyjne oszacowanie kosztów badania w analizie skutków finansowych (oszacowanie dot. populacji bazuje na danych dot. częstości występowania wad genetycznych dla całej populacji z 1990 r.); Brak źródeł informacji dotyczących kosztów przedstawionych w analizie wpływu na budżet. |

4.3. Alternatywne technologie medyczne

4.3.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 23–26.09.2019 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sekwencjonowania przy wykorzystaniu NGS. Wyszukiwania nie ograniczono do daty opublikowania wytycznych. Listę przeszukanych stron internetowych umieszczono w rozdziale *Załączniki*.

Z uwagi na ograniczoną liczbę odnalezionych dokumentów stanowiących wytyczne kliniczne, zdecydowano o rozszerzeniu zakresu włączanych dokumentów o stanowiska towarzystw naukowych odnoszących się do metod sekwencjonowania przy wykorzystaniu NGS.

Ostatecznie w analizie uwzględniono łącznie 11 dokumentów, w których wskazane było wykorzystanie dowolnego zakresu sekwencjonowania (w tym panel kliniczny lub badanie całoeksomowe) z wykorzystaniem technologii NGS:

- 5 wytycznych praktyki klinicznej (NASGH i ESGHN 2017, ESHG 2016, AAN 2015, AMCG 2014, ESHG 2013), oraz
- 6 stanowisk trzech towarzystw naukowych (ACMG 2018, AHA 2018, AHA 2016, ASHG/ACMG 2015, AHA 2013, ACMG 2012).

Dane bibliograficzne powyższych publikacji przedstawiono w załącznikach do niniejszego raportu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych dokumentach wytycznych klinicznych i stanowiskach towarzystw naukowych przedstawiono w tabelach poniżej, w podziale na przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej i przegląd interwencji wg stanowisk towarzystw naukowych.

Tabela 18. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

| Wytyczne praktyki klinicznej | |
|--|--|
| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
| Rekomendacje dotyczące diagnostyki genetycznej – ogólne | |
| <p>ESHG 2013 European Society of Human Genetics Europa</p> <p>Wytyczne dotyczące wykorzystania WGS/WES w ochronie zdrowia</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie raportu The Public and Professional Policy Committee (PPPC)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Gdy w warunkach klinicznych możliwe jest ukierunkowane sekwencjonowanie lub analiza danych genomu, lepiej jest najpierw zastosować ukierunkowane podejście, aby uniknąć niepożądanych wyników lub wniosków, których nie można interpretować. Filtrowanie powinno ograniczyć analizę do określonych genów lub zestawów genów. Znane warianty genetyczne o ograniczonej lub zerowej użyteczności klinicznej należy odfiltrować (jeśli to możliwe, nie powinny być analizowane ani raportowane). Zastosowanie matryc obejmujących szeroki wachlarz genomowy lub WGA wymaga uzasadnienia pod względem konieczności (konieczność rozwiązania problemu klinicznego) i proporcjonalności (równowaga korzyści i wad dla pacjenta). Ileokroć rozważa się zastosowanie tych technik, musi istnieć protokół, aby odpowiednio kierować procesem zgłaszania niepożądanych wyników. Jeśli wykrycie niepożądanego wariantu genetycznego wskazuje na poważne problemy zdrowotne (u osoby badanej lub jego bliskich krewnych), które pozwalają na leczenie lub zapobieganie, pracownik ochrony zdrowia powinien zasadniczo takie warianty genetyczne powinny być uwzględniane w wynikach badania. W przypadku badania nieletnich należy ustalić wytyczne dotyczące tego, które z niepożądanych informacji powinny zostać ujawnione, aby zrównoważyć autonomię i interesy dziecka oraz prawa rodzicielskie, a także potrzebę otrzymania informacji, które mogą znajdować się w kręgu zainteresowania ich (przyszłej) rodziny. W przypadku, w którym nowe dowody naukowe o znaczeniu klinicznym dla pacjenta pojawiają się w badaniu wstępnego po rozwiązaniu problemu diagnostycznego, powinno rozważyć się ponowne nawiązanie kontaktu z pacjentem. Należy ustanowić wytyczne szczegółowo określające, w jaki sposób i kiedy należy to zrobić. Aby ułatwić interpretację danych genomu, potrzebna jest współpraca międzynarodowa w celu stworzenia trwałych baz danych dotyczących informacji genotypowych i fenotypowych wariantów oraz pacjentów. Niezbędne są stałe starania w zakresie edukacji genetycznej pracowników ochrony zdrowia na różnych poziomach: w podstawowej opiece zdrowotnej, aby odpowiednio informować i kierować ludzi, oraz w specjalistycznej opiece, aby doradzać lub przekierowywać pacjentów oraz odpowiednio omawiać i interpretować wyniki badań genetycznych. Eksperti genetyczni powinni zaangażować się w omawianie nowych osiągnięć w dziedzinie genetyki oraz wyjaśniać zalety i wady testów genetycznych oraz badań przesiewowych w warunkach klinicznych i komercyjnych, aby informować społeczeństwo i podnosić świadomość społeczną. Zwiększenie znajomości w zakresie genetyki wśród pacjentów i ogólnej populacji pomoże zaangażować społeczeństwo w tę debatę. <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>ESHG 2016 European Society of Human Genetics Europa</p> <p>Wytyczne dotyczące używania NGS w celach diagnostycznych</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p> | <p>Wytyczne odnoszą się przede wszystkim do chorób rzadkich i monogenowych.</p> <p>Autorzy uznają za nieakceptowalne używanie tej metody, gdy nie przeszła odpowiedniej walidacji, która pozwala na określenie wiarygodności uzyskanych wyników.</p> <p>Analizowane powinny być tylko geny o udokumentowanym związku z zaobserwowanym stanem patologicznym.</p> <p>Należy unikać przypadkowych znalezisk niezwiązanych z etiologią choroby, której dotyczy analiza (ang. <i>unsolicited and secondary findings</i>).</p> <p>Podstawowym podejściem jest sekwencjonowanie panelu genów, a używanie danych pochodzących z sekwencjonowania całokosmowego i całogenomowego w celach diagnostycznych jest dopuszczalne, gdy analiza danych jest nakierowana na geny związane z daną chorobą.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>AAN 2015 American Academy of Neurology USA</p> | <ul style="list-style-type: none"> Ukierunkowane testy genetyczne często identyfikują przyczynowe mutacje w klasycznych podtypach wrodzonej dystrofii mięśniowej (CMD). Jednak koszt tradycyjnego sekwencjonowania Sangera dla niektórych większych genów sprawczych stanowi przeszkodę w uniwersalnym zastosowaniu takiego sekwencjonowania, mimo że testy są łatwo dostępne. Diagnozy genetyczne są korzystne dla pacjenta, ponieważ często umożliwiają lekarzom dokładniejsze prognozy oraz ułatwiają udzielanie porad |

| Wytyczne praktyki klinicznej | |
|--|---|
| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
| <p>Wytyczne dotyczące oceny, diagnostyki oraz kierowania procesem leczniczym we wrodzonej dystrofii mięśniowej</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego</p> | <p>genetycznych oraz dyskusje na temat planowania rodziny, a także mogą umożliwić pacjentom zwiększenie świadomości w zakresie przyszłych badań klinicznych, do których mogą się kwalifikować.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli są dostępne i wykonalne, lekarze mogą zlecić ukierunkowane testy genetyczne dla określonych podtypów CMD, które mają dobrze scharakteryzowane przyczyny molekularne (poziom C). • U osób z CMD, które albo nie mają mutacji zidentyfikowanej w jednym z powszechnie powiązanych genów, albo mają fenotyp, którego pochodzenie genetyczne nie zostało dobrze scharakteryzowane, lekarze mogą zamówić sekwencjonowanie całego eksomu lub genomu, gdy technologie te staną się bardziej dostępne i przystępne dla rutynowego zastosowania klinicznego (poziom C). <p><u>Uwagi:</u> Poziom zaleceń: Poziom C – może być oferowane, przepisane, testowane, doradzane, monitorowane, monitorowane, Może testować, doradzać, monitorować, uświadamiane, może być unikane, można zdecydować, aby nie oferować, przepisywać, testować, doradzać, monitorować</p> |
| <p>AMCG 2014 American College of Medical Genetics and Genomics</p> <p>Wytyczne towarzystwa ACMG w sprawie klinicznej oceny i etiologii utraty słuchu</p> <p>Nie odnaleziono informacji o sposobie opracowania wytycznych.</p> | <p>W wytycznych ACMG 2014 wskazano następujące zalecenia dotyczące NGS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których istnieją przesłanki sugerujące genetyczną etiologię utraty słuchu powinna zostać przeprowadzona konsultacja genetyczna, a także, jeśli dostępne, powinny zostać wykonane testy genetyczne (przy świadomej zgodzie pacjenta). • Do wskazanych testów należą: testy wybranego genu, panele do sekwencjonowania genów związanych z ubytkami słuchu, badanie całoeksomowe, badanie całogenomowe, analiza chromosomów lub analiza liczby kopii przy wykorzystaniu mikromacierzy. • Jeśli początkowe badania genetyczne dały wynik negatywny należy rozważyć badanie dużych paneli genów ukierunkowanych na geny związane z utratą słuchu, badanie całoeksomowe lub badanie całogenomowe przy wykorzystaniu technologii NGS. Z uwagi na dostępność ki ku rodzajów testów, klinicysta musi zwrócić uwagę na zakres genów dostępnych w ramach panelów oraz parametry techniczne wybranej platformy (w tym: pokrycie, czułość analizy oraz typy mutacji, które zostaną wykryte). Z uwagi na szybko zmniejszające się koszty, istnieje szansa, iż uprzednie testowanie przy wykorzystaniu innych sposobów może okazać się kosztowo nieefektywne. Przy wykorzystaniu dużych paneli genów wykorzystanie NGS jako diagnostyki pierwszego rzutu może okazać się kosztowo efektywne. <p><u>Uwagi:</u> Nie odnaleziono informacji w zakresie siły rekomendacji ani stopnia jakości dowodów.</p> |
| Rekomendacje dotyczące diagnostyki genetycznej – wytyczne dla schorzeń | |
| <p>NASGH i ESGHN 2017 North American Society of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnozowania żółtaczki choleostatycznej u niemowląt</p> <p>Wytyczne opracowane na podstawie przeglądu systematycznego i konsensusu eksperckiego</p> | <p>Wytyczne zalecają sekwencjonowanie panelu genów lub sekwencjonowanie całoeksomowe jako jedną ze wskazanych metod diagnostycznych w przypadku uporczywej żółtaczki choleostatycznej u niemowląt. Wykorzystanie sekwencjonowania panelu genów lub sekwencjonowania całoeksomowego ułatwia postawienie diagnozy.</p> <p>Liczba pacjentów z rozpoznaniem „idiopatyczne neonatalne zapalenie wątroby” jako przyczyną żółtaczki choleostatycznej u niemowląt systematycznie spada wraz z rozwojem diagnostyki i odkrywaniem nowych etiologii, które są możliwe do wykrycia w praktyce klinicznej dzięki dostępności technologii sekwencjonowania DNA następnej generacji.</p> <p><u>Uwagi:</u> Przy opracowaniu wytycznych dokonywano ewaluacji dostępnych dowodów klinicznych.</p> |

Tabela 19. Przegląd interwencji wg stanowisk towarzystw naukowych – wytyczne dla schorzeń.

| Stanowiska towarzystw naukowych | |
|--|---|
| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
| <p>ACMG 2018 American College of Medical Genetics and Genomics USA</p> <p>Stanowisko dotyczące wykorzystywania danych z sekwencjonowania eksomu klinicznego i sekwencjonowania całogenomowego w populacji pediatrycznej</p> <p>Stanowisko opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p> | <p>Towarzystwo dostrzega, że sekwencjonowanie eksomowe i genomowe zaczyna być coraz częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej dotyczącej populacji pediatrycznej.</p> <p>Stanowisko ACMG ma na celu edukację lekarzy genetyków jak należy postępować z pacjentami pediatrycznymi w poradnictwie genetycznym opierającym się na danych z sekwencjonowania eksomu klinicznego i WES.</p> <p>Wyniki uzyskane w wyniku przeprowadzenia sekwencjonowania mają często skomplikowany charakter. Możliwych jest kilka scenariuszy: mogą udzielić odpowiedzi na pytanie dotyczące przyczyny choroby, przyczyna choroby może pozostać niewyjaśniona lub uzyskane dane mogą być niezwiązane z diagnozowaną chorobą i mogą rodzić potrzebę kolejnych testów lub ponownej analizy dotychczasowych wyników.</p> <p>Rekomendowane jest włączanie dzieci od ósmego roku życia w dyskusję na temat uzyskanych wyników, aczkolwiek dopuszczalne jest przekazywanie wybranych informacji tylko rodzicom.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>AHA 2018 American Heart Association USA</p> <p>Stanowisko w sprawie wykorzystania genetyki w ustalaniu patogenezy wrodzonych chorób serca</p> <p>Stanowisko opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p> | <p>Określanie genetycznej patogenezy dla wrodzonych chorób serca ma coraz większe znaczenie kliniczne. Testy genomowe oferują obiektywne narzędzie w detekcji klinicznie istotnych wariantów genetycznych. NGS w praktyce klinicznej jest obecnie używany jako uniwersalna technologia do wykrywania małych zmian genetycznych takich jak mutacje punktowe i małe insercje oraz delecje.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jako przykład użycia panelu genów sekwencjonowanych przy użyciu NGS wskazano przypadek, gdy podejrzewana jest konkretna choroba monogenowa. ○ Jako przykład użycia sekwencjonowania całоекsomowego wskazano przypadek, gdy występuje trudność w przyporządkowaniu syndromów do konkretnej jednostki chorobowej lub braku wyników w badaniu panelu genów. <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>AHA 2016 American Heart Association</p> <p>Stanowisko towarzystwa AHA w zakresie diagnostyki i leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej.</p> <p>Stanowisko opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p> | <p>W stanowisku AHA zwrócono uwagę na genetyczne podłoże kardiomiopatii. Duża część idiopatycznych kardiomiopatii rozstrzeniowych ma podłoże genetyczne i przesiewowe badania genetyczne przynoszą korzyści zwłaszcza przy rodzinnym występowaniu choroby. Niemniej jednak nie są dostępne randomizowane badania kliniczne, które wykazałyby kliniczne korzyści uzyskane w wyniku testowania dedykowanego panelu genów.</p> <p>Wskazano, iż u około 30–40% pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową udaje się postawić diagnozę po wykonaniu testów genetycznych. Wskazano również, iż panele do sekwencjonowania zawierające m.in. geny odpowiedzialne za kardiomiopatie oferowane są w laboratoriach w USA, jak i na świecie.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>AHA 2013 American Heart Association</p> <p>Stanowisko w sprawie wykorzystania genetyki i genomiki w prewencji chorób sercowo-naczyniowych</p> <p>Stanowisko opracowane na podstawie konsensusu eksperckiego</p> | <p>Zastosowanie metod takich jak asocjacyjne metody badania całego genomu czy sekwencjonowanie całogenomowe pozwoliło na identyfikację nowych genetycznych determinantów chorób układu sercowo-naczyniowego. Znajdźiska te są na różnym etapie translacji do praktyki klinicznej.</p> <p>Seqwencjonowanie panelu genów przy użyciu NGS jest obecnie dostępne dla zastosowań klinicznych w przypadku kardiomiopatii przerostowej, sprawiając że ocena genetyczna rodzin i stawianie diagnozy w przypadku tego schorzenia jest łatwo osiągalna.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |

| Stanowiska towarzystw naukowych | |
|--|---|
| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
| <p>ASHG/ACMG 2015 American Society of Human Genetics / American College of Medical Genetics and Genomics USA</p> <p>Stanowisko towarzystw ASHG/ACMG w kwestiach etycznych, legalności oraz psychospołecznych konsekwencji badań genetycznych wśród dzieci i młodzieży</p> <p>Stanowisko oparte na opinii towarzystwa ASHG</p> | <p>W stanowisku ASHG/ACMG zapisano że:</p> <p>Badanie genetyczne, powinny być przeprowadzane w uzasadnionych przypadkach klinicznych oraz ograniczone do analizy jednego genu lub celowanego panelu genów, zgodnego z klinicznymi objawami pacjenta.</p> <p>Badanie celowane przy wykorzystaniu sekwencjonowania w skali całego genomu, ograniczone do analizy celowanego zestawu genów (adekwatnego do wskazań klinicznych), jest dopuszczalną alternatywą dla celowanych paneli genów/badania pojedynczych genów określonych sytuacjach. Gdy wykonywane jest sekwencjonowanie całego genomu, natomiast analiza jest ograniczona do określonych, celowanych genów to zdaniem ASHG jest etycznie akceptowalne, aby laboratorium ograniczyło analizę do genów będących przedmiotem zainteresowania.</p> <p>ASHG podaje, iż w kontekście testów diagnostycznych u dzieci z przypuszczeniem choroby genetycznej, sekwencjonowanie w skali genomu powinno być poprzedzone bardziej ograniczonymi (celowanymi) badaniami w celu wykrycia mutacji powodującej chorobę. W zależności od występujących objawów klinicznych oraz od dostępności odpowiednich celowanych metod diagnostycznych, kompleksowe badanie (takie jak sekwencjonowanie genomu) może być wskazane w określonych sytuacjach, nawet w przypadku braku wcześniejszego, celowanego badania.</p> <p>W chwili obecnej, sekwencjonowanie genomu nie jest wskazane jako badanie przesiewowe zarówno dla zdrowych dzieci, jak i noworodków. Stosowanie sekwencjonowania genomu u zdrowych noworodków może być uzasadnione w przypadku prowadzenia badania naukowego, zgodnie z protokołem, w celu lepszego zrozumienia potencjalnych korzyści oraz ryzyka związanego z tą technologią.</p> <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |
| <p>ACMG 2012 American College of Medical Genetics and Genomics USA</p> <p>Stanowisko dotyczące rozważenia klinicznego zastosowania sekwencjonowania genomowego</p> <p>Brak informacji dotyczących metodyki opracowania niniejszego stanowiska.</p> | <p><u>Wskazania do testów diagnostycznych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WGS/WES powinno zostać wzięte pod uwagę w klinicznej ocenie diagnostycznej osoby, u której: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dane dotyczące fenotypu lub historii rodziny silnie wskazują na etiologię genetyczną, ale fenotyp nie odpowiada konkretnemu zaburzeniu, dla którego jest dostępny test genetyczny ukierunkowany na określony gen. ○ Pacjent ma zdefiniowane zaburzenie genetyczne, które wykazuje wysoki stopień niejednorodności genetycznej, co czyni analizę WES lub WGS wielu genów jednocześnie bardziej praktycznym podejściem. ○ Pacjent ma prawdopodobnie zaburzenie genetyczne, ale konkretne testy genetyczne dostępne dla tego fenotypu nie doprowadziły do postawienia diagnozy. <p><u>Rozważania dotyczące wstępnych badań</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Poradnictwo przed badaniem powinno być prowadzone przez genetyka medycznego lub stowarzyszonego doradcę genetycznego i powinno obejmować formalny proces wyrażenia zgody. • Przed zainicjowaniem WGS/WES należy poinformować uczestników o oczekiwanych wynikach badań, prawdopodobieństwie i rodzaju przypadkowych wyników, które mogą zostać wygenerowane, a także o tym, jakie wyniki zostaną ujawnione lub nie. • W ramach poradnictwa przedtestowego należy wyraźnie rozróżnić badania kliniczne i badania naukowe. W wielu przypadkach odkrycia będą obejmować warianty o nieznanym znaczeniu, które mogą być przedmiotem badań; w takich przypadkach musi obowiązywać protokół zatwierdzony przez instytucjonalną komisję rewizyjną oraz odpowiednią uprzednią świadomą zgodę uzyskaną od uczestnika. <p><u>Testy kliniczne i raportowanie wyników</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Każdy element testu laboratoryjnego (akwizycja sekwencji, filtrowanie bioinformatyczne, interpretacja wyników i raportowanie) powinien być wykonywany w laboratorium kierowanym przez osobę posiadającą certyfikat zarządu z odpowiednim i szerokim przeszkoleniem w zakresie genetyki medycznej i genomiki. Powinien istnieć aktywny dialog między laboratorium a lekarzem zlecającym. • Wyniki testu mogą obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ Warianty genów, o których wiadomo, że są związane z fenotypem, które są istotne dla stanu pacjenta, ○ Warianty genów, o których nie wiadomo, czy są szczególnie związane z fenotypem, wykazujące jednak cechy genetyczne, biologiczne i patologiczne, które wskazują na ich występowanie w fenotypie pacjenta, ○ Warianty genów, o których wiadomo, że są związane z fenotypem, ale nie są uważane za związane ze stanem, który doprowadził do wykonania badania („wyniki drugorzędowe”). • Synteza złożonych wyników WGS/WES w kontekście indywidualnego pacjenta i rodziny w świetle stanu klinicznego wymaga zrozumienia testów i metodologii bioinformatycznej, umiejętności analizy i interpretacji rodowodu oraz znajomości szerokiej gamy dziedzicznych zaburzeń (takich jak: predyspozycje do raka, neurodegeneracja, zaburzenia metaboliczne, wady rozwojowe itp.). Synteza i odpowiednie decyzje medyczne powinny być wykonywane przez wykwalifikowanego genetyka klinicznego pracującego bezpośrednio z pacjentem i rodziną. • Laboratoria i kliniki stosujące WGS/WES powinny mieć jasne zasady dotyczące ujawniania drugorzędowych wyników. Pacjentów należy poinformować o tych zasadach i rodzajach |

| Stanowiska towarzystw naukowych | |
|---------------------------------|--|
| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
| | <p>drugorzędowych wyników, które zostaną im przedstawione. Pacjenci powinni mieć możliwość wyboru aby nie otrzymać pewnych lub drugorzędowych wyników. Chociaż zasady te powinny obowiązywać, niewątpliwie pojawiają się wyjątkowe okoliczności, które należy rozpatrywać w poszczególnych przypadkach w drodze konsultacji między lekarzem zlecającym a kierownikiem laboratorium.</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy zdecydowanie zachęcać laboratoria kliniczne do udostępniania danych genotypowych z WGS/WES w publicznych bazach danych w celu szybszego generowania informacji, które doprowadzą do poprawy opieki. <p><u>Skrining genetyczny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania z wykorzystaniem NGS prawdopodobnie zostaną również zastosowane przy braku konkretnych wskazań klinicznych do badań, na przykład do różnych celów badań przesiewowych. W tym kontekście: <ul style="list-style-type: none"> WGS/WES można rozważyć w przedkoncepcyjnych badaniach przesiewowych nosicieli, stosując strategię skupienia się na wariantach genetycznych, o których wiadomo, że są powiązane z istotnymi fenotypami u potomstwa homozygotycznego lub hemizygotycznego. Biorąc pod uwagę długi czas realizacji i złożoność interpretacyjną obecnie związaną z tą technologią, przedkoncepcyjne badania przesiewowe nosicieli są zdecydowanie bardziej preferowane niż badania przesiewowe po zapłodnieniu. WGS/WES nie powinny być obecnie stosowane jako podejście do badań prenatalnych. WGS/WES nie powinny być stosowane jako podejście pierwszego stopnia do badań przesiewowych noworodków. Osoby bezobjawowe zainteresowane WGS/WES do celów badań przesiewowych powinny otrzymywać porady zarówno przed badaniem, jak i po badaniu od przeszkolonego genetyka medycznego i/lub powiązanego doradcy genetycznego. Powinny być informowane o potencjalnym ryzyku i korzyściach takich testów oraz o rzeczywistej pewności znalezienia wariantów o niepewnym znaczeniu. Próg określający, które wyniki powinny zostać zwrócone osobom poszukującym badań przesiewowych, powinien być znacznie wyższy niż ustalony dla testów diagnostycznych ze względu na znacznie niższą szansę wystąpienia choroby <i>a priori</i> u takich osób. <p><u>Rozważania dotyczące badań posttest:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Usługi genetyczne i inne odpowiednie interwencje specjalistyczne związane z klinicznie istotnymi wynikami powinny być dostępne dla badanych. <p><u>Uwagi:</u> Nie wskazano siły powyższych rekomendacji ani jakości dowodów.</p> |

Podsumowanie

Spośród 11 włączonych dokumentów tylko w jednym wskazano siłę zaleceń (wytyczne kliniczne American Academy of Neurology z 2015 r. dotyczące oceny, diagnostyki oraz kierowania procesem leczniczym we wrodzonej dystrofii mięśniowej). W żadnym z pozostałych 10 dokumentów nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów. Większość dokumentów (6/11) powstała w oparciu przegląd systematyczny oraz konsensus ekspercki.

Na podstawie analizy dokumentów wytycznych klinicznych można stwierdzić, że:

- Wytyczne NASGH i ESGHN 2017 zalecają sekwencjonowanie panelu genów lub sekwencjonowanie całokosmowe jako jedną ze wskazanych metod diagnostycznych w przypadku uporczywej żółtaczk choleostaticznej u niemowląt.
- W wytycznych ESHG 2016, dotyczących zastosowania NGS w ochronie zdrowia, wskazano, w kontekście przede wszystkich chorób rzadkich i monogenowych, iż podstawowym podejściem powinno być sekwencjonowanie panelu genów, natomiast przy wykorzystaniu sekwencjonowania całokosmowego – analiza danych powinna ograniczyć się tylko do genów związanych z daną chorobą. W wytycznych z 2013 roku, również towarzystwa ESHG, dotyczących zastosowania WGS/WES w ochronie zdrowia wskazano, iż w przypadku gdy możliwe jest zastosowanie kliniczne, zaleca się ukierunkowane sekwencjonowanie lub analizę danych genomu w celu uniknięcia niepożądanych wyników lub wniosków. Zastosowanie matryc obejmujących szeroki wachlarz genomowy lub WGA wymaga uzasadnienia pod kątem korzyści.
- W wytycznych ANN 2015 dotyczących m.in. diagnostyki wrodzonej dystrofii mięśniowej (dalej: CMD) wskazano, iż ukierunkowane testy genetyczne często identyfikują przyczynowe mutacje w klasycznych podtypach CMD. W dokumencie wskazano, iż koszt sekwencjonowania tradycyjną metodą Sangera, mimo że jest ona łatwo dostępna, stanowi często przeszkodę w wykrywaniu zmian sprawczych w obrębie

większych genów. Wskazano, iż w przypadku dostępności, lekarz powinien mieć możliwość skierowania pacjenta na badania genetyczne dla określonych podtypów CMD z dobrze scharakteryzowanymi przyczynami molekularnymi (poziom C). W przypadku osób z CMD, u których nie występuje mutacja w jednym z powszechnie powiązanych genów, lub u osób z fenotypem choroby, której pochodzenie nie zostało dobrze scharakteryzowane, lekarz może skierować na sekwencjonowanie całego eksomu lub genomu, gdy technologie sekwencjonowania staną się bardziej dostępne dla rutynowego zastosowania klinicznego (poziom C).

4. Wytyczne ACMG 2014 wskazują, iż w przypadku pacjentów, u których występują przesłanki sugerujące genetyczną etiologię utraty słuchu, powinno się przeprowadzić konsultację genetyczną, a także, jeśli są dostępne, wykonać testy genetyczne. Wytyczne wskazują na testy pojedynczego genu, panele do sekwencjonowania genów związanych z ubytkami słuchu, a także badanie całokosmowe/całogenomowe, analizę chromosomów lub analiza liczby powtórzeń (ang. *copy number variation*) przy wykorzystaniu mikromacierzy. W przypadku, gdy początkowe badania genetyczne nie wykazały zmiany (badania pod kątem głuchoty wrodzonej DFNB1 – mutacja w genie GJB2 oraz delecja GJB6), należy rozważyć badania dużych paneli genów ukierunkowanych na geny związane z utratą słuchu, badanie całokosmowe lub badanie całogenomowe.

Na podstawie analizowanych stanowisk trzech towarzystw naukowych (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; AHA, American Heart Association; ASHG, American Society of Human Genetics) można stwierdzić, że:

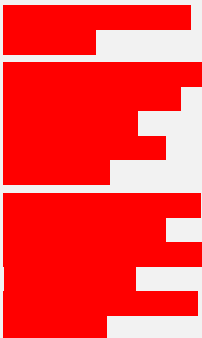
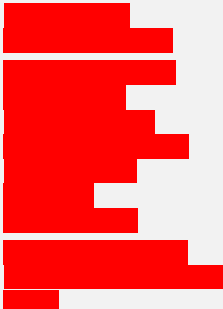

1. Stanowisko ACMG 2018 wskazuje, iż sekwencjonowanie całokosmowe zaczyna być coraz częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej w populacji pediatrycznej, podkreśla również istotę konieczności edukacji lekarzy genetyków w zakresie wykorzystania danych z sekwencjonowania. Zalecane jest również włączenie dzieci powyżej 8 roku życia w dyskusję na temat uzyskanych wyników. W stanowisku tego samego towarzystwa, wydanego w roku 2012, wskazano następujące wskazania:
 - o dostępne dane dotyczące fenotypu lub historii rodziny wskazują na etiologię genetyczną, natomiast fenotyp nie odpowiada konkretnemu zaburzeniu na które ukierunkowane są dostępne testy genetyczne,
 - o zdefiniowane zaburzenie genetyczne wykazujące wysoki stopień niejednorodności genetycznej,
 - o dotychczasowe testy genetyczne dla fenotypu choroby nie doprowadziły do postawienia diagnozy.
2. Zastosowanie badań genetycznych opartych m.in. na WES może mieć również wykorzystanie w ramach określonych genetycznych badań przesiewowych, np. badań prekonceptyjnych. Towarzystwo w swoim stanowisku nie rekomenduje stosowania WES jako podejścia do badań prenatalnych, ani jako badania przesiewowego pierwszego stopnia u noworodków.
3. W stanowisku AHA 2018 dotyczącym wykorzystania badań genetycznych w celu ustalenia patogenezy wrodzonych chorób serca wskazano na coraz większe znaczenie klinicznego określenia genetycznego patogenezy, wskazując przykład wykorzystania NGS w określonych chorobach monogenowych. Towarzystwo AHA w stanowisku z 2013 roku wskazuje również, iż sekwencjonowanie paneli genów przy wykorzystaniu NGS ma obecnie zastosowanie kliniczne w przypadku kardiomiopatii przerostowej, natomiast w stanowisku z roku 2016 dotyczącym diagnostyki kardiomiopatii rozstrzeniowej wskazano, iż u około 30–40% pacjentów udaje się postawić diagnozę po wykonaniu testów genetycznych.

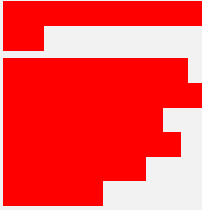
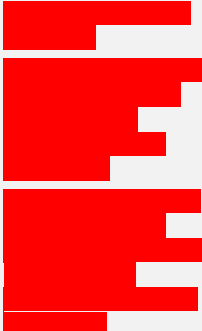


Podsumowując, choć sekwencjonowanie następnej generacji jest technologią relatywnie nową i stosunkowo niedawno wdrożoną do praktyki klinicznej, jest już uwzględniana w wytycznych praktyki klinicznej i stanowiskach towarzystw naukowych, jako rekomendowana metoda diagnostyczna w określonych wskazaniach, w celu określenia genetycznego podłoża choroby. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej i stanowiska towarzystw naukowych opisują głównie wykorzystanie sekwencjonowania całokosmowego i celowanych paneli genów jako narzędzi diagnostycznych. Niewiele jest informacji odnośnie wykorzystania panelu klinicznego.

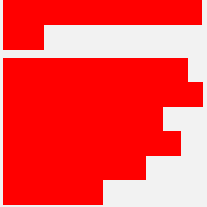
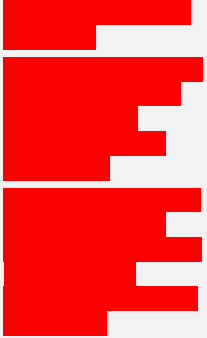

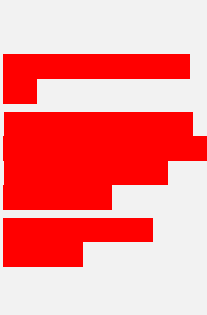
4.3.2. Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego

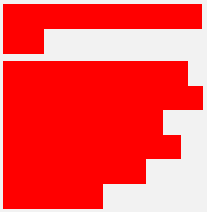
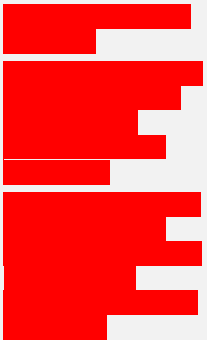


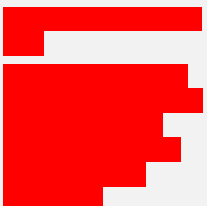
Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Tabela 20. Opinie ekspertów.

| Ekspert | Treść opinii |
|---|---|
| 1. Czy procedura diagnostyczna powinna być finansowana ze środków publicznych? | |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Panel kliniczny >4500 genów polega na sekwencjonowaniu (z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji, NGS) eksonów genów, powiązanych z chorobami człowieka. Badanie pozwala na szybką identyfikację przyczyny wielu chorób uwarunkowanych genetycznie, także w przypadkach niskiego odsetka komórek somatycznych zawierających mutację (na co nie pozwalają dotychczasowe metody). Krótki czas uzyskania wyników oraz jego kompleksowość pozwoli w znacznym stopniu obniżyć całkowite koszty diagnostyki, wczesne rozpoczęcie leczenia i ocenę ryzyka powtórzenia choroby u kolejnych członków rodziny.</p> <p>To badanie oparte jest na analizie mniejszego obszaru genomu, niż sekwencjonowanie całokosmowe (WES), ale znacznie większego niż sekwencjonowanie 40 lub więcej ampikonów/więcej niż 9kb. W tym badaniu analizowane są obszary genomu mniejsze, niż w badaniu WES, a więc koszt takiego badania jest niższy.</p> <p>Dostępność tej metody pozwoli na uniknięcie najkosztowniejszej metody badania genomu, czyli sekwencjonowania całokosmowego w przypadkach, w których można postawić podejrzenie, że choroba/zespół u pacjenta wynika z mutacji genów powiązanych z chorobami człowieka.</p> <p>W związku z tym metoda badania eksomu klinicznego jest obecnie rozwiązaniem najbardziej korzystnym pod względem efektu diagnostycznego w stosunku do ceny.</p> <p>W szczególności omawiana procedura pozwala na kosztowo-efektywne postawienie rozpoznania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rzadkich i ultraradkich chorób, zaliczanych do określonej grupy zespołów/chorób których nie można rozpoznać stosując metody diagnostyki klinicznej oraz dostępne obecnie metody diagnostyki genetycznej. 2. Chorób o znanej etiologii genetycznej, charakteryzujących się heterogennością niealleliczną, czyli za daną chorobę odpowiadać mogą różne geny, a obraz kliniczny nie pozwala na ich zróżnicowanie. |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Świadczenie dotyczy diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych. Znaczenie tej diagnostyki określają następujące fakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dotyczą zmian w informacji genetycznej człowieka, b) wynik diagnostyki jest zasadniczo niezmienny i charakterystyczny nie tylko dla danej osoby ale i rodziny, c) zmiany genetyczne mogą być przekazywane z pokolenia na pokolenie, d) znana liczba chorób genetycznie uwarunkowanych przekracza 6 tys. i nie jest to lista zamknięta, e) mogą dotyczyć każdego z układów organizmu, f) w wielu przypadkach ich występowaniu towarzyszy niepełnosprawność intelektualna, g) to choroby, których leczenie ma charakter zachowawczy i jest drogie a bo bardzo drogie, h) w wielu przypadkach są to choroby letalne lub skracające długość życia, i) chorzy wymagają stałej specjalistycznej opieki i/lub rehabilitacji, j) to choroby rzadkie albo ultra rzadkie ale też choroby określone jako cywilizacyjne. Ich diagnostyka prowadząca do określenia typu patologii molekularnej (określenie genotypu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby) jest kluczowe dla poradnictwa genetycznego i zastosowania możliwie szybkiej Specjalistycznej terapii. <p>Badanie powinno stanowić element rutynowej diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych. To rodzaj badania panelowego, w którym liczba genów jest zdefiniowana. W tym przypadku jest to 4500 różnych</p> |

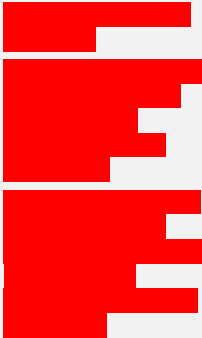


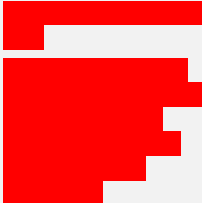
| Ekspert | Treść opinii |
|--|---|
| | genów. Badanie powinno być standardem w molekularnej diagnostyce genetycznej i dedykowane pacjentom w sytuacji różnicowania klinicznych objawy choroby w kontekście określonej patologii molekularnej. |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Badanie polega na sekwencjonowaniu panelu genów o udokumentowanym znaczeniu w etiologii schorzeń charakteryzujących się heterogennością kliniczną i genetyczną.</p> <p>Pojęcie heterogenność kliniczna oznacza, że objawy kliniczne wskazują na określoną grupę schorzeń np. padaczki, dystrofie mięśniowe, ale nie pozwalają na postawienie jednoznacznego rozpoznania, a pojęcie heterogenność genetyczna oznacza, że dane schorzenie (np. rak piersi na podłożu dziedzicznej predyspozycji) może być spowodowane różnymi mutacjami w różnych genach, przy identycznych objawach klinicznych.</p> <p>Badanie eksomu klinicznego jest metodą z wyboru dla tych pacjentów, których objawy pozwalają na zakwalifikowanie ich choroby do określonej grupy schorzeń.</p> <p>Aby ta metoda była skuteczna konieczne jest prawidłowe postawienie podejrzenia klinicznego/prawidłowe zaszeregowanie choroby pacjenta na określonej grupy schorzeń.</p> <p>Zastosowanie panelu klinicznego pozwala na postawienie precyzyjnego rozpoznania w pojedynczym badaniu i tym samym prowadzi do znacznej oszczędności środków wydatkowanych na nieskuteczną diagnostykę klasycznymi metodami i często wieloletnie, bezskuteczne leczenie.</p> |
| 2. Metody diagnostyczne/procedury stosowane obecnie w przedmiotowym wskazaniu | |
|  | <p>Brak jest takiej procedury</p> |
|  | <p>Zależnie od przebiegu postępowania różnicującego i doświadczenia lekarzy kierujących na badanie stosuje się obecnie ukierunkowane lecz żmudne, pracochłonne i kosztochłonne, szczególnie w przypadku dużych genów liczących niekiedy kilkadziesiąt eksonów sekwencjonowanie tradycyjne metodą Sangera. Wiąże się to jednak ze znacznie większym odsetkiem chorych o nieustalonej etiopatogenezie choroby.</p> <p>W Polsce najczęściej stosuje się sekwencjonowanie tradycyjne, ale z punktu widzenia postępu w diagnostyce molekularnej trudno jest je uznać za najskuteczniejszą metodę.</p> <p>Nie istnieje procedura tańsza w stosunku do odnoszonych korzyści.</p> |
|  | <p>Molekularne badanie genetyczne polega na analizie kwasów nukleinowych w tym przypadku sekwencjonowania cząsteczki DNA. Dotychczas stosowane metody sekwencjonowania DNA umożliwiają jedynie analizę małych fragmentów cząsteczki. Analiza kilku tysięcy genów tą metodą jest praktycznie niewykonalna.</p> <p>Badanie eksomu klinicznego opiera się o wykorzystanie technologii wysokoprzepustowego sekwencjonowania DNA tzw. sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Częściową alternatywą może być analiza aCGH, która jednak w swojej końcowej fazie najczęściej sprowadza się do sekwencjonowania DNA.</p> <p>Badanie eksomu klinicznego można zaliczyć do badania panelowego to jest analizy opartej o wyselekcjonowaną grupę genów. O ile jednak panel specjalistyczny, nakierowanych jest na badanie określonej grupy chorób, to eksom kliniczny de facto pełni rolę szeregu paneli specjalistycznych jednocześnie, a co za tym idzie obejmuje nie jedna a zróżnicowane klinicznie patologie.</p> <p>Alternatywą dla eksomu klinicznego może być sekwencjonowanie całoeksomowe ale nie jest to obecnie świadczenie znajdujące się w koszyku.</p> <p>Pamiętać jednak należy, że technika NGS nie jest dedykowana do identyfikacji rozległych delecji / duplikacji, a ewentualne identyfikacja takich defektów w trakcie analizy bioinformatycznej, ma jedynie charakter predykcyjny. W przypadku podejrzenia zespołu chromosomowego, techniką z wyboru powinna zostać aCGH.</p> <p>Stosowane i rutynowo sekwencjonowanie DNA metoda Sangera wykorzystywane jest w analizie pojedynczych, liczących j kilkaset nukleotydów fragmentach DNA i może być i wykorzystane jedynie do potwierdzania wariantów znalezionych w sekwencjonowaniu NGS</p> |

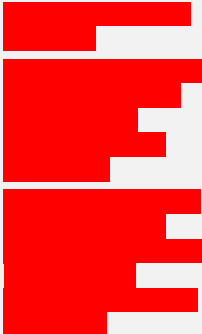



| Ekspert | Treść opinii |
|--|--|
| | <p>Koszt procedur:</p> <p>Koszty procedur przedstawione w karcie problemu zdrowotnego są generalnie prawidłowe. Moim zdaniem zaniżone są koszty osobowe. Według zasad przyjętych w Instytucie Matki i Dziecka (IMiD) przy kalkulacji kosztu wykonania eksomu kliniczny: 400 PLN, uwzględniające 5h pracy pracownika z doktoratem i 10h — pracownika badawczego, z tytułem magistra</p> <p>Przykładowo w IMiD badanie eksomu klinicznego wycenione jest na 4000 PLN.</p> |
| <p>Prof. dr hab. Andrzej Kochański Konsultant Krajowy z dziedziny genetyki klinicznej</p> | <p>Obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całokosmowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogennej), chorych reprezentujących schorzenia ultraradkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością <i>loci</i> i alleliczną). Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowane pojedynczych genów metodą Sangera.</p> <p>Zastosowanie badania celowanego metodą Sangera nie pozwala wykluczyć istnienia innych mutacji, które mogą mieć udział w etiopatogenezie molekularnej choroby. Wartość dodana wynikająca z zastosowania metody WES w porównaniu z metodą Sangera polega na uwidocznieniu mutacji sprawczej wraz z szerokim tłem genetycznym. Zastosowanie wyłącznie badania celowanego (metoda Sangera) stwarza ryzyko pominięcia mutacji istotnych klinicznie. Ryzyko pominięcia mutacji istotnych klinicznie jest szczególnie wysokie w przypadku chorób charakteryzujących się heterogennością <i>loci</i> i heterogennością alleliczną.</p> |
|  | <p>Brak – stosowane rozwiązania jak np. wieloletnia diagnostyka kliniczna, polegająca najczęściej na corocznym powtarzaniu tego samego zakresu badań obrazowych, metabolicznych itd. Jest niesłychanie kosztochłonna, nieskuteczna i dokuczliwa dla pacjentów ich rodzin. Pacjenci otrzymują informację, że jedynym badaniem jest sekwencjonowanie panelu genów, nier refundowane przez NFZ.</p> <p>Takie badanie można wykonać w ramach diagnostyki zagranicą lub na koszt własny.</p> |
| 3. Wskazania oraz metody diagnostyczne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego | |
|  | <p>Proponowana procedura badania eksomu klinicznego jest rekomendowana przez większość Towarzystw Europejskich jako metoda z wyboru w przypadku chorób o heterogennej etiologii genetycznej, brak swoistej zmiany genetycznej i zdefiniowanego standardu postępowania diagnostycznego dla konkretnej jednostki chorobowej oraz w przypadkach w których obraz kliniczny nie odpowiada żadnemu ze znanych zespołów genetycznych.</p> <p>Inną stosowaną metodą o wysokiej skuteczności jest sekwencjonowanie całokosmowe (WES) jednak jego cena jest znacznie wyższa od sekwencjonowania eksomu klinicznego.</p> <p>Ze względu na ogromną liczbę chorób, objętych rekomendacjami do diagnostyki NGS (w tym z zastosowaniem paneli klinicznych) trudno jest przytoczyć wszystkie rekomendacje.</p> |
|  | <p>Przez analogię do rekomendacji w innych państwach rozwiniętych należy rekomendować wnioskowaną technologię. Badania te nie są jednak refundowane, wykonuje się je w ramach ryczałtu za świadczenie w zakresie kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych lub nowotworowych i w przypadkach, gdy kosztów tych nie da się podzielić na kilka etapów, przyczyniają się one do generowania strat ośrodków referencyjnych wykonujących takie badania.</p> |
|  | <p>Świadczenie rekomendowane jest w przypadkach wskazania klinicznego choroby genetycznie i uwarunkowanej gdy obraz kliniczny nie odpowiada opisanym chorobom lub zespołom genetycznym w tym choroby dziedzicznej to jest chorób, w których patologia jest pochodną powstania mutacji w DNA</p> <p>Nie ma tu miejsca na wykład o chorobach genetycznie uwarunkowanych. Generalnie to choroby mogące dotyczyć każdego z układów. Często towarzyszy ich występowaniu niepełnosprawność intelektualna. Istotą patologii są zmiany w informacji genetycznej zakodowanej w DNA. Występowanie chorób genetycznie uwarunkowanych jest z reguły stałe dla danej populacji. 'Bywa, że określoną chorobą występuje w danej populacji częściej niż w innej.</p> <p>! Wskazaniem do wykonania badania jest rozpoznanie 'choroby genetycznie uwarunkowanej. Może to być choroba idiopatyczna, może to być choroba z zespołem cech. Choroba może być przekazywana z pokolenia na ;pokolenie, może wystąpić (w zależności od typu dziedziczenie) po raz pierwszy w danej rodzinie.</p> |

| Ekspert | Treść opinii |
|---|---|
| | <p>Większość chorób objawia się w okresie wczesnym ale i szereg chorób szczególnie degeneracyjnych ^charakteryzuje się późnym wiekiem zachorowania.</p> <p>Szereg chorób genetycznie uwarunkowanych to choroby letalne, szczególnie gdy dotyczą określonych aberracji chromosomowych, w wielu przypadkach - szczególnie gdy brak jest specjalistycznej opieki lekarskiej obserwuje się skrócony czas życia</p> |
|  | <p>Z W Polsce brak przyjętych takich wytycznych gdyż, ze względu na brak finansowania nowoczesnych metod diagnostyki genetycznej, brak jest dostępności do tych badań.</p> <p>Rekomendacje, opracowane przez zespół ekspertów, genetyków klinicznych nie zostały dotychczas złożone w Ministerstwie Zdrowia ze względu na wspomniany powyżej brak dostępu do tych badań w Polsce. Ze względu na ogromną liczbę chorób, objętych rekomendacjami do diagnostyki NGS (w tym z zastosowaniem paneli klinicznych) trudno jest przytoczyć wszystkie rekomendacje, które są opracowywane na jednostek chorobowych.</p> |
| <p>4. Procedura/metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w przedmiotowym wskazaniu</p> | |
|  | <p>Brak jest takiej procedury.</p> |
|  | <p>Technologia zastąpi w większości przypadków tradycyjne sekwencjonowanie. Tradycyjne sekwencjonowanie będzie wykorzystywane jedynie do celowanej już weryfikacji zmian stwierdzonych podczas NGS lub w przypadkach rodzinnych, gdy wykrytą już zmianę trzeba będzie potwierdzić lub wykluczyć u konkretnych członków rodziny.</p> |
|  | <p>Badanie eksomu klinicznego przy zastosowaniu sekwencjonowania DNA metodą NGS zastąpi co do zasady procedury identyfikacji mutacji z zastosowaniem sekwencjonowania DNA metoda Sanger. Metoda Sanger pozostanie jedynie jako element badania weryfikujący warianty genetyczne zidentyfikowane metodą NGS.</p> |
|  | <p>Brak jest badań równoważnych. Pacjenci przestana być kierowani na diagnostykę zagranicą i przestana płacić prywatnie za te badania, a także zostanie przerwana często wieloletnia, zawsze kosztowana dla NFZ i obciążająca dla pacjentów i ich rodzin „karuzela diagnostyczna”.</p> |

4.3.3. **Opinie ekspertów klinicznych – badanie całościowe**

Tabela 21. Opinie ekspertów

| Ekspert | Treść opinii |
|---|---|
| 1. Opinia czy procedura diagnostyczna powinna być finansowana ze środków publicznych | |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Sekwencjonowanie całościowe (WES) jest niezbędne w przypadkach licznych chorób monogenowych, których etiologii genetyczna jest dotychczas nieznaną lub które występują tak rzadko, że nie ma możliwości postawienia rozpoznania/podejrzenia klinicznego, gdyż brak jest w podręcznikach opisów takich schorzeń.</p> <p>WES z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji pozwala na postawienie rozpoznania choroby, której nie można zidentyfikować innymi metodami diagnostycznymi oraz klinicznymi.</p> <p>Możliwość oceny całego eksomu w jednym badaniu obniża sumaryczny koszt diagnostyki klinicznej schorzenia, która bez tego badania może kilkakrotnie przekroczyć cenę WES, nie dając gwarancji postawienia rozpoznania.</p> <p>Szybkie postawienie rozpoznania zmniejsza liczbę hospitalizacji w trakcie których pacjent jest poddawany szeregowi kosztowych i bardzo kosztownych badań, zmniejsza liczbę konsultacji specjalistycznych, kosztownych badań obrazowych, mikroskopowych i biochemicznych, zmniejsza koszty społeczne związane ze stresem rodziców.</p> <p>Tym samym szybkie rozpoznanie choroby ma kluczowe znaczenie dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenta u którego po postawieniu rozpoznania można wdrożyć właściwe postępowanie kliniczne, - dla rodziny, która zostanie objęta poradnictwem genetycznym, - systemu opieki zdrowotnej, gdyż po postawieniu rozpoznania postępowanie medyczne zostaje ukierunkowane na właściwe tory, co oznacza duże oszczędności dla całościowo pojętego finansowania opieki zdrowotnej. |
|  | <p>Nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p> |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Świadczenie dotyczy diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych. Znaczenie tej diagnostyki określają następujące fakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) dotyczą zmian w informacji genetycznej człowieka, b) wyn k diagnostyki jest zasadniczo niezmienny i charakterystyczny nie tylko dla danej osoby ale i rodziny, c) zmiany genetyczne mogą być przekazywane z pokolenia na pokolenie, d) znana liczba chorób genetycznie uwarunkowanych przekracza 6 tys. i nie jest to lista zamknięta, e) mogą dotyczyć każdego z układów organizmu, f) w wielu przypadkach ich występowaniu towarzyszy niepełnosprawność intelektualna, g) to choroby, których leczenie ma charakter zachowawczy i jest drogie a bo bardzo drogie, h) w wielu przypadkach są to choroby letalne lub skracające długość życia, i) chorzy wymagają stałej specjalistycznej opieki i/lub rehabilitacji, j) to choroby rzadkie albo ultra rzadkie ale też choroby określone jako cywilizacyjne. Ich diagnostyka prowadząca do określenia typu patologii molekularnej (określenie genotypu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby) jest kluczowe dla poradnictwa genetycznego i zastosowania możliwie szybkiej specjalistycznej terapii <p>Badanie powinno stanowić standard w molekularnej diagnostyce genetycznej i dedykowane pacjentom w sytuacji gdy inne badania molekularne nie doprowadziły do ustalenia patologii - genotypu warunkującego wystąpienie choroby.</p> |
|  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <p>Badanie polega na sekwencjonowaniu całego genomu kodującego pacjenta.</p> <p>Jest metodą z wyboru, jeśli objawy choroby występujące u pacjenta nie pozwalają na postawienie wiarygodnego rozpoznania/podejrzenia klinicznego. Najczęściej dotyczy to pacjentów z chorobami rzadkimi, wadami wrodzonymi i niepełnosprawnością intelektualną.</p> <p>Aby ta metoda była skuteczna nie jest konieczne jest prawidłowe postawienie podejrzenia klinicznego.</p> |

| Ekspert | Treść opinii |
|---|---|
| | <p>Zastosowanie panelu klinicznego pozwala na postawienie precyzyjnego rozpoznania w pojedynczym badaniu i tym samym pozwala na postawienie rozpoznania chorób, nierozpoznawalnych innymi metodami, a tym samym prowadzi do znacznej oszczędności środków wydatkowanych na nieskuteczną diagnostykę klasycznymi metodami i często wieloletnie, bezskuteczne leczenie.</p> <p>Najnowocześniejsza i najbardziej uniwersalna metoda diagnostyczna w genetyce pozwalająca na określenie podłoża chorób o patogenezie dotąd nieznannej, co stanowi istotny odsetek przypadków analizowanych w poradniach genetycznych</p> |
| 2. Metody diagnostyczne/procedury stosowane obecnie w przedmiotowym wskazaniu | |
|  | <p>Brak jest takiej procedury.</p> |
|  | <p>Zależnie od przebiegu postępowania różnicującego i doświadczenia lekarzy kierujących na badanie stosuje się obecnie ukierunkowane lecz żmudne, procochłonne i kosztochłonne (szczególnie w przypadku dużych genów liczących niekiedy kilkadziesiąt eksonów), sekwencjonowanie tradycyjne metodą Sangera. Wiąże się to jednak ze znacznie większym odsetkiem chorych o niustalonej etiopatogenezie choroby. Alternatywą w części wskazań mogą być badania przy pomocy aCGH. O znaczącym postępie mógłby stanowić finansowanie badań eksomu klinicznego.</p> <p>W Polsce najczęściej stosuje się sekwencjonowanie tradycyjne, ale z punktu widzenia pos w diagnostyce molekularnej trudno jest ją uznać za najskuteczniejszą. Powinno być finansowane sekwencjonowanie eksomu klinicznego.</p> |
|  | <p>Molekularne badanie genetyczne polega na analizie kwasów nukleinowych w tym przypadku sekwencjonowania cząsteczki DNA. Dotychczas stosowane metody sekwencjonowania DNA umożliwiają jedynie analizę małych fragmentów cząsteczki. Analiza eksomu – całej części kodującej – jest niewykonalna</p> <p>Badanie całoeksomowe opiera się o wykorzystanie technologii wysokoprzepustowego sekwencjonowania DNA tzw. sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Częściową alternatywą może być analiza aCGH, która jednak w swojej końcowej fazie najczęściej sprowadza się do sekwencjonowania DNA</p> <p>Jedynym znanym badaniem alternatywnym dla sekwencjonowania całoeksomowego mogłoby być badanie całego genomu czyli badanie całej cząsteczki DNA a nie tylko tej jej części gdzie zlokalizowane są fragmenty kodujące genów (eksom). Wartością badania genomowego jest to, że obejmuje ono również elementy i regulacyjne niezbędne przy funkcjonowaniu genów. Ich znaczenie z punktu widzenia analizy rutynowej wydaje się jednak ograniczone ze względu na koszty i specjalistyczną aparaturę.</p> <p>Pamiętać jednak należy, że technika NGS nie jest dedykowana do identyfikacji rozległych delecji / duplikacji, a ewentualne identyfikacja takich defektów w trakcie analizy bioinformatycznej, ma jedynie charakter predykcyjny. W przypadku podejrzenia zespołu chromosomowego, techniką z wyboru powinna zostać aCGH.</p> |
| <p>Prof. dr hab. Andrzej Kochański Konsultant Krajowy z dziedziny genetyki klinicznej</p> | <p>Obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całoeksomowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogennej), chorych reprezentujących schorzenia ultrazadkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością <i>loci</i> i alleliczną). Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowane pojedynczych genów metodą Sangera.</p> <p>Zastosowanie badania celowanego metodą Sangera nie pozwala wykluczyć istnienia innych mutacji, które mogą mieć udział w etiopatogenezie molekularnej choroby. Wartość dodana wynikająca z zastosowania metody WES w porównaniu z metodą Sangera polega na uwidocznieniu mutacji sprawczej wraz z szerokim tłem genetycznym. Zastosowanie wyłącznie badania celowanego (metoda Sangera) stwarza ryzyko pominięcia mutacji istotnych klinicznie. Ryzyko pominięcia mutacji istotnych klinicznie jest szczególnie wysokie w przypadku chorób charakteryzujących się heterogennością <i>loci</i> i heterogennością alleliczną.</p> |
|  | <p>Brak – stosowane rozwiązania jak np. wieloletnia diagnostyka kliniczna, polegająca najczęściej na corocznym powtarzaniu tego samego zakresu badań obrazowych, metabolicznych itd. Jest niesłychanie kosztochłonna, nieskuteczna i dokuczliwa dla pacjentów ich rodzin. Pacjenci otrzymują informację, że jedynym badaniem jest sekwencjonowanie eksomu, nier refundowane przez NFZ.</p> <p>Takie badanie można wykonać w ramach diagnostyki zagranicą lub na koszt własny.</p> |

| Ekspert | Treść opinii |
|---|--|
| [REDACTED] | |
| 3. Wskazania oraz metody diagnostyczna rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego | |
| [REDACTED] | <p>W Polsce brak przyjętych takich wytycznych gdyż, ze względu na brak finansowania nowoczesnych metod diagnostyki genetycznej, brak jest dostępności do tych badań.</p> <p>Rekomendacje, opracowane przez zespół ekspertów, genetyków klinicznych nie zostały dotychczas złożone w Ministerstwie Zdrowia ze względu na wspomniany powyżej brak dostępu do tych badań w Polsce.</p> <p>W postępowaniu lekarze różnych specjalności oraz genetycy kliniczni opierają się na rekomendacjach międzynarodowych.</p> |
| [REDACTED] | <p>aCGH, macierzeSNP, badanie eksomu klinicznego, sekwencjonowanie Sangera</p> |
| [REDACTED] | <p>Świadczenie rekomendowane jest w przypadku wskazania klinicznego choroby genetycznie uwarunkowanej w tym choroby dziedzicznej to jest chorób, w których patologia jest pochodną powstania mutacji w DNA</p> <p>Nie ma tu miejsca na wykład o chorobach genetycznie uwarunkowanych. Generalnie to choroby mogące dotyczyć każdego z układów. Często towarzyszy ich występowaniu niepełnosprawność intelektualna. Istotą patologii są zmiany w informacji genetycznej zakodowanej w DNA. Występowanie chorób genetycznie uwarunkowanych jest z reguły stałe dla danej populacji. Bywa, że określoną chorobą występuje w danej populacji częściej niż w innej.</p> <p>Wskazaniem do wykonania badania jest rozpoznanie choroby genetycznie uwarunkowanej. Może to być choroba idiopatyczna, może to być choroba z zespołem cech. Choroba może być przekazywana z pokolenia na pokolenie, może wystąpić (w zależności od typu dziedziczenie) po raz pierwszy w danej rodzinie.</p> <p>Większość chorób objawia się w okresie wczesnym ale szereg chorób szczególnie degeneracyjnych charakteryzuje się późnym wiekiem zachorowania.</p> <p>Szereg chorób genetycznie uwarunkowanych to choroby śmiertelne, szczególnie gdy dotyczą określonych aberracji chromosomowych, w wielu przypadkach - szczególnie gdy brak jest specjalistycznej opieki lekarskiej obserwuje się skrócony czas życia.</p> <p>Koszty procedury: Koszty procedur przedstawione w karcie problemu zdrowotnego są generalnie prawidłowe. Moim zdaniem zaniżone są koszty osobowe. Według zasad przyjętych w Instytucie Matki i Dziecka przy kalkulacji kosztu wykonania eksomu: [REDACTED] PLN, uwzględniające 10h pracy pracownika z dyplomem i 10h - pracownika badawczego, z tytułem magistra</p> <p>Stosowane rutynowo sekwencjonowanie DNA metoda Sangera wykorzystywane jest w analizie pojedynczych, liczących kilkadziesiąt kaset nukleotydów fragmentach DNA. Może być wykorzystane jedynie do potwierdzania wariantów znalezionych w sekwencjonowaniu NGS.</p> |
| [REDACTED] | <p>W Polsce brak przyjętych takich wytycznych gdyż, ze względu na brak finansowania nowoczesnych metod diagnostyki genetycznej, brak jest dostępności do tych badań.</p> <p>Rekomendacje, opracowane przez zespół ekspertów, genetyków klinicznych nie zostały dotychczas złożone w Ministerstwie Zdrowia ze względu na wspomniany powyżej brak dostępu do tych badań w Polsce.</p> <p>W postępowaniu lekarze różnych specjalności oraz genetycy kliniczni opierają się na rekomendacjach międzynarodowych.</p> |

| Ekspert | Treść opinii |
|--|---|
| 4. Procedura/metoda diagnostyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w przedmiotowym wskazaniu | |
| [REDAKTOWANE] | Brak jest takiej celowanej metody. |
| [REDAKTOWANE] | W bieżące praktyce klinicznej wnioskowana technologia ma ograniczone zastosowanie na obecnym etapie wiedzy i możliwościach interpretacji wyników badań. |
| [REDAKTOWANE] | Nie było do tej pory takiej procedury. Stosowana analiza aCGH nie daje tych możliwości co metoda NGS i z reguły wymaga uzupełnienia o sekwencjonowanie DNA. |
| [REDAKTOWANE] | Brak jest badań równoważnych. Pacjenci przestana być kierowani na diagnostykę zagranicą i przestana płacić prywatnie za te badania, a także zostanie przerwana często wieloletnia, zawsze kosztowana dla NFZ i obciążająca dla pacjentów i ich rodzin „karuzela diagnostyczna”. |

4.3.4. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Na podstawie przekazanych opinii eksperckich, informacji uzyskanych w ramach wizyt studyjnych, analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, iż obecnie brak jest innej alternatywnej, równoważnej metody diagnostycznej dla badania całoeksomowego oraz panelu klinicznego, pozwalającej na kompleksowe sekwencjonowanie struktury genomu ludzkiego.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej: *Obecnie nie istnieje alternatywna metoda do metody WES klinicznego i całoeksomowego w przypadku chorych, u których stwierdza się nietypowy obraz kliniczny dla choroby genetycznie uwarunkowanej, chorych u których występują zespoły nakładania (efekt działania więcej niż jednej mutacji patogenicznej), chorych reprezentujących schorzenia ultrazadkie, chorób charakteryzujących się wysoką heterogennością loci i alleliczną). Szczególnie w sytuacji chorób heterogennych genetycznie metodą WES jest nie do zastąpienia przez badania celowane pojedynczych genów metodą Sangera.*

Komentarz Analityków:

Eksperti kliniczni wskazują, iż sekwencjonowanie metodą Sangera, która potencjalnie mogłaby stanowić komparator, jest metodą sekwencjonowania o bardzo ograniczonych możliwościach pozwalającą na sekwencjonowanie jedynie niewielkich fragmentów DNA. We wnioskowanych świadczeniach wg informacji

zawartej w KPZ, metoda Sangera miałaby zastosowanie jako test referencyjny, służący weryfikacji uzyskanych za pomocą NGS wyników sekwencjonowania całokosmowego lub eksomu klinicznego.

Badanie metodą Sangera, umożliwia jednorazowo wykonanie sekwencjonowania ok. 1 000 par zasad, natomiast wielkość genomu wynosi ok. 3 000 000 000 par zasad. Wykonanie jednego sekwencjonowania całokosmowego przy pomocy NGS umożliwia poznanie całej sekwencji kodującej, tzn. ok. 30 000 000 par zasad, co przy wykorzystaniu metody Sangera, wymagałoby wykonania ok. 30 000 badań, aby uzyskać równoważny wynik.

Inne metody diagnostyki genetycznej (np. aCGH, MLPA, FISH, kariotypowanie) nie stanowią komparatora, natomiast są narzędziami komplementarnymi w procesie diagnostyki genetycznej.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących badania eksomu klinicznego lub badania całoeksomowego przy wykorzystaniu technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS), dokonano przeszukiwania systematycznego w następujących bazach publikacji medycznych MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.10.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania oraz diagram selekcji badań zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Tabela 22. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego.

| PICOS | Opis | Komentarz |
|-----------------------|---|---|
| Populacja | Populacja: - z podejrzeniem choroby o podłożu genetycznym, lub - z podejrzeniem mutacji genetycznych mogących indukować wystąpienie choroby o podłożu genetycznym. | Z analizy wyłączono badania tkanek nowotworowych, diagnostyki prenatalnej oraz mikrobiologicznej. Uwzględniono badania, w których populacja osób poddana badaniom eksomu klinicznego lub całoeksomowego wynosi ≥ 40 osób. |
| Interwencja | Sekwencjonowanie całoeksomowe lub panelu obejmującego eksom kliniczny przy wykorzystaniu technologii sekwencjonowania następnej generacji. | Badania dotyczące sekwencjonowania całogenomowego nie były uwzględniane. Z uwagi na brak jednoznacznej interpretacji określenia „eksom kliniczny” nie zdefiniowano w kryteriach włączenia minimalnej liczby genów zawartych w panelach eksomu klinicznego, tj. badanie wszystkich genów, których powiązanie z fenotypem choroby jest znane. Z analizy wyłączono publikacje opisujące badania przy wykorzystaniu celowanych paneli genów (ang. targeted gene panel) ograniczonych do sekwencjonowania genów związanych wyłącznie z określoną lub określonymi jednostkami chorobowymi. Z analizy wyłączono badania opisujące sekwencjonowanie wykonywane metodą <i>deep sequencing</i> z uwagi na istotne różnice metodologiczne oraz koszty wykonania badania. Nie określano prognozy odciążenia dla wartości pokrycia. |
| Komparator | Dowolny lub brak komparatora. | Brak |
| Punkty końcowe | <u>Pierwszorzędowe:</u> - skuteczność diagnostyczna* (ang. diagnostic yield) <u>Drugorzędowe:</u> - czas od przyjęcia do postawienia diagnozy, - inne dowolne istotnie kliniczne punkty końcowe. | W związku z niezidentyfikowaniem technologii referencyjnej dla wnioskowanej technologii, zdecydowano się, zgodnie z literaturą ^{1,2} i opiniami ekspertów, ograniczyć wyszukiwane badania do wskazanego punktu końcowego, z uwagi na możliwość najbardziej wiarygodnego wnioskowania. W przypadku odnalezienia innych istotnych punktów końcowych, zostaną one włączone do analizy. |
| Typ badania | W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą i przeglądów systematycznych bez metaanalizy włączone zostaną badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy zostałyby włączone prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych do analizy zostałyby włączone inne badania oraz opisy serii przypadków. Włączono publikacje pełnotekstowe dostępne w postaci pełnych tekstów w języku polskim oraz angielskim. | Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Z uwagi na szeroką populację analizowaną w niniejszym wyszukiwaniu, selekcja badań będzie odbywać się niezależnie dla każdej z odnalezionych subpopulacji, tj. zostaną włączone badania o najwyższym odnalezionym poziomie jakości dowodów dla poszczególnych subpopulacji. |

* – odsetek pacjentów, u których wybrana procedura diagnostyczna dostarcza informacji potrzebnych do ustalenia ostatecznej diagnozy.

¹ – Matthijs G., et al., Guidelines for diagnostic next-generation sequencing, *European Journal of Human Genetics* (2016) 24, 2–5

| PICOS | Opis | Komentarz |
|-------|------|-----------|
|-------|------|-----------|

² – Weiss M., et al., *Best Practice Guidelines for the Use of Next-Generation Sequencing Applications in Genome Diagnostics: A National Collaborative Study of Dutch Genome Diagnostic Laboratories*, *Hum Mutat* 34:1313–1321, 2013

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Po analizie pełnych tekstów włączono do opracowania łącznie:

- Badanie eksomu klinicznego – 10 prospektywnych badań obserwacyjnych,
- Badanie całoeksomowe – 1 przegląd niesystematyczny z metaanalizą; 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy oraz 25 prospektywnych badań obserwacyjnych.

Szczegóły opis badań uwzględnionych w przeglądzie przedstawiono w rozdziale *Załączniki*.

5.3. Wyniki – badanie eksomu klinicznego (panel kliniczny)

5.3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych badań pierwotnych.

Tabela 23. Wyniki odnalezionych i włączonych do analizy klinicznej badań pierwotnych obserwacyjnych, dotyczących badania eksomu klinicznego metodą NGS.

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|-------------------------------|--|------------|--|---------------------------|-------|--|
| | | | | n/N ² | (%) | |
| Populacja ogólna | | | | | | |
| Ji 2019 | fenotyp wskazujący na podłoże genetyczne choroby | brak | b.d. | 30/73 | 41% | brak |
| Pajusalu 2017 | podejrzenie choroby genetycznej | brak | Badanie CMA zostało przeprowadzone u większości dzieci przed wykonaniem NGS. | 132/501 | 26,3% | brak |
| Lee 2014 | pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej | b.d. | W niektórych przypadkach przeprowadzono wcześniej istotne badania genetyczne i nie ustalono wyraźnego rozwiązania. | 213/814 | 26% | brak |
| Pacjenci neurologiczni | | | | | | |
| Fattahi 2016 | pacjenci z podejrzeniem dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych | b.d. | b.d. | 33/45 | 73,3% | brak |
| Yavarna 2015 | pacjenci z podejrzeniem zaburzeń mendelowskich | b.d. | Badania cytogenetyczne, molekularne lub biochemiczne | 89/149 | 60% | Skrócenie odysei diagnostycznej z 27 do 5 miesięcy (przed zastosowaniem CES vs. po zastosowaniu CES) [p≤0,0001]. |
| Peng 2019 | padaczka lekooporna | brak | b.d. | 26/58 | 44,8% | Redukcja liczby hospitalizacji (liczba zdarzeń/pół roku): z M=0,58±1,14 do M=0,10±0,26 [p<0,05] (średnia łączona z badaniem WES) |

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|--------------------------------|--|------------|--|---------------------------|--------------|---------------------|
| | | | | n/N ² | (%) | |
| Ganapathy 2019 | podejrzenie chorób neurologicznych | brak | b.d. | 405/1012 | 40% | brak |
| Yamamoto 2019 | pacjenci z opóźnieniem rozwojowym (DD), niepełnosprawnością intelektualną (ID), ilorazem intelektualnym (IQ) lub ilorazem rozwoju (DQ) mniejszym niż 70 lub pacjenci z spektrum zaburzeń autystycznych | brak | b.d. | 39/133 | 29,3% | brak |
| Cherot 2018 | zaburzenia neurorozwojowe | brak | Pacjenci z negatywnym wynikiem uprzednich badań genetycznych (CMA, test na łamliwy chromosom X, celowane testy genetyczne) | 56/216 | 25,9% | brak |
| Pacjenci kardiologiczni | | | | | | |
| Gaut 2017 | mikroangiopatie zakrzepowe | brak | b.d. | 18/73 | 25% | brak |

Objaśnienia:

1 – publikacje zestawione od rosnącej do malejącej wartości skuteczności diagnostycznej w poszczególnych populacjach;

2 – liczba osób z postawioną diagnozą/liczba pacjentów badanych

5.4. Wyniki – badanie całościowe (WES)

5.4.1. Przeglądy systematyczne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki włączonych do analizy 3 przeglądów: 1 przeglądu niesystematycznego z metaanalizą (Fernandez 2019) oraz 2 przeglądów systematycznych bez metaanalizy (Yska 2019 oraz Shakiba 2018).

Tabela 24. Wyniki odnalezionych i włączonych do analizy klinicznej przeglądów systematycznych i niesystematycznych, dotyczących badania całoeksomowego wykonanego metodą NGS.

| Publikacja | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | | Inne punkty końcowe | | |
|---|---|-------------------------|--|---|---|---------------------------------|--|--|--|
| | | | | Badanie | n/N ¹ | Wyniki z metaanalizy (OR) lub % | | | |
| Fernandez 2019* | pacjenci z epilepsją o nieznanym etiologii | Brak badań genetycznych | Ocena etiologiczna | <u>Wyniki dla WES:</u> | | | Efektywność kosztowa mierzona wskaźnikiem ICER. Wyniki przedstawiono w części dotyczącej analizy ekonomicznej. | | |
| | | | | Veeramah 2013 | 7/10 | 0,7 (95%CI: 0,35; 0,93) | | | |
| | | | | Michaud 2014 | 13/18 | 0,72 (95%CI: 0,47; 0,90) | | | |
| | | | | Dyment 2015 | 7/9 rodzin z diagnozą; 8/11 dotkniętych osób | 0,78 (95%CI: 0,40; 0,97) | | | |
| | | | | Retterer 2015 | 232/830 | 0,28 (95%CI: 0,25; 0,31) | | | |
| | | | | He big 2016 | 112/293 | 0,38 (95%CI: 0,33; 0,44) | | | |
| | | | | Berg 2017 | 11/33 | 0,33 (95%CI: 0,18; 0,52) | | | |
| | | | | Metaanaliza dla proporcji – model efektów losowych: | | | | OR=0,45 (95%CI: 0,33; 0,57) I ² =85%, brak wartości p | |
| Yska 2019 (4 badania dotyczące WES, 2 badania dotyczące WES i celowanego panelu genów, 8 badań dotyczących celowanego panelu genów) | pacjenci, którzy z wcześniej zdiagnozowanym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności lub byli podejrzewani o jego posiadanie według parametrów klinicznych określonych przez autorów badania | Brak | Stray-Pedersen 2017 – konwencjonalne testy genetyczne, Maffucci 2016 – b.d., Mukda 2017 – b.d., Abolhassani 2019 – konwencjonalne metody genetyczne, Gallo 2016 – rozszerzone testy diagnostyczne (6 pacjentów), | <u>Wyniki dla WES:</u> | | | brak | | |
| | | | | Stray-Pedersen 2017 | 110/278 | 40% | | | |
| | | | | Maffucci 2016 | 15/50 | 30% | | | |
| | | | | Mukda 2017 | 12/25 | 50% | | | |
| | | | | Abolhassani 2018 | 189/243 | 79% | | | |
| | | | | <u>Wyniki łączone dla WES i panel:</u> | | | | | |
| | | | | Gallo 2016 | 7/45 | 16% | | | |
| Abolhassani 2019 | 86/126 | 68% | | | | | | | |
| Shakiba 2018 | pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i | Brak | b.d. | <u>pozytywny wynik:</u> | | | brak | | |
| | | | | Tarailo-Graovac 2016 | 28 | 68% | | | |
| | | | | Al-Shmasi 2016 | 43 | 50,5% | | | |

| Publikacja | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | | Inne punkty końcowe |
|------------|--------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------|
| | | | | Badanie | n/N ¹ | Wyniki z metaanalizy (OR) lub % | |
| | neuro-genetycznymi | | | Zhu 2015 | 29 | 24,4% | |
| | | | | Yang 2014 | 455 | 25,9% | |
| | | | | Soden 2014 | 45 | 45% | |
| | | | | Lee 2014 | 83 | 28% | |
| | | | | Yang 2013 | 62 | 25% | |
| | | | | Salazar 2012 | 40 | 33,9% | |
| | | | | De Ligt 2012 | 16 | 16% | |

Objaśnienia:

* – W publikacji Fernandez 2019 wyszukiwanie zostało przeprowadzone tylko w jednej bazie.

1 – liczba osób z postawioną diagnozą molekularną /liczba pacjentów badanych

5.4.2. Badania pierwotne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki odnalezionych badań pierwotnych.

Tabela 25. Wyniki odnalezionych i włączonych do analizy klinicznej badań pierwotnych, dotyczących badania całoeksomowego metodą NGS.

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|--|---|----------------|---|---|--|--|
| | | | | n/N ² | % | |
| Populacja ogólna, głównie z podejrzeniem chorób o podłożu genetycznym | | | | | | |
| Tan 2017 | Podejrzenie choroby monogenowej | brak | U wszystkich dzieci minimum jedna ocena kliniczna oraz konsylium. Populacja pacjentów, u których nie udało się postawić diagnozy. | 23/44 | 52% | U 6 pacjentów diagnoza miała wpływ na leczenie. Średni czas trwania <i>odysei diagnostycznej</i> wynosił 6 lat (u każdego pacjenta wykonano wcześniej średnio 19 testów oraz przeprowadzono 4 konsultacje genetyczne oraz 4 inne). |
| Neveling 2013 | Głuchota, ślepotą, zaburzenia ruchowe, zaburzenia mitochondrialne oraz rak jelita grubego | Metoda Sangera | U większości pacjentów poprzednie testy genetyczne dały negatywne wyn ki. Brak informacji jakie testy zostały zastosowane. | 186 pacjentów badanych metodą WES (interwencja); brak danych dot. liczby postawionych diagnoz | <u>Interwencja:</u> ślepotą 52% , głuchota 44% , | brak |

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|-------------------------------|---|------------|---|--|---|--|
| | | | | n/N ² | % | |
| | | | | 3293 pacjentów badanych metodą Sangera (komparator). | zaburzenia ruchowe 20% , zaburzenia mitochondrialne 16% , rak jelita grubego 3% <u>Komparator:</u> ślepota 25%, głuchota 10%, zaburzenia ruchowe 5%, zaburzenia mitochondrialne 11%, rak jelita grubego 0% | |
| Theunissen 2018 | Podejrzenie choroby mitochondrialnej | brak | b.d. | 28/57 | 49% | brak |
| Mak 2018 | Podejrzenie choroby genetycznej | brak | b.d. | 43/104 | 41% | brak |
| Trujillano 2016 | Pacjenci z podejrzeniem chorób mendelowskich. | b.d. | b.d. | 307/1000 | 30,7% | brak |
| Lazardis 2016 | Pacjenci w <i>odysei diagnostycznej</i> | brak | b.d. | 15/51 | 29% | brak |
| Retterer 2015 | Pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej | brak | b.d. | 876/3040 | 28,8% | brak |
| Pacjenci neurologiczni | | | | | | |
| Iwama 2019 | Syndrom Retta | brak | Sekwencjonowanie Sangera, u 19 pacjentów MLPA. | 47/77 | 61,0% | brak |
| Cordoba 2018 | Podejrzenie choroby neurogenetycznej | brak | U 36 pacjentów wykonano wcześniejszą analizę przy użyciu celowanych paneli genów. | 16/40 | 40% | Średni czas trwania <i>odysei diagnostycznej</i> wynosił 11 lat. |
| Evers 2017 | Zaburzenia neurorozwojowe | brak | Określenie fenotypu choroby przez klinicystów. | 25/72 | 35% | U 8 pacjentów diagnoza miała wpływ na dalsze leczenie. |
| Demos 2019 | Epilepsja | brak | Badanie za pomocą mikromacierzy chromosomalnej. | 59/180 | 33% | brak |
| Papuc 2018 | Encefalopatia połączona z epilepsją | brak | Badanie za pomocą mikromacierzy chromosomalnej. | 20/63 | 32% | brak |

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|-------------------------|---|--|---|---|-------|--|
| | | | | n/N ² | % | |
| Visser 2017 | pacjenci z neurologicznymi objawami o podejrzeniu pochodzenia genetycznego. | konwencjonalna diagnostyka genetyczna – 11/150 (7,3%). | b.d. | 44/150 | 29,3% | brak |
| Walsh 2017 | Populacja pacjentów z neuropatiami obwodowymi | brak | b.d. | Początkowa analiza ograniczona do wirtualnego panelu genów: | | Wykorzystanie opieki zdrowotnej: Średnio pacjenci mieli 3,4 (zakres 1–9) wizyt specjalistycznych wyłącznie w celach diagnostycznych. 17 pacjentów poddano dodatkowym badaniom neurofizjologicznym (najczęściej powtarzany NCS). 8 pacjentów przeszło co najmniej jeden test inwazyjny, w tym nakłucie łądźwiowe lub biopsję nerwów i mięśni. 40 (80%) pacjentów przeszło jakąś formę wcześniejszych badań genetycznych. Średnia liczba testów genetycznych przed rekrutacją wynosiła 2 (zakres 0–6). 5 pacjentów poddano wcześniej testom w postaci panelu genów ukierunkowanego na neuropatię. Średni koszt diagnozy – wyniki przedstawiono w części dotyczącej analizy ekonomicznej. |
| | | | | 11/50 | 22% | |
| | | | | Rozszerzona reanaliza danych: | | |
| | | | | 7/36 | 20% | |
| Peng 2019 | Padaczka lekooporna | brak | b.d. | 13/74 | 17,3% | Redukcja hospitalizacji (zdarzenia/pół roku) (z M=0,58±1,14 do 0,10±0,26 [p<0,05]) (średnia łączona z badaniem CES) |
| Perucca 2017 | Padaczka ogniskowa | brak | b.d. | 5/40 | 12,5% | U 1 pacjenta diagnoza miała wpływ na leczenie |
| Tsang 2018 | Osoby z padaczką noworodkową, niemowlęcą lub dziecięcą | b.d. | Badanie za pomocą mikromacierzy chromosomalnej. | 6/50 | 12% | Znaleziono jeden wariant o nieznanym znaczeniu (1/50, 2%) |
| Du 2018 | Autyzm | brak | Mikromacierze | 7/80 | 8,8% | brak |

| Publikacja ¹ | Populacja | Komparator | Wcześniejsza diagnostyka genetyczna | Skuteczność diagnostyczna | | Inne punkty końcowe |
|---|---------------------------------------|--------------|--|---------------------------|--------------|--|
| | | | | n/N ² | % | |
| Tammimies 2015 | Dzieci ze spektrum autyzmu | b.d. | U 12 z 258 probandów (4,7%) zdiagnozowano także klinicznie wyraźny zespół na podstawie badania fizykalnego z ukierunkowanym sekwencjonowaniem lub bez niego. 2/95 miało już wykonaną 1 diagnozę molekularną z CMA | 8/95 | 8,4% | brak |
| Schormair 2017 | Choroba Parkinsona | brak | b.d. | 4/80 | 5% | brak |
| Inne schorzenia uwarunkowane genetycznie | | | | | | |
| Rao 2019 | Choroby nerek | brak | b.d. | 369/1001 | 36,2% | brak |
| Wang 2018 | Odziedziczone dystrofie siatkówki | brak choroby | Brak badań genetycznych. | 30/91 | 33% | brak |
| Lata 2017 | Przewlekła choroba nerek | brak | b.d. | 22/92 | 24% | Inicjacja celowanych badań, badania przesiewowe rodziny pod kątem selekcji dawcy, zmiany w terapii |
| Charbit Henrion 2018 | Wcześnie występujące zapalenie jelit | brak | b.d. | 10/51 | 20% | brak |
| Hauer 2018 | Pacjenci o niskim wzroście | b.d. | ukierunkowane testy genetyczne, systematyczne fenotypowanie (ang. systematic phenotyping) | 33/200 | 16,5% | brak |
| DeLigt 2012 | Pacjenci z IQ mniejszym lub równym 50 | brak | Profilowanie genomowe oraz celowane badania genów. | 16/100 | 16% | brak |

Objaśnienia:

1 – publikacje zestawione od rosnącej do malejącej wartości skuteczności diagnostycznej w poszczególnych populacjach;

2 – liczba osób z postawioną diagnozą molekularną /liczba pacjentów badanych.

5.5. Podsumowanie

5.5.1. Badanie eksomu klinicznego

Podsumowanie odnalezionych i włączonych do analizy badań pierwotnych

Wśród sześciu badań, opisujących populację pacjentów neurologicznych, najwyższa skuteczność diagnostyczna, tj. 73,3%, została osiągnięta w populacji pacjentów, u których podejrzewane było wystąpienie chorób nerwowo-mięśniowych (Fattahi 2016). U pacjentów z podejrzeniem zaburzeń mendlowskich (Yavarna 2015), wynik ten wyniósł 60%, a także istotnie statystycznie skrócony został czas do postawienia diagnozy u tej grupy pacjentów po włączeniu zastosowania CES z 27 do 5 miesięcy ($p < 0,0001$). Zastosowanie badania eksomu klinicznego wykazało również skuteczność diagnostyczną na poziomie 44,8% (Peng 2019) oraz 40% (Ganapathy 2019), odpowiednio u pacjentów z padaczką lekooporną oraz u pacjentów z podejrzeniem chorób neurologicznych. U pacjentów z padaczką lekooporną wskazano również znamiennej statystycznie redukcję liczby hospitalizacji ze średnio 58 (SD=1,14) do 0,10 (SD=0,26) zdarzeń na pół roku ($p < 0,05$). Najniższą skuteczność diagnostyczną wykazano w populacji pacjentów niezdiagnozowanych z objawami związanymi z różnymi opóźnieniami rozwojowymi (29,3%, Yamamoto 2019) oraz u pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi (25,9%, Cherot 2018).

W trzech badaniach badano zastosowanie NGS w ogólnej populacji pacjentów. Najwyższą skuteczność diagnostyczną (41%) stwierdzono w populacji pacjentów, u których fenotyp wskazywał na podłoże genetyczne choroby (Ji 2019). W dwóch badaniach u pacjentów z podejrzeniem chorób genetycznych (Pajusalu 2017, Lee 2014) skuteczność diagnostyczna osiągnęła wartość odpowiednio 26,3% oraz 26%.

Odnaleziono również jedno badanie (Gaut 2017) przeprowadzone wśród populacji pacjentów z mikroangiopatiami zakrzepowymi, u których zastosowanie badania eksomu klinicznego za pomocą metody NGS, pozwoliło ustalić genetyczną diagnozę u 25% badanych pacjentów.

Najniższa skuteczność diagnostyczna została wykazana w badaniu Walsh 2017 w populacji pacjentów z neuropatiami obwodowymi i wyniosła 20%, natomiast dodatkowa rozszerzona analiza danych, pozwoliła uzyskać dodatkowe 20% diagnoz genetycznych u pacjentów bez wcześniejszej diagnozy genetycznej molekularnej.

5.5.2. Badanie całoeksomowe

Podsumowanie odnalezionych i włączonych do analizy przeglądów systematycznych

W ramach wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy trzy opracowania wtórne: Fernandez 2019, Yska 2019 oraz Shakiba 2018.

W przeglądzie niesystematycznym z metaanalizą – Fernandez 2019 – uwzględniono badania dotyczące WES, mikromacierzy chromosomowej (CMA) oraz panelu epilepsji (EP). W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki dla diagnostyki z zastosowaniem WES. Populację docelową stanowili pacjenci z epilepsją o nieznanym etiologii. Do metaanalizy włączono sześć badań (Veeramah 2013, Michaud 2014, Dyment 2015, Retterer 2015, Helbig 2016, Berg 2017), w których badano skuteczność diagnostyczną samego WES. W metaanalizie proporcji zastosowano model efektów losowych, a iloraz szans wynosił $OR=0,45$ (95%CI: 0,33; 0,57); $I^2=85\%$ (brak wartości p).

W odnalezionym i włączonym do analizy przeglądzie systematycznym Yska 2019 uwzględniono badania dotyczące zastosowania WES, celowanych paneli genów lub połączenia obu zakresów sekwencjonowania. W analizie uwzględniono wyniki dla diagnostyki z zastosowaniem WES lub łączonej. Populację docelową stanowili pacjenci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności. W czterech włączonych do przeglądu badaniach (Stray-Pedersen 2017, Maffucci 2016, Mukda 2017, Adolhassani 2018) badano skuteczność diagnostyczną zastosowania samego WES i wyniosła ona odpowiednio: 40%, 30%, 50% i 79%. W dwóch badaniach (Gallo 2016, Abolhassani 2019) badano skuteczność diagnostyczną przy pomocy WES i/lub celowanych paneli genów, osiągając przy tym odpowiednio wyniki: 16% i 68%.

W drugim włączonym do analizy przeglądzie, Shakiba 2018, populacją uwzględnioną w przeglądzie byli pacjenci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i neurogenetycznymi. W przeglądzie uwzględnionych zostało 9 badań (Tarailo-Garovac 2016, Al-Shamasi 2016, Zhu 2015, Yang 2014, Soden 2014, Lee 2014, Yang 2013, Salazar 2012, DeLigt 2012), w których zastosowanie WES osiągnęło skuteczność diagnostyczną na poziomie od 16% do 68%, odpowiednio dla każdego z badań po: 68%, 50,5%, 24,4%, 25,9%, 45%, 28%, 25%, 33,9% i 16%.

Podsumowanie odnalezionych i włączonych do analizy badań pierwotnych

W ramach wyszukiwania odnaleziono łącznie 25 badań pierwotnych odnoszących się do zastosowania badania WES. Poniżej przedstawiono podsumowanie w podziale na zidentyfikowane populacje.

Pacjenci z chorobami neurologicznymi

W odnalezionych 12 badaniach pierwotnych, najwyższą skuteczność diagnostyczną, zastosowania badania WES, wykazano w populacji pacjentów z Syndromem Retta (Iwama 2019), wynoszącą 61%.

W trzech badaniach (Cordoba 2018, Evers 2017, Vissers 2017) badano skuteczność diagnostyczną wśród szerokiej populacji pacjentów, z odpowiednio: podejrzeniem choroby neurogenetycznej, zaburzeniami neurorozwojowymi oraz z objawami neurologicznymi z podejrzeniem podłoża genetycznego choroby. Uzyskane wyniki wynosiły odpowiednio 40%, 35% oraz 29,3%. Dodatkowo, w badaniu Cordoba 2018, wskazano, iż średni czas trwania odysei diagnostycznej przed postawieniem diagnozy wynosił 8 lat, natomiast w badaniu Evers 2017, wynik zastosowanej diagnostyki miał wpływ na proces leczenia 8 z 16 osób, u których postawiono diagnozę.

W dwóch badaniach, oceniano skuteczność zastosowania WES w populacji pacjentów z epilepsją (Demos 2019) lub z encefalopatią połączoną z epilepsją (Papuc 2018). Uzyskany wynik skuteczności diagnostycznej był zbliżony i wynosił odpowiednio 33% oraz 32%.

Trzy badania (Peng 2019, Perucca 2017, Tskang 2018) odnosiły się do populacji pacjentów z padaczką (odpowiednio: lekooporna, ogniskowa oraz noworodkowa/niemowlęca/dziecięca), gdzie wyniki skuteczności diagnostycznej również były zbliżone: 17,3%, 12,5% oraz 12%. Dodatkowo, w badaniu Peng 2019 wykazano i.s. zmniejszenie liczby hospitalizacji ze średnio 0,58 (SD=1,14) do 0,10 (SD=0,26) zdarzeń na pół roku ($p < 0,05$).

Odnaleziono dwa badania oceniające skuteczność diagnostyczną zastosowania WES u populacji z autyzmem (Du 2018, Tammimies 2015), gdzie osiągnięto wyniki na poziomie odpowiednio 8,8% oraz 8,4%.

Najniższą skuteczność diagnostyczną obserwowano w populacji pacjentów z chorobą Parkinsona (Schormair 2017), wynoszącą 5%.

Populacja ogólna, głównie z podejrzeniem chorób o podłożu genetycznym.

Odnaleziono siedem badań, odnoszących się do szerokiej populacji pacjentów, z podejrzeniem wystąpienia różnych, niesprecyzowanych chorób.

Najwyższy wynik skuteczności diagnostycznej wykazano w badaniu Tan 2017, na populacji pacjentów z podejrzeniem chorób monogenowych, gdzie wynik wynosił 52%. Wskazano również, iż postawienie diagnozy molekularnej miało wpływ na dalsze leczenie u 6 na 23 pacjentów. Średni czas trwania odysei diagnostycznej wynosił 6 lat, a u każdego pacjenta wykonano wcześniej średnio 19 testów, przeprowadzono 4 konsultacje genetyczne oraz 4 inne konsultacje.

W badaniu Neveling 2013, oceniano skuteczność diagnostyczną zastosowania WES, w porównaniu do sekwencjonowania Sangera. Osiągnięto następujące wyniki dla poszczególnych grup pacjentów: głuchota (WES 44% vs. Sanger 10%), ślepotą (WES 52% vs. Sanger 25%), zaburzenia ruchowe (WES 20% vs. Sanger 5%), zaburzenia mitochondrialne (WES 16% vs. Sanger 11%) oraz rak jelita grubego (WES 3% vs. Sanger 0%).

W badaniach Theunissen 2018, Mak 2018, Trujillano 2016 oraz Retter 2015 badano skuteczność diagnostyczną NGS w następujących populacjach: podejrzenie choroby mitochondrialnej, podejrzenie choroby genetycznej, podejrzenie chorób mendelowskich oraz pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej, osiągając przy tym odpowiednio dla poszczególnych badań następujące wartości: 49%, 41%, 30,7% oraz 28,8%.

U pacjentów w odysei diagnostycznej (Lazardis 2016), zastosowanie badania WES wykazało 29% skuteczności diagnostycznej.

Pacjenci z chorobami nerek

Ocena skuteczności diagnostycznej WES w populacji pacjentów z chorobami nerek (Rao 2019) lub przewlekłymi chorobami nerek (Lata 2017) wykazała wynik na poziomie odpowiednio 36,2% oraz 24%.

Pozostałe populacje

W populacji pacjentów z dziedzicznymi dystrofiami siatkówki (Wang 2018), badanie WES pozwoliło na postawienie diagnozy genetycznej u 33% pacjentów.

U pacjentów z wcześniej występującym zapaleniem jelit (Charbit Henrion 2018) zastosowanie diagnostyki WES pozwoliło na postawienie diagnozy u 20% pacjentów.

W badaniu Hauer 2018 poszukiwano u pacjentów genetycznej przyczyny występowania niskiego wzrostu, u których wcześniejsza diagnostyka nie pozwoliła ustalić przyczyny; diagnostyka WES wykazała skuteczność diagnostyczną na poziomie 16,5%.

Najniższą skuteczność diagnostyczną zastosowania badania WES (16%) wykazano w badaniu Deligt 2012, w którym badano pacjentów z $IQ \leq 50$.

5.5.3. Ograniczenia

- Wyszukiwanie ograniczono do publikacji, w których badana była populacja co najmniej 40 pacjentów,
- Z uwagi na brak odnalezienia informacji dotyczących (w oparciu o literaturę, wytyczne oraz opinie ekspertów) technologii referencyjnych dla sekwencjonowania następnej generacji brak jest punktów końcowych określających wiarygodność diagnostyczną (np. czułość, swoistość, PPV, NPV),
- Z uwagi na niesprecyzowaną populację w przedstawionych Kartach Problemu Zdrowotnego (brak wskazania pacjentów nowotworowych), po konsultacjach eksperckich zdecydowano się na wyłączenie badań obejmujących badanie tkanki nowotworowej. Nie wykluczano badań obejmujących diagnostyki nowotworów dziedzicznych,
- Zdecydowana większość odnalezionych badań w ramach analizy klinicznej są to badania bez grupy kontrolnej co ogranicza możliwości wnioskowania. Brak odnalezienia badań porównawczych jest spójny z uwagami części ekspertów dotyczących braku technologii alternatywnych do badań opartych o NGS.

5.6. Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania technologii NGS w odniesieniu do ocenianych badań genetycznych.

5.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL i FDA). Nie odnaleziono informacji ani zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa wykorzystania sekwenatorów NGS, poza notatką bezpieczeństwa z dnia 18 kwietnia 2018 r. nr FSN0258 firmy Illumina dotyczącą niewłaściwego wzoru oznakowania ośmiu sekwenatorów z linii MiSeqDx.. Jednakże, z uwagi na fakt, iż większość sekwenatorów nie ma statusu wyrobu medycznego, brak jest formalnego obowiązku publikowania informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Odnaleziono natomiast raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) z 2018 r. pn.: „Bezpieczeństwo badań genetycznych” (nr ewidencyjny 19/2018/P/17/102/LWA⁸) dotyczący bezpieczeństwa badań genetycznych, którego szczegóły i kluczowe informacje przedstawiono poniżej.

W Polsce, mimo dynamicznego rozwoju genetyki, nie ma regulacji prawnych, które określałyby kompleksowo zasady wykonywania poradnictwa genetycznego, bankowania materiału oraz bezpieczeństwa danych

⁸ <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf> (dostęp: 3.12.2019 r.)

genetycznych. Zgodnie z ustaleniami powyższego raportu NIK wskazano, iż brak jest organizacji systemu opieki genetycznej oraz stosownych rozwiązań prawnych w tym zakresie, a fragmentaryczne zapisy dotyczące bezpieczeństwa badań genetycznych są zawarte w kilkunastu niespójnych aktach prawnych.

Problemy dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane w ww. raporcie NIK przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Problemy związane z bezpieczeństwem wykonywania badań genetycznych.

| Zidentyfikowany problem |
|--|
| Brak kompleksowych regulacji prawnych |
| Brak nadzoru nad wykonywaniem badań genetycznych |
| Niewielka liczba specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej |
| Wykonywanie badań bez konsultacji z lekarzem specjalistą w dziedzinie genetyki |
| Wykonywanie badań poza granicami kraju |
| Wykonywanie badań bez uzyskania zgody pacjenta |
| Brak właściwej ochrony danych osobowych |
| Dostęp osób nieuprawnionych do danych wrażliwych na temat zdrowia pacjenta |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: "Bezpieczeństwo badań genetycznych" Raport NIK z 2018 r. (nr ewid. 19/2018/P/17/102/LWA)

W związku z brakiem kompleksowych regulacji oraz brakiem nadzoru nad obszarem genetyki, istnieje wysokie ryzyko pomyłek oraz błędnej interpretacji wyników, a także niewystarczającej ochrony danych genetycznych osób badanych. Sekwencjonowanie NGS generuje bardzo dużą ilość danych na temat predyspozycji genetycznych danej osoby. Są to dane wrażliwe, których niewłaściwe wykorzystanie może spowodować duże szkody dla osoby badanej.

Dodatkowo, NIK zwraca uwagę na małą liczbę lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej i diagnostów laboratoryjnych specjalizacji laboratoryjna genetyka medyczna, wskazując odpowiednio: na koniec lipca 2017 r. 118 aktywnych zawodowo lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki, a na ostatni dzień III kw. 2017 r. 194 diagnostów laboratoryjnych specjalizujących się w dziedzinie genetyki klinicznej.

Szczegółowe informacje w zakresie liczebności ww. specjalistów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej w latach 2016–2017.

| Zawód | Styczeń 2016 | Koniec 2016 r. | Koniec lipca 2017 r. | 31.12.2019 r. |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej | 112 (107 wykonujących zawód) | 115 (111 wykonujących zawód) | 122 (118 wykonujących zawód) | 134 (129 wykonujących zawód) |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: "Bezpieczeństwo badań genetycznych" Raport NIK z 2018 r. o nr ewidencyjnym P/17/102/LWA, oraz Centralnego Rejestru Lekarzy RP Naczelnej Rady Lekarskiej.

Tabela 28. Liczba diagnostów laboratoryjnych specjalistów w dziedzinie genetyki klinicznej w latach 2016–2017.

| Zawód | Koniec 2015 r.* | Koniec 2016 r.* | Ostatni dzień III kwartału 2017 r.* | Stan na dzień 3.02.2020 r.** |
|---|-----------------|-----------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Diagnosta laboratoryjny specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej | 181 | 191 | 194 | 180 |

Źródła:

* – opracowanie własne AOTMiT na podstawie: "Bezpieczeństwo badań genetycznych" Raport NIK z 2018 r. o nr ewidencyjnym P/17/102/LWA

** – dane otrzymane w korespondencji elektronicznej z Krajową Izbą Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL)

W momencie opracowywania niniejszego raportu w resorcie zdrowia trwają prace nad ustawą o badaniach genetycznych i biobankowaniu (projekt nr UD400⁹, pn. „Projekt ustawy o badaniach genetycznych i biobankowaniu”).

⁹ UD400 – Projekt ustawy o badaniach genetycznych i biobankowaniu – <https://bip.kprm.gov.pl/kpr/form/r6701822110555.Projekt-ustawy-o-badaniach-genetycznych-i-biobankowaniu.html> (dostęp: 28.01.2020 r.)

W projekcie ustawy zaplanowano uregulowanie kluczowych kwestii dotyczących pobierania, przechowywania i badań genetycznych materiału ludzkiego, takie jak:

- zdefiniowanie najważniejszych pojęć, takich jak: test genetyczny, badania genetyczne, cechy genetyczne itd.,
- określenie zakresu badań genetycznych (przesiewowe, zdrowotne, naukowe),
- określenie zasad prowadzenia działalności gospodarczej polegającej na pobieraniu i przechowywaniu materiału genetycznego oraz wykonywaniu badań genetycznych,
- określenie podmiotu uprawnionego do weryfikacji warunków niezbędnych do podjęcia działalności w zakresie badań genetycznych, a także jej nadzoru,
- opisanie praw osoby, od której pochodzi materiał genetycznych, a w szczególności prawa do kompleksowej informacji dotyczącej wykonania badań oraz zasad przechowywania i utylizacji pobranego materiału, a także konieczności wyrażenia skutecznej prawnie zgody na takie działania,
- opisanie zasad dostępu do wyników badań genetycznych oraz poradnictwa genetycznego.

[KPRM]

6. Analiza ekonomiczna

W niniejszym opracowaniu odstąpiono od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej z uwagi na:

1. niespecyficzne kryteria włączenia, co może skutkować szeroką populacją potencjalnie kwalifikującą się do wnioskowanych świadczeń;
2. rozbieżności w wynikach analizy klinicznej w zależności od grupy pacjentów poddanej badaniu (skuteczność diagnostyczna w zakresie od 5 do ponad 60%);
3. obecność na rynku wielu sekwenatorów NGS, dla których mogą wystąpić różnice w zakresie skuteczności diagnostycznej, a także kosztów przeprowadzenia analizy;
4. obecności na rynku komercyjnych paneli do wykonania badania eksomu klinicznego, obejmujących różny zakres genów, co również ma przełożenie na koszty oraz skuteczność diagnostyczną.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, które zostało wykonane podczas opracowywania analizy klinicznej. Charakterystyka odnalezionych publikacji znajduje się w rozdziale *Załączniki*.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, które zostało wykonane podczas opracowywania analizy klinicznej, nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową zastosowania panelu eksomu klinicznego (CES), natomiast odnaleziono pięć publikacji dotyczących badania całoeksomowego, które włączono do analizy ekonomicznej: 1 przegląd niesystematyczny z metaanalizą (Fernandez 2019) oraz 3 badania pierwotne (Palmer 2018, Schofield 2017, Walsh 2017). Dodatkowo w ramach przeszukania źródeł bibliograficznych odnalezionych publikacji zidentyfikowano i włączono do analizy 1 przegląd systematyczny (Philips 2018).

Tabela 29. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych w podziale na opracowania wtórne i badania pierwotne.

| Badanie | Wyniki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------|---|--|---|--|---------|-----|---------|------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|--|--------------------------|---|--|---|------------|---|---------------------------------|---|--|---|
| Opracowania wtórne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fernandez 2019* Kraj: nd. Cel: porównanie opłacalności strategii badań genetycznych u pacjentów z padaczką o nieznannej etiologii. | <ul style="list-style-type: none"> • Obecne badanie uwzględnia scenariusz kliniczny, w którym pacjent z padaczką nie ma cech klinicznych sugerujących konkretny zespół genetyczny i początkowo przeszedł ocenę etiologiczną, która nic nie ujawniła. • Najbardziej opłacalnym ekonomicznie badaniem był WES (ICER=15 000 USD/diagnoza), w porównaniu do panelu epilepsji (dalej: EP) (ICER=15 848 USD/diagnoza) i CMA (ICER=17 888 USD/diagnoza). • Jednak po uwzględnieniu potencjalnego błędu publikacji (ang. publication bias), najbardziej opłacalnym testem był EP (ICER: 15 848 USD/diagnoza), a następnie WES (ICER: 34 500 US/diagnoza). Spośród strategii kombinacji najbardziej opłacalną strategią była WES, następnie jeśli nie jest diagnostyczna, EP, a następnie jeśli nie jest diagnostyczna, CMA (ICER: 15 336 USD/diagnoza), chociaż uwzględniając potencjalne stronniczość publikacji, najbardziej opłacalną strategią był EP±CMA±WES (ICER: 18 385 USD/diagnoza). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phillips 2018 Kraj: Australia Cel: Określenie kluczowych wyzwań w opracowywaniu metodologicznym analiz ekonomicznych zastosowania testów przy wykorzystaniu NGS. | <p>Uwaga: w niniejszej tabeli przedstawiono badania opisujące interwencje tożsame z wnioskowanymi świadczeniami. Pominięto analizy uwzględniające wykorzystanie celowanych paneli genów lub inne badania. Wszystkie badania prowadzone były w Australii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Cel</th> <th>Choroba</th> <th>Interwencja/komparator</th> <th>Punkty końcowe – wyniki</th> <th>Wnioski autorów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schofield 2017</td> <td>ocena wartości ekonomicznej zastosowania panelu genów lub WES w chorobach nerwowomięśniowych</td> <td>choroby nerwowomięśniowe</td> <td>WES oraz panele genów / biopsja mięśniowa z oceną białek (tradycyjna)</td> <td>koszt za dodatkową diagnozę – zastosowanie WES przynosi oszczędność 10 204 AUD za diagnozę</td> <td>zastosowanie WES jest bardziej kosztowo-efektywne niż tradycyjnej diagnostyki</td> </tr> <tr> <td>Stark 2017</td> <td>ocena trzech różnych ścieżek diagnostycznych przy wykorzystaniu WES</td> <td>pediatryczne choroby monogenowe</td> <td>1: WES po zastosowaniu wyczerpującej standardowej diagnostyki, 2: WES w zastępstwie części diagnostyki, 3: WES w zastępstwie większości</td> <td>koszt za dodatkową diagnozę: 1: 6 327 AUD, 2: 2 045 AUD, 3: -1 702 AUD.</td> <td>Wczesne zastosowanie WES potraja skuteczność diagnostyczną za 1/3 kosztów na diagnozę</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Badanie | Cel | Choroba | Interwencja/komparator | Punkty końcowe – wyniki | Wnioski autorów | Schofield 2017 | ocena wartości ekonomicznej zastosowania panelu genów lub WES w chorobach nerwowomięśniowych | choroby nerwowomięśniowe | WES oraz panele genów / biopsja mięśniowa z oceną białek (tradycyjna) | koszt za dodatkową diagnozę – zastosowanie WES przynosi oszczędność 10 204 AUD za diagnozę | zastosowanie WES jest bardziej kosztowo-efektywne niż tradycyjnej diagnostyki | Stark 2017 | ocena trzech różnych ścieżek diagnostycznych przy wykorzystaniu WES | pediatryczne choroby monogenowe | 1: WES po zastosowaniu wyczerpującej standardowej diagnostyki, 2: WES w zastępstwie części diagnostyki, 3: WES w zastępstwie większości | koszt za dodatkową diagnozę: 1: 6 327 AUD, 2: 2 045 AUD, 3: -1 702 AUD. | Wczesne zastosowanie WES potraja skuteczność diagnostyczną za 1/3 kosztów na diagnozę |
| Badanie | Cel | Choroba | Interwencja/komparator | Punkty końcowe – wyniki | Wnioski autorów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schofield 2017 | ocena wartości ekonomicznej zastosowania panelu genów lub WES w chorobach nerwowomięśniowych | choroby nerwowomięśniowe | WES oraz panele genów / biopsja mięśniowa z oceną białek (tradycyjna) | koszt za dodatkową diagnozę – zastosowanie WES przynosi oszczędność 10 204 AUD za diagnozę | zastosowanie WES jest bardziej kosztowo-efektywne niż tradycyjnej diagnostyki | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stark 2017 | ocena trzech różnych ścieżek diagnostycznych przy wykorzystaniu WES | pediatryczne choroby monogenowe | 1: WES po zastosowaniu wyczerpującej standardowej diagnostyki, 2: WES w zastępstwie części diagnostyki, 3: WES w zastępstwie większości | koszt za dodatkową diagnozę: 1: 6 327 AUD, 2: 2 045 AUD, 3: -1 702 AUD. | Wczesne zastosowanie WES potraja skuteczność diagnostyczną za 1/3 kosztów na diagnozę | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Wyniki | | | | | |
|---|--|---|---------------------------------|---|--|---|
| Opracowania wtórne | | | | | | |
| | Tan 2017 | zbadań wpływu sekwencjonowania metodą WES u niezdiagnozowanych pacjentów z podejrzeniem występowania chorób monogenowych oraz analiza kosztów-efektywności, | podejrzenie chorób monogenowych | wcześniejszej diagnostyki WES u pacjenta / standardowa ścieżka diagnostyczna | koszt za dodatkową diagnozę: •zastosowanie WES na pierwszej wizycie w ramach opieki wysokospecjalistycznej: oszczędności za dodatkową diagnozę: 6 838 AUD, •zastosowanie WES na pierwszej konsultacji genetycznej: oszczędności za dodatkową diagnozę: 4 140 AUD | WES u pacjenta z podejrzeniem chorób monogenowych posiada wysoką skuteczność diagnostyczną oraz największą efektywność-kosztowa jest przy zastosowaniu na wczesnym etapie diagnostyki |
| * – W publikacji Fernandez 2019 wyszukiwanie zostało przeprowadzone tylko w jednej bazie. | | | | | | |
| ** – W wynikach publikacji Philips 2018 przedstawiono badania opisujące interwencje tożsame z wnioskowanymi świadczeniami. Pominięto analizy uwzględniające wykorzystanie celowanych paneli genów lub inne badania genetyczne. | | | | | | |
| Badania pierwotne | | | | | | |
| Palmer 2018 Kraj: Australia Cel: dostarczenie analizy opłacalności podejścia opartego na wykonaniu trio sekwencjonowania eksomowego (ang. trio exome sequencing) w porównaniu ze standardowymi testami, w dobrze zdefiniowanej grupie klinicznej 32 pacjentów z epileptyczną encefalopatią (ang. epileptic encephalopathy, EE), których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu. | <ul style="list-style-type: none"> • Populacją byli pacjenci z epileptyczną encefalopatią (ang. epileptic encephalopathy, EE), których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu. • Średni całkowity koszt diagnozy metodą NGS (testy pierwszego i drugiego wyboru) na pacjenta dla standardowej ścieżki diagnostycznej wynosił 11 828 AUD [95%CI (10 677 AUD;13 027 AUD)] w porównaniu do 9 537 AUD [95%CI [9 412 AUD; 9 684 AUD]] w miejscu (ang. in-house) za pomocą sekwencjonowania eksomu (ang. exome sequencing – dalej: ES). • Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność diagnostyczną ścieżki diagnostycznej ES (50% w porównaniu z 6,3%), oznaczało to, że średni koszt badania na diagnozę dla standardowej ścieżki diagnostycznej wynosił 189 243 AUD (95% CI: 72 703 AUD; 406 142 AUD) w porównaniu do 19 074 AUD [95%CI (14 421 AUD; 27 969 AUD)] dla ścieżki ES (tj. ścieżka standardowa kosztuje około 10 razy więcej na diagnozę). • Ścieżka diagnostyczna ES przynosi oszczędności w porównaniu ze ścieżką standardową, w wysokości 5 236 AUD (95% CI: 2483 AUD; 9784 AUD) za każdą dodatkową diagnozę. | | | | | |
| Schofield 2017 Kraj: Australia Cel: ocena ekonomicznego wpływu przejścia na diagnostykę molekularną za pomocą wyników diagnostycznych w zakresie stosowania tradycyjnych techn k diagnostycznych w porównaniu do technologii masowego równoległego sekwencjonowania | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z wrodzonymi dystrofiami mięśniowymi (ang. congenital muscular dystrophies) oraz pacjenci z miopatią nemalinową (ang. nemaline myopathy), • Panel obejmujące geny związane z chorobami nerwowo-mięśniowymi (dalej: panel NMD) był najbardziej opłacalny, a oszczędność kosztów na diagnozę wyniosła 23 390 AUD (95% CI: 14 595 AUD; 41 184 AUD) w porównaniu z tradycyjnymi badaniami diagnostycznymi. • WES oferował oszczędność kosztów na diagnozę w wysokości 13 732 AUD (95% CI: 7 938 AUD; 23 473 AUD) w porównaniu z tradycyjnymi badaniami diagnostycznymi. • Średni koszt tradycyjnego badania diagnostycznego wyniósł 10 491 AUD (95% CI: 9 115 AUD; 11 848 AUD) na pacjenta i 22 596 AUD (95% CI: 17 444 AUD; 31 498 AUD) za udaną diagnozę. • Panel NMD dostarczył 16 diagnoz więcej niż tradycyjne badania (42/56 pacjentów, 75%), 28,6% (95% CI: 17,8 – 41,1%) wzrost wskaźników diagnostycznych i kosztował 6 683 AUD (95% CI: 5 276 AUD – 7 947 AUD) mniej na pacjenta (statystycznie istotne przy poziomie istotności $\alpha=5\%$). • Panel NMD kosztował mniej niż jedną czwartą kosztu tradycyjnej ścieżki diagnostycznej 5 077 AUD (95% CI: 4 228 AUD – 6 100 AUD). • WES odznaczył się znacznie mniejszym kosztem na pacjenta, przy koszcie około jednej trzeciej kosztu tradycyjnej ścieżki postępowania na diagnozę 7 734 AUD (95% CI: 6 166 AUD – 9 696 AUD). | | | | | |

| Badanie | Wyniki |
|---|--|
| Opracowania wtórne | |
| <p>Walsh 2017</p> <p>Kraj: Australia</p> <p>Cel: określenie skuteczności diagnostycznej oraz efektywności kosztowej sekwencjonowania całokosmowego w populacji pacjentów z neuropatiami obwodowymi</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Populacją w badaniu byli pacjenci z neuropatiami obwodowymi. • Analiza efektywności kosztowej: autorzy w badaniu wskazują, iż w sumie w tej kohorcie wydano 192 627 AUD na wcześniejsze badania i oceny do celów diagnostycznych, przy średnim koszcie 4 013 AUD na pacjenta (SD 2 776 AUD w przedziale 526 – 13 128 AUD). • Wykonanie WES kosztowało 111 894 AUD (2000 AUD dla WES i 331 AUD dla dwóch konsultacji z doradcą genetycznym na pacjenta), co spowodowało średni koszt diagnozy 16 027 AUD. • Gdyby WES został wykonany we wcześniejszym punkcie odysei diagnostycznej zgodnie z analizą scenariusza, średni koszt diagnozy wyniósłby 12 413 AUD, co daje całkowitą oszczędność kosztów wynoszącą 22,5%. |

Podsumowanie

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową zastosowania panelu eksomu klinicznego.

W zakresie badania całokosmowego odnaleziono 5 publikacji opisujących wyniki analiz efektywności kosztowej.

W przeglądzie systematycznym Philips 2018 przedstawiono badania opisujące interwencje tożsame z wnioskowanym świadczeniem, dlatego też w niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono trzy australijskie badania (Schofield 2017, Stark 2017, Tan 2017):

1. W publikacji Schofield 2017 oceniana była wartość ekonomiczna zastosowania panelu genów lub WES w chorobach nerwowomięśniowych. Stwierdzono, iż zastosowanie WES przynosi oszczędność 10 204 AUD (26 618 PLN) za diagnozę w porównaniu z tradycyjną diagnostyką.
2. W badaniu Stark 2017 oceniano trzy różne ścieżki diagnostyczne przy wykorzystaniu WES w populacji pacjentów pediatrycznych z chorobami monogenowymi. Jedną z interwencji był WES po zastosowaniu wyczerpującej standardowej diagnostyki, co skutkowało kosztem w wysokości 6 327 AUD (16 505 PLN) za dodatkową diagnozę. Kolejną z interwencji był WES w zastępstwie części diagnostyki, co dawało wynik 2 045 AUD (5 335 PLN) za dodatkową diagnozę. Trzecią z interwencji był WES w zastępstwie większości (nie wskazano odsetka) wcześniejszej diagnostyki, co generowało oszczędność w wysokości 1 702 AUD (4 440 PLN) za dodatkową diagnozę.
3. W badaniu Tan 2017, w którym badano wpływ sekwencjonowania metodą WES u niezdiagnozowanych pacjentów z podejrzeniem występowania chorób monogenowych oraz przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, zastosowanie WES (w porównaniu ze standardową ścieżką diagnostyczną) na 1. wizycie w ramach opieki wysokospecjalistycznej generowało oszczędności za dodatkową diagnozę w wysokości 6 838 AUD (17 838 PLN), a na pierwszej konsultacji genetycznej – 4 140 AUD (10 800 PLN).

W przeglądzie Fernandez 2019 przeprowadzono metaanalizę w zakresie efektywności kosztowej mikromacierzy chromosomowej (CMA), panelu epilepsji z testami delecji/duplikacji (EP) oraz sekwencjonowania całego eksomu (WES). Populacją byli pacjenci z epilepsją o nieznannej etiologii, u których rozważana jest diagnostyka genetyczna. Najbardziej opłacalnym ekonomicznie badaniem był WES (ICER=15 000 USD/diagnoza [58 499 PLN]), w porównaniu do EP (ICER=15 848 USD/diagnoza [61 806 PLN]) i CMA (ICER=17 888 USD/diagnoza [69 761 PLN]). Jednakże po uwzględnieniu potencjalnego błędu publikacji, najbardziej opłacalnym testem był EP (ICER=15 848 USD/diagnoza [61 806 PLN]), a następnie WES (ICER=34 500 USD/diagnoza [134 547 PLN]).

W badaniu Palmer 2018 analizowano opłacalność podejścia opartego na wykonaniu trio sekwencjonowania eksomowego w porównaniu ze standardowymi testami w grupie pacjentów z epileptyczną encefalopatią, u których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu. Biorąc pod uwagę poprawioną wydajność diagnostyczną ścieżki ES (50% w porównaniu z 6,3%), oznaczało to, że średni koszt badania na diagnozę dla standardowej ścieżki wynosił 189 243 AUD (493 659 PLN) (95%CI: 72 703 AUD; 406 142 AUD) w porównaniu do 19 074 AUD (49 756 PLN) (95%CI: 14 421 AUD; 27 969 AUD) dla ścieżki ES (tj. standardowa ścieżka diagnostyczna kosztuje około 10 razy więcej w przeliczeniu na jedną diagnozę przy pomocy ES).

W publikacji Schofield 2017 oceniano ekonomiczny wpływ przejścia na diagnostykę molekularną za pomocą wyników diagnostycznych w zakresie stosowania tradycyjnych technik diagnostycznych w porównaniu do technologii masowego równoległego sekwencjonowania. WES odznaczył się znacznie mniejszym kosztem w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy koszcie około jednej trzeciej kosztu tradycyjnej ścieżki postępowania na diagnozę 7 734 AUD (20 174 PLN) (95%CI: 6 166 AUD; 9 696 AUD).

W badaniu Walsh 2017 określano skuteczność diagnostyczną oraz efektywność kosztowej sekwencjonowania całokomplexowego w populacji pacjentów z neuropatiami obwodowymi. Wykonanie WES kosztowało 111 894 AUD (291 887 PLN) (2 000 AUD dla klinicznego WES i 331 AUD dla dwóch konsultacji z doradcą genetycznym w przeliczeniu na jednego pacjenta), co spowodowało średni koszt diagnozy 16 027 AUD (41 808 PLN). W przypadku wykonania WES we wcześniejszym punkcie odysei diagnostycznej zgodnie z analizą scenariusza, średni koszt jednej diagnozy wyniósłby 12 413 AUD (32 381 PLN), co daje całkowitą oszczędność kosztów wynoszącą 22,5%.

Biorąc pod uwagę wyniki z pięciu powyższych publikacji włączonych do niniejszej analizy, można stwierdzić, że we wszystkich odnalezionych analizach zastosowanie WES, mimo wyższej ceny wykonania pojedynczego badania, wykazało niższy koszt w przeliczeniu na pojedynczą diagnozę jak również na pacjenta. Badania dotyczące umiejscowienia wpływu badania genetycznego WES w ścieżce diagnostycznej również świadczą na korzyść wykorzystania tej metody na jak najwcześniejszym etapie diagnostyki ze względu na znaczne obniżenie kosztów badań genetycznych ponoszonych na jednego pacjenta.

[Kurs: NBP]

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 30. Badania genetyczne w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej]

| M. Badania genetyczne | | | |
|-----------------------|-----------|---|--|
| 913 | Brak kodu | Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe – prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów) | <p>1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych</p> <p>2. Personel:</p> <p>1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub</p> <p>2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.</p> <p>3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:</p> <p>1) mikroskop;</p> <p>2) termocykler;</p> <p>3) wirówka preparacyjna;</p> <p>4) pipeta automatyczna;</p> <p>5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.</p> <p>4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia:</p> <p>1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,</p> <p>b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,</p> <p>c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,</p> <p>d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową,</p> <p>e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;</p> <p>2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;</p> <p>3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów:</p> <p>a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i duplikacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym niezrównoważeniem materiału genetycznego autosomów),</p> <p>b) zespoły m krodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CATCH22, Langer-Giedion, siatkówczak, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów),</p> <p>c) zaburzenia cielesno-płciowe (np. zespół Klinefeltera i Turnera oraz ich warianty, zaburzenia determinacji płci, wady rozwojowe narządów płciowych, zaburzenia okresu dojrzewania, pierwotny i wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm),</p> |
| 914 | Brak kodu | 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>1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</p> <p>a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat,</p> <p>b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka,</p> <p>c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka,</p> <p>d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową,</p> <p>e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu;</p> <p>2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych;</p> <p>3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych dla następujących grup pacjentów:</p> <p>a) zespoły aberracji chromosomów autosomalnych (np. Downa, Edwardsa, Patau, zespoły częściowych delecji i duplikacji autosomów – łącznie ponad 400 zespołów spowodowanych dużym niezrównoważeniem materiału genetycznego autosomów),</p> <p>b) zespoły m krodelecji (np. Prader-Willi, Angelman, cri du chat, Wolf-Hirschhorn, Miller-Dieker, CATCH22, Langer-Giedion, siatkówczak, Rubinstein-Taybi, Williams, WAGR i inne – łącznie około 40 zespołów),</p> <p>c) zaburzenia cielesno-płciowe (np. zespół Klinefeltera i Turnera oraz ich warianty, zaburzenia determinacji płci, wady rozwojowe narządów płciowych, zaburzenia okresu dojrzewania, pierwotny i wtórny brak miesiączki, hipogonadyzm),</p> |

| M. Badania genetyczne | | | |
|-----------------------|-----------|--|--|
| 915 | Brak kodu | Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji | <p>d) brak oczekiwanego prawidłowego rozwoju fizjologicznego (np. niedobór wzrostu i masy ciała, opóźnienie rozwoju psychoruchowego),</p> <p>e) izolowane wady rozwojowe o genetycznej etiologii (małogłowie, wady serca i inne),</p> <p>f) zespoły wad rozwojowych (ponad 3000 sklasyfikowanych zespołów – w ogromnej większości o etiologii genetycznej),</p> <p>g) upośledzenie umysłowe – bez towarzyszących zaburzeń lub jako część zespołów wad oraz chorób metabolicznych (spowodowane aberracjami chromosomowymi, subteleromowymi, uwarunkowane jednogеноwo lub wieloczynnikowo),</p> <p>h) autyzm, nadpobudliwość, zaburzenia zachowania mogące być częścią zespołu genetycznego,</p> <p>i) genetycznie uwarunkowane wady rozwojowe i choroby narządu wzroku,</p> <p>j) dysplazje kostne (achondroplazja, hypochondroplazja, pseudoachondroplazja, NP., SEDC, SEMDC, Marshall, Stickler, diastrophic dwarfism, campomelic dwarfism, metatrophic dwarfism, dysplazja obojczykowo-czaszkowa i inne),</p> <p>k) mukowiscydoza i inne choroby genetyczne z zajęciem układu oddechowego,</p> <p>l) choroby neurologiczne i neurodegeneracyjne uwarunkowane genetycznie (np. rdzeniowy zanik mięśni – wszystkie formy, opuszkowo-rdzeniowy zanik mięśni, ataksje rdzeniowo-mózdzkowe, ataksja Friedreicha, choroba Charcot-Marie-Tooth, choroba Huntingtona i inne choroby neurodegeneracyjne),</p> <p>m) choroby pierwotnie mięśniowe o genetycznej etiologii (dystrofie mięśniowe Duchenne'a i Beckera, dystrofia miotoniczna i inne genetycznie uwarunkowane choroby mięśni),</p> <p>n) zespoły z postępującą częściową hipoplazją lub hiperplazją ciała,</p> <p>o) genetycznie uwarunkowane choroby skóry (dysplazje ektodermalne i inne),</p> <p>p) choroby serca o genetycznej etiologii (zespół CATCH22, zespół wydłużonego QT, kardiomiopatie i inne),</p> <p>r) choroby spowodowane genetycznie uwarunkowanymi defektami kolagenu i mutacjami w innych genach o podobnej funkcji,</p> <p>s) choroby metaboliczne uwarunkowane genetycznie (dla których nie ma odrębnych poradni specjalistycznych),</p> <p>t) głuchota uwarunkowana genetycznie,</p> <p>u) inne określone choroby genetycznie uwarunkowane (mitochondrialne i inne),</p> <p>w) niepowodzenia rozrodu (brak ciąży, wrodzony brak nasieniowodów, zaburzenia spermatogenezy, poronienia nawykowe, wczesne obumarcia ciąży, porody martwe, zgon dziecka w okresie perinatalnym).</p> |
| 916 | brak kodu | Badania biochemiczne lub enzymatyczne | |

Powyższe badania genetyczne są finansowane ze środków publicznych w ramach produktów rozliczeniowych: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem badań metodami biologii molekularnej” oraz „diagnostyka cukrzycy monogenowej” na podstawie zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.

Finansowanie badań genetycznych przy wykorzystaniu metody NGS w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej

Badanie całoeksomowe i badanie eksomu klinicznego przy wykorzystaniu sekwencjonowania następnej generacji, nie jest wyszczególnione w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia, przy czym realizacja tych metod formalnie możliwa jest w ramach metod wskazanych w pozycji 915 – Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji.

Finansowanie badań genetycznych, ujętych w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia, z uwzględnieniem m.in. metod biologii molekularnej, reguluje zarządzenie Prezesa NFZ Nr 45/2019/DSOZ z dnia 11 kwietnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Zakres badań genetycznych przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 31. Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [Zarządzenie Prezesa NFZ nr 45/2019/DSOZ].

| Lp. | Kod zakresu | Nazwa zakresu | Kod produktu | Nazwa produktu | Wartość punktowa produktu rozliczeniowego * |
|-----|----------------|--------------------|-----------------|---|---|
| 12 | 11.1210.053.02 | Badania genetyczne | 5.10.00.0000041 | Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych | 517 |
| 13 | | | 5.10.00.0000043 | Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych | 1 034 |
| 14 | | | 5.10.00.0000047 | Diagnostyka cukrzycy monogenowej – badania genetyczne | 2 154 |

1 pkt = 1 PLN

* – wartość obejmuje zryczałtowany koszt wszystkich metod objętych poszczególnym produktem rozliczeniowym

Wymieniony powyżej produkt rozliczeniowy o kodzie: 5.10.00.0000043 „Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, odnosi się do wszystkich metod diagnostycznych wymienionych w części M załącznika nr 2 do ww. rozporządzenia (rodzaj zastosowanej metody nie podlega raportowaniu do NFZ), tym samym nie określa precyzyjnie przeprowadzonych metod diagnostycznych.

W związku z powyższym w chwili obecnej nie ma produktu rozliczeniowego przewidzianego do odrębnego rozliczania badania całoeksomowego lub badania eksomu klinicznego przy wykorzystaniu sekwencjonowania następnej generacji.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie informacji dotyczącej możliwości finansowania wnioskowanych świadczeń.

Tabela 32. Zestawienie danych dotyczących finansowania wnioskowanych technologii ze środków publicznych.

| Wnioskowana technologia | Finansowanie ze środków publicznych | | | |
|---|--|--|--|---|
| | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) | Leczenie szpitalne (LS) | Programy zdrowotne | Programy lekowe |
| <p>Badanie: Badanie eksomu klinicznego (panelu > 4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych;</p> <p>Wnioskowane wskazanie: - diagnostyka chorób genetycznych (niejednoznaczny obraz kliniczny)</p> | <p>Badanie prawdopodobnie może być finansowane w ramach AOS w innych wskazaniach niż wnioskowane – patrz Uzasadnienie poniżej.</p> <p>Uzasadnienie: W części M załącznika nr 2 do rozporządzenia MZ z dnia 6 listopada 2013 r. wykaz świadczeń gwarantowanych obejmuje sekwencjonowanie (lp. 915 „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji”). Wnioskowane badanie obejmuje analizę całoeksomową metodą sekwencjonowania. W rozporządzeniu brak jest wyszczególnienia dot. obszaru sekwencjonowania (sekwencjonowanie całego genomu/ panelu genów lub <i>loci</i> /pojedynczego genu(ów) / pojedynczego interwału genetycznego), w związku z powyższym nie wyklucza sekwencjonowania całego eksomu metodą NGS.</p> <p>Ww. załącznik nie obejmuje wskazań wnioskowanych w KPZ.</p> | <p>Analogicznie jak w przypadku finansowania w AOS prawdopodobnie może być finansowane w ramach produktu rozliczeniowego „zaawansowane badania genetyczne [kod produktu: 5.53.01.0005003]*</p> <p>* – wartość obejmuje zryczałtowany koszt wszystkich metod objętych wymienionym produktem rozliczeniowym</p> | <p>Badanie nie jest finansowane w ramach programów zdrowotnych.</p> | <p>Brak możliwości weryfikacji</p> |
| <p>Badanie: Badanie całoeksomowe (WES; <i>Whole Exome Sequencing</i>) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS; <i>Next Generation</i>)</p> | <p>Badanie prawdopodobnie może być finansowane w ramach AOS w innych wskazaniach niż wnioskowane – patrz Uzasadnienie poniżej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> | <p>Analogicznie jak w przypadku finansowania w AOS prawdopodobnie może być finansowane w</p> | <p>Badanie nie jest finansowane w ramach programów zdrowotnych.</p> | <p>Brak możliwości weryfikacji</p> |

| Wnioskowana technologia | Finansowanie ze środków publicznych | | | |
|---|---|---|--------------------|-----------------|
| | Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) | Leczenie szpitalne (LS) | Programy zdrowotne | Programy lekowe |
| <i>Sequencing</i>) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych Wnioskowane wskazanie: - diagnostyka chorób genetycznych (niejednoznaczny obraz kliniczny, wymóg szybkiej diagnostyki) | W części M załącznika nr 2 do rozporządzenia MZ z dnia 6 listopada 2013 r. wykaz świadczeń gwarantowanych obejmuje sekwencjonowanie (lp. 915 „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji”. Wnioskowane badanie obejmuje analizę całoeksomową metodą sekwencjonowania. W przytoczonym rozporządzeniu brak jest wyszczególnienia dot. obszaru sekwencjonowania (sekwencjonowanie całego genomu/ panelu genów lub <i>loci</i> /pojedynczego genu(ów) / pojedynczego interwału genetycznego), w związku z powyższym nie wyklucza sekwencjonowania całego eksomu metodą NGS. Ww. załącznik nie obejmuje wskazań wnioskowanych w KPZ. | ramach produktu rozliczeniowego „zaawansowane badania genetyczne [kod produktu: 5.53.01.0005003]* * – wartość obejmuje zryczałtowany koszt wszystkich metod objętych wymienionym produktem rozliczeniowym | | |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę wniosków o możliwość refundacji wykonania badań za granicą opartych o NGS, zgodnie z informacjami przekazanymi przez ██████████ (██████████).

Tabela 33. Liczba wniosków o refundację badań za granicą opartych o NGS.

| Badanie | Rok | | | | |
|----------------------------|------|------|------|------|------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| Badanie całoeksomowe | 12 | 14 | 38 | 44 | 12 |
| Badanie eksomu klinicznego | 0 | 3 | 10 | 5 | 15 |

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych przekazanych przez ██████████

7.2. Opinia Prezesa NFZ

Dnia 29.05.2018 r. wystosowano prośbę do Prezesa NFZ o przygotowanie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia (zgodnie z art. 31a ust. 1 pkt. 7 ustawy o świadczeniach), w sytuacji kwalifikacji badań genetycznych (objętych zleceniem Ministra Zdrowia) jako świadczeń gwarantowanych ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w tym poniższych badań:

- *Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu),*
- *Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing)*

z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.

W odpowiedzi na powyższą korespondencję Prezes NFZ przedstawił opinię w sprawie przedmiotowego zlecenia, tj. w odniesieniu do rocznego wpływu na budżet płatnika w przypadku zakwalifikowania wszystkich wymienionych w zleceniu Ministra badań genetycznych, których łączny koszt został oszacowany na kwotę 20 297 000 000 złotych (na podstawie danych z poszczególnych KPZ).

Z uwagi, iż przedmiotem niniejszego raportu jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia: „**Badanie eksomu klinicznego**” i „**Badanie całoeksomowe**”, jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w związku z tym poniższej przedstawiono opinię Prezesa NFZ w odniesieniu

do potencjalnych kosztów dla płatnika w przypadku wprowadzenia przedmiotowych świadczeń do wykazu świadczeń gwarantowanych.

W opinii Prezesa NFZ wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych poniższych metod w ramach diagnostyki genetycznej będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w skali roku na poziomie:

- *Badanie eksomu klinicznego* – 13 408 000 PLN,
- *Badanie całoeksomowe* – 19 760 000 000 PLN (ok. 97% kosztów wszystkich wnioskowanych w zleceniu MZ badań).

Jednocześnie Prezes NFZ podkreślił, iż „powyższe obliczenia mają charakter szacunkowy i faktyczna liczba przebadanych pacjentów może być większa niż oszacowana, co przekłada się na trudny do oszacowania skutek finansowy dla płatnika publicznego”. W korespondencji Prezesa NFZ wskazano również, że finansowanie badań genetycznych musiałoby odbywać się w ramach obecnie dostępnych środków na koszty świadczeń opieki zdrowotnej (kosztem zmniejszenia finansowania innych rodzajów/zakresów świadczeń) lub poprzez proporcjonalnie podniesienie składki zdrowotnej.

7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT

7.3.1. Metodyka oszacowania

7.3.1.1. Liczba pacjentów

W niniejszej analizie przeprowadzono szacowanie wielkości populacji potencjalnie kwalifikującej się do wnioskowanych świadczeń – badań przy uwzględnieniu trzech wariantów w zakresie liczebności pacjentów. Metodykę oraz wyniki oszacowań dla rocznej populacji w podziale na oba oceniane badania genetyczne przedstawiono poniżej.

1. Oszacowanie liczebności populacji wg Kart Problemu Zdrowotnego

1. *Sekwencjonowanie eksomu klinicznego:*

W KPZ liczebność populacji została oszacowana na podstawie częstości występowania aberracji chromosomowych u żywo urodzonych dzieci, która wynosi 1%. Do wyliczenia użyto liczby żywych urodzeń w roku 2016 wg danych GUS. Wartość ta wyniosła 382 000 żywych urodzeń, z czego 1% to 3 820 osób.

2. *Sekwencjonowanie całoeksomowe:*

W KPZ liczebność populacji została oparta o oszacowanie epidemiologiczne, zgodnie ze wskazaną literaturą. Liczebność populacji wnioskowanej, zgodnie z oszacowaniami w KPZ, stanowi 10% całkowitej liczby ludności Polski, tj. 3 800 000. W KPZ podkreślono również, iż z dużym prawdopodobieństwem docelowa liczebność populacji będzie mniejsza.

W KPZ nie przedstawiono danych pozwalających oszacować roczną populację potencjalnie kwalifikującą się do badania, w związku z czym nie uwzględniono powyższej wartości w oszacowaniu własnym Agencji.

2. Oszacowanie liczebności populacji wg danych NFZ:

Sekwencjonowanie eksomu klinicznego oraz sekwencjonowanie całoeksomowe:

Do szacowania populacji przyjęto dane NFZ z realizacji wykonania świadczenia: *Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych* (kod produktu: 5.10.00.0000043) w latach 2016, 2017 i 2018. W poniższej tabeli przedstawiono przedmiotowe dane.

Tabela 34. Dane NFZ z realizacji świadczenia „Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” z lat 2016–2018.

| Rok | Liczba unikalnych PESEL | Krotność produktu rozliczeniowego | Wartość zrealizowana produktu rozliczeniowego |
|----------------|-------------------------|-----------------------------------|---|
| 2016 | 26 027 | 26 123 | 26 807 704 PLN |
| 2017 | 28 038 | 29 253 | 30 013 584 PLN |
| 2018 | 30 526 | 30 677 | 31 623 918 PLN |
| Średnia | 28 197 | ~28 684 | ~29 481 735 PLN |

Źródło: opracowanie własny na podstawie bazy danych NFZ

Jak wynika z powyższych danych, w ciągu lat 2016–2018, kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych była wykonana średnio u 28 197 indywidualnych pacjentów.

3. Oszacowanie liczebności populacji wg oszacowań ekspertów:

Sekwencjonowanie eksomu klinicznego oraz sekwencjonowanie całoeksomowe:

W wyniku przeprowadzonego spotkania studyjnego ([REDACTED]) uzyskano informację, iż szacunkowa liczebność populacji, która zostałaby ewentualnie skierowana w chwili obecnej na badanie z użyciem sekwencjonowania NGS (CES lub WES), wynosiłaby od 2 000 do 4 000 osób rocznie.

Zgodnie z opinią przekazaną przez innego eksperta ([REDACTED]), u 2% do 4% żywo urodzonych dzieci, rozpoznaje się mnogie lub pojedyncze wady rozwojowe, natomiast u kolejnych 3% do 5%, rozpoznaje się poważne lub łżejsze zaburzenia rozwoju somatycznego i/lub intelektualnego w czasie odległym od daty porodu. Zgodnie z tymi danymi wady genetyczne mogą dotyczyć od 5% do 9% żywych urodzeń, czyli od 19 226 do 34 608 osób¹⁰.

Z uwagi na wysoką zbieżność pomiędzy danymi NFZ a oszacowaniem populacji docelowej według wskazań eksperta ([REDACTED]), jako wariant pośredni przyjęto arbitralnie połowę liczby pacjentów według oszacowania na podstawie bazy danych NFZ, tj. ~14 099 pacjentów.

7.3.1.2. Koszt diagnostyki

Z uwagi na przekazane opinie ekspertów, wskazujące, iż proponowane w KPZ koszty wykonania badania eksomu klinicznego oraz badania całoeksomowego są poprawne, w niniejszej analizie przyjęto następujące koszty:

1. Sekwencjonowanie eksomu klinicznego – koszt całkowity: 3 510 PLN
2. Sekwencjonowanie całoeksomowe – koszt całkowity: 5 200 PLN

Szczegółowe koszty składowe dla powyższych świadczeń, a także główne różnice, wskazane zostały w rozdziale *Ocena proponowanego sposobu finansowania*.

7.3.1.3. Horyzont czasowy

Z uwagi na brak empirycznych danych umożliwiających oszacowanie rzeczywistego przyrostu populacji kwalifikowanej do świadczenia, a co za tym idzie szacowanych kosztów realizacji świadczenia, analiza została przedstawiona w perspektywie jednego roku dla obu badań.

¹⁰ Zgodnie z danymi GUS, w latach 2015–2017, urodziło się odpowiednio 369 300, 382 300 oraz 402 000 dzieci. Nie odnaleziono danych dla urodzeń w latach 2018–2019. W niniejszej analizie przyjęto średnią z ww. lat, która wyniosła 384 533 żywych urodzeń.

7.3.2. Wyniki

7.3.2.1. Koszty przedstawione w Kartach Problemu Zdrowotnego

1. Sekwencjonowanie eksomu klinicznego:

W KPZ roczny koszt świadczenia dla płatnika publicznego dla badania eksomu klinicznego oszacowano na 13 408 200 PLN. Wartość tą uzyskano szacując roczną wielkość populacji badanej na 3 820 osoby i mnożąc ją przez koszt świadczenia wynoszący 3 510 PLN: $3\,820 \times 3\,510 = 13\,408\,200$ PLN.

2. Sekwencjonowanie całoeksomowe:

Dla badania całoeksomowego w KPZ nie podano rocznego kosztu świadczenia dla płatnika publicznego. Przedstawiono wyliczenie kosztu wykonania badania dla 10% populacji Polski, co wyniosłoby 19 760 000 000 PLN.

7.3.2.2. Oszacowanie skutku finansowego dla szacowanej populacji

W ramach oszacowania wpływu finansowania wnioskowanych świadczeń na budżet płatnika publicznego rozważono następujące trzy scenariusze populacyjne, w perspektywie jednego roku:

- Scenariusz minimalny:** populacja docelowa: 2 000 – 4 000 osób (na podstawie danych populacyjnych szacowanych przez ekspertów ([REDACTED]) co do obecnego wyjściowego zapotrzebowania na badania CES lub WES)

Tabela 35. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza minimalnego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 2 000 – 4 000 osób | 3 510 PLN | 7 020 000 – 14 040 000 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | 10 400 000 – 20 800 000 PLN |

- Scenariusz pośredni: populacja docelowa: 14 099 osób** (na podstawie danych NFZ z realizacji wykonania świadczenia: „Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych” w latach 2016–2018. Z uwagi na brak raportowania do NFZ wykonania konkretnej metody, przyjęto 50% ze średniej liczby pacjentów (tzn. z ok. 28,2 tys.), u których rozliczono ww. świadczenie):

Tabela 36. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza pośredniego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 14 099 osób | 3 510 PLN | 49 487 490 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | 73 314 800 PLN |

- Scenariusz maksymalny: populacja: 34 608 osób** (na podstawie oszacowań eksperta ([REDACTED]) – obliczona w oparciu o maksymalny odsetek występowania wad genetycznych u żywo urodzonych dzieci w skali roku):

Tabela 37. Oszacowanie potencjalnych kosztów wprowadzenia scenariusza maksymalnego.

| Badanie | Populacja | Jednostkowy koszt świadczenia | Koszt roczny dla płatnika publicznego |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 34 608 osób | 3 510 PLN | 121 474 080 PLN |
| Badanie całoeksomowego (WES) | | 5 200 PLN | 179 961 600 PLN |

Podsumowanie

Podsumowanie powyższych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki oszacowania własnego Agencji dla badania CES oraz WES w trzech zaproponowanych scenariuszach.

| Świadczenie: | Koszt jednostkowy (PLN) | Scenariusz | | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | | Minimalny (2 000 – 4 000 pacjentów) | Pośredni (14 099 pacjentów) | Maksymalny (34 608 pacjentów) |
| Badanie eksomu klinicznego (CES) | 3 510 | 7 020 000 – 14 040 000 PLN | 49 487 490 PLN | 121 474 080 PLN |
| Badanie całoeksomowe (WES) | 5 200 | 10 400 000 – 20 800 000 PLN | 73 314 800 PLN | 179 961 600 PLN |

Podsumowując powyższe scenariusze, należy podkreślić, iż w przypadku kwalifikacji obu świadczeń (badania eksomu klinicznego (CES) oraz badania całoeksomowego (WES)), zakładana łączna liczebność populacji prawdopodobnie pozostawałaby stała, z uwagi na możliwość stosowania zamiennie badania WES, jak i CES w niektórych przypadkach.

W przypadku kwalifikacji obu badań jednocześnie, roczny koszt powinien zawierać się w przedziale pomiędzy oszacowanymi wynikami: minimalnymi – dla badania eksomu klinicznego, a maksymalnymi – badania całoeksomowego, tj. od 7 020 000 zł do 179 961 600 zł, w zależności od liczebności populacji docelowej i wykorzystania poszczególnych świadczeń.

7.3.2.3. Podsumowanie

W porównaniu z przedstawionymi w Kartach Problemu Zdrowotnego oszacowaniami kosztów w przypadku świadczenia obejmującego badanie eksomu klinicznego (CES) na poziomie 13 480 200 PLN, oszacowanie własne Agencji jest na zbliżonym poziomie w ramach górnej granicy minimalnego wariantu oszacowania, tj. 14 040 000 PLN. Wynika to z bardzo zbliżonego szacunku liczebności populacji docelowej. Zdaniem analityków Agencji jest to oszacowanie wiarygodne.

W przypadku oszacowania kosztów badania całoeksomowego (WES), wartość ww. kosztu wskazana w KPZ wynosi 19 760 000 000 PLN. Wartość ta wynika z przyjętych w KPZ założeń, że badaniu WES będzie podlegał ok. 3,8 mln osób przy jednostkowej wycenie świadczenia na poziomie 5 200 PLN. W opinii analityków liczebność wnioskowanej populacji wydaje się być znacznie zawyżona, a wartość podana w KPZ wynika z mało wiarygodnych źródeł bibliograficznych (Boczkowski 1990). Oszacowania przedstawione w KPZ nie odnoszą się do wartości rocznego kosztu realizacji świadczenia, co stwarza wątpliwości do możliwości technicznych wykonania WES w tak dużej liczebnie populacji. W odniesieniu do oszacowania całkowitego kosztu wykonania badania WES, w KPZ nie wskazano horyzontu czasowego dla ww. populacji. Zatem przyjęcie wskazanego kosztu w wysokości ok. 19,8 mld PLN jako rocznego kosztu realizacji świadczenia wydaje się niezasadne.

Na podstawie danych literaturowych wskazujących na przyrostowy charakter wykorzystania NGS na świecie, wydaje się być zasadnym stwierdzenie, iż początkowy koszt dla płatnika publicznego będzie prawdopodobnie bliższy wyliczonej wartości minimalnej, czyli ok. 7,2 mln PLN, po czym będzie on prawdopodobnie rosł z roku na rok, aż do osiągnięcia wyliczonej wartości maksymalnej, czyli ok. 180 mln PLN, jednakże dynamika tego wzrostu jest trudna do przewidzenia.

Dynamika wzrostu wykorzystania badań WES i CES w diagnostyce genetycznej może być modulowana przez wiele czynników, takich jak np.: liczebność populacji docelowej, ostateczne kryteria kwalifikacji do badań, dostępność wykwalifikowanego personelu, stopień wykorzystania potencjału nowej technologii, dostępność sekwenatorów NGS czy kwalifikacja innych proponowanych świadczeń obejmujących badania genetycznych. Brak szczegółowych informacji w ww. zakresie w konsekwencji utrudnia oszacowanie potencjalnego rocznego wzrostu wykonania i kosztów realizacji świadczeń.

7.3.3. Ograniczenia

Otrzymane wyniki oszacowań, przedstawione w analizie wpływu na budżet do niniejszego raportu, należy interpretować z ostrożnością mając na uwadze ograniczenia wynikające z treści poszczególnych Kart Problemu Zdrowotnego, jak również metodyki oszacowań własnych Agencji.

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego jest brak możliwości oszacowania dokładnej populacji docelowej, która kwalifikowałaby się do wnioskowanych świadczeń. Wynika to z aktualnego sposobu rozliczania badań genetycznych, bez wskazania zastosowanej technologii, a także z szerokiego zakresu rozpoznania pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do badania.

W analizie nie uwzględniano danych kosztowych według komercyjnych cenników, gdyż istnieje wiele rodzajów i modeli sekwenatorów, wykorzystujących inne odczynniki oraz bazujących na innych technologiach. Zgodnie z uzyskanymi informacjami od ekspertów, wycena pojedynczego badania w przypadku obu świadczeń w KPZ jest poprawna, w związku z czym przyjęto ją jako jedyny wariant w analizie.

7.3.4. Informacje uzupełniające

7.3.4.1. Koszt w perspektywie następnych lat – na przykładzie danych literaturowych

Szybki rozwój wiedzy na temat genetycznego podłoża chorób oraz poszerzanie się wachlarza dostępnych metod diagnostycznych sprawia, że koszt badań genetycznych cechuje przyrostowy charakter. W trend ten wpisuje się diagnostyka z wykorzystaniem technologii NGS. Szacunkowy globalny koszt sekwencjonowania NGS w zastosowaniach klinicznych wyniósł 2,2 mld USD w 2015 r. i ma osiągnąć wartość 7,7 mld USD w 2020 r., co przekłada się na skumulowany roczny wskaźnik wzrostu wynoszący 28,1 % (Phillips 2018a). Najczęściej wykonywane są sekwencjonowania niewielkich paneli genów (do 50). Ich szacunkowy koszt wyniósł 2,6 mld USD w 2017 r. przy 152,2 mln USD dla badań całoeksomowych. Badania całoeksomowe cechuje jednak znacznie wyższa dynamika wzrostu i w 2022 r. koszt ma osiągnąć wartość 1,3 mld USD, co przekłada się na roczny wskaźnik wzrostu wynoszący 53,9 % (Phillips 2018a). Analiza kosztów wskazuje, że sekwencjonowanie całoeksomowe dopiero w ostatnich latach pojawiło się w praktyce klinicznej jako metoda diagnostyczna chorób genetycznych. Efekt niskiej bazy wyjściowej przekłada się skokowy wzrost kosztu z roku na rok. Analizując globalne trendy można przypuszczać, że w przypadku kwalifikacji przedmiotowych świadczeń jako gwarantowanych, zaobserwuje się podobną tendencję wzrostową. Początkowy koszt dla płatnika publicznego będzie prawdopodobnie bliższy wyliczonej wartości minimalnej, po czym będzie rosł z roku na rok, aż do osiągnięcia wyliczonej wartości maksymalnej, którą limituje wielkość populacji docelowej.

7.3.4.2. Wpływ finansowania przedmiotowych świadczeń na kształt diagnostyki genetycznej w Polsce

Sekwencjonowanie DNA z użyciem technologii NGS oferuje nowe możliwości w diagnozowaniu chorób genetycznych. Pozwala na ustalenie genetycznego podłoża choroby w przypadkach, w których dotychczasowa diagnostyka genetyczna była niewystarczająca. W trakcie przeprowadzonych w toku przygotowania raportu wizyt studyjnych, eksperci korzystający już z tej technologii w diagnostyce chorób genetycznych wskazywali, że metoda ta nie zastąpi dotychczasowych metod diagnostycznych, lecz jest do nich komplementarna. Metoda ta nie spowoduje tym samym, że nie będzie konieczne finansowanie świadczeń z zakresu diagnostyki genetycznej, bazujących na innych technologiach, w tym również sekwencjonowania DNA z użyciem metody Sangera. Dane literaturowe wskazują jednak, że wysoka skuteczność diagnostyczna badań z użyciem technologii NGS, przekłada się na znaczne skrócenie czasu od wystąpienia objawów, do postawienia diagnozy u osób dotkniętych chorobą genetyczną. Tym samym generuje to oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, poprzez skrócenie czasu tzw. odysei diagnostycznej, w czasie której pacjenci ci odbywają wiele wizyt lekarskich i zlecane jest im wiele różnych testów diagnostycznych (Yavarna 2015, Lazardis 2016).

8. Ocena proponowanego sposobu finansowania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie kosztów wnioskowanych świadczeń, które zawarto w KPZ dla wnioskowanych świadczeń.

Tabela 39. Proponowana wycena świadczenia, wraz z elementami składowymi, badania eksomu klinicznego oraz badania całoeksomowego na podstawie Kart Problemu Zdrowotnego.

| Badanie eksomu klinicznego (CES) | | Badanie całoeksomowe (WES) | |
|--|--------------------|--|--------------------|
| Rodzaj kosztu | Cena brutto | Rodzaj kosztu | Cena brutto |
| Materiały jednorazowe (probówki 0,2 i 1,5 ml, końcówki do pipet, rękawiczki jednorazowe, wydruki i dokumentacja badania) | 100,0 PLN | Materiały jednorazowe (probówki 0,2 i 1,5 ml, końcówki do pipet, rękawiczki jednorazowe, wydruki i dokumentacja badania) | 100,0 PLN |
| Odczynniki (agaroz, zestaw odczynników do fluorometrycznego pomiaru stężenia DNA, <u>zestaw odczynników do przygotowania biblioteki DNA wzbogaconej o sekwencje eksomu klinicznego</u> , zestaw odczynników do oceny jakości i wielkości b biblioteki, zestaw odczynników do sekwencjonowania NGS) | <u>2 200,0 PLN</u> | Odczynniki (agaroz, zestaw odczynników do fluorometrycznego pomiaru stężenia DNA, <u>zestaw odczynników do przygotowania biblioteki całoeksomowej</u> , zestaw odczynników do oceny jakości i wielkości biblioteki, zestaw odczynników do sekwencjonowania w technologii NGS) | <u>3 400,0 PLN</u> |
| Koszt wykonania (sprawdzenie jakości i ilości DNA, przygotowanie rozcieńczeń, <u>konstrukcja biblioteki DNA</u> , analiza jakościowo-ilościowa przygotowanej b biblioteki, przygotowania reakcji sekwencjonowania NGS, obróbka bioinformatyczna uzyskanych wyników, wstępna analiz wyn ków, ocena ekspercka diagnosty, analiza baz danych oraz piśmiennictwa przez specjalistę laboratoryjnej genetyki medycznej; ocena kliniczna lekarza specjalisty genetyki klinicznej) | <u>200,0 PLN</u> | Koszt wykonania (sprawdzenie jakości i ilości DNA, przygotowanie rozcieńczeń, <u>konstrukcja biblioteki całoeksomowej</u> , analiza jakościowo-ilościowa przygotowanej biblioteki, przygotowania reakcji sekwencjonowania NGS, obróbka bioinformatyczna uzyskanych wyników, wstępna analiz wyników, ocena ekspercka diagnosty, analiza baz danych oraz piśmiennictwa przez specjalistę laboratoryjnej genetyki medycznej; ocena kliniczna lekarza specjalisty genetyki klinicznej) | <u>300,0 PLN</u> |
| Weryfikacja wyniku badania – sekwencjonowanie metodą Sanger | 200,0 PLN | Weryfikacja wyn ku badania – sekwencjonowanie metodą Sanger | 200,0 PLN |
| Razem koszty bezpośrednie | 2 700,0 PLN | Razem koszty bezpośrednie | 4 000,0 PLN |
| Koszty pośrednie – 30% kosztów bezpośrednich (w tym: woda, energia, gaz, telefony, lokal, leasing, administracja, serwis sprzętu, naprawa sprzętu, personel IT, nieudane badania oraz amortyzacja sprzętu) | <u>810,0 PLN</u> | Koszty pośrednie – 30% kosztów bezpośrednich (w tym: woda, energia, gaz, telefony, lokal, leasing, administracja, serwis sprzętu, naprawa sprzętu, personel IT, nieudane badania oraz amortyzacja sprzętu) | <u>1 200,0 PLN</u> |
| Suma koszty bezpośrednie i pośrednie | 3 510,0 PLN | Razem koszty bezpośrednie i pośrednie | 5 200,0 PLN |

Uwagi AOTMiT: różne wartości kosztów pomiędzy świadczeniami zaznaczono poprzez podkreślenie.

Powyższe zestawienie kosztów wykonania wnioskowanych badań genetycznych, wykonane na podstawie KPZ, pokazuje, że całkowite koszty badania całoeksomowego (WES) i badania eksomu klinicznego (CES) wynoszą odpowiednio: 5 200,0 PLN i 3 510,0 PLN, przy czym koszty bezpośrednie wykonania ww. badań kształtują się odpowiednio na poziomie 4 000,0 PLN (76,9%) i 2 700,0 PLN (76,9%). W obu KPZ założono, że koszty pośrednie w obu przypadkach stanowią po 30% kosztów bezpośrednich obu badań, co wynosi odpowiednio: 1 200,0 PLN dla WES i 810,0 PLN dla CES.

Główną różnicą w kosztach bezpośrednich wskazaną w wycenie świadczeń jest pozycja *Odczynniki*. Badanie WES jest droższe od CES o 1200 PLN, co wynika z konieczności zużycia przez sekwenator większej ilości odczynników w przypadku WES niż CES. Kolejną różnicą jest *Koszt wykonania*, który również w przypadku badania całoeksomowego jest o 100 PLN droższy w porównaniu z CES, co wydaje się wynikać z wyższych kosztów utworzenia biblioteki całoeksomowej. Zwiększenie kosztów bezpośrednich przekłada się na zwiększenie jednocześnie wyodrębnionych kosztów pośrednich, które obliczane są jako 30% kosztów bezpośrednich, co skutkuje zwiększeniem różnicy pomiędzy oszacowanymi kosztami świadczeń, która ostatecznie wynosi 1 690 PLN.

Zgodnie z przekazanymi opiniami ekspertów jedynym zastrzeżeniem w zakresie wyceny proponowanego świadczenia, jest pozycja dotycząca niedoszacowania kosztów wykonania badania: 200 PLN dla badania eksomu

klinicznego oraz 300 PLN dla badania całokosmowego. Jednakże, nie wskazano zastrzeżeń co do ostatecznej proponowanej wyceny świadczeń zaproponowanych w Kartach Problemu Zdrowotnego.

9. Przegląd rozwiązań międzynarodowych

W dniach 27.11.2019–6.12.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w kierunku stosowania technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych na stronach rządowych oraz w wyszukiwarce *Google*. Wyszukiwanie prowadzono również pod kątem odnalezienia opracowań wtórnych zbierających informacje dotyczące finansowania badań genetycznych wykonywanych metodą NGS.

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych szukano informacji dotyczących technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych w następujących krajach: Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry (kraje o zbliżonym PKB do Polski) [AOTMiT PKB]

Dodatkowo zdecydowano się na rozszerzenie wyszukiwania o inne wybrane kraje: Anglia, Australia, Czechy, Francja, Hiszpania, Niemcy, Stany Zjednoczone oraz Szwajcaria.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione informacje w zakresie finansowania technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w 8 krajach: Anglii, Australii, Chorwacji, Estonii, na Litwie, Portugalii, Stanach Zjednoczonych oraz Szwajcarii.

W pozostałych wskazanych krajach nie odnaleziono informacji wskazujących na finansowanie lub brak finansowania.

Tabela 40. Przegląd rozwiązań międzynarodowych.

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|-----------|--|
| Anglia | <p>W roku 2017 NHS, opierając się na projekcie „100 000 Genomes Projekt” polegającym na idei medycyny personalizowanej, w ramach którego wykonano 100 000 badań genetycznych opartych o sekwencjonowanie całogenomowe u 70 000 pacjentów w utworzonych przez NHS England 13 Centrach Medycyny Genetycznej, opracował projekt „NHS Genomic Medicine Service”. W projekcie skupiono na się 5 najważniejszych elementach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Krajowe usługi laboratoriów genetycznych zrzeszone w sieci, 2. Nowy krajowy katalog badań genetycznych, jako podstawa sieci, 3. Badanie sekwencjonowania całogenomowego dostępne ogólnokrajowo, 4. Świadczenia medycyny genetycznej oraz rozwinięcie Centrów Medycyny Genetycznej, 5. Ogólnokrajowa koordynacja i nadzór. <p>W ramach opracowanego katalogu badań genetycznych, wskazano w jakich przypadkach zasadne jest stosowanie celowanych lub dużych paneli genów, sekwencjonowania całokomowego lub sekwencjonowania całogenomowego.</p> <p>Podsumowując, badania przy wykorzystaniu NGS są finansowane w NHS, przy wykorzystaniu zarówno paneli genów, jak i sekwencjonowania całego eksomu lub genomu. (nie odnaleziono informacji dotyczących wskazań) [NHS GMS] [NHS GP] [NHS NGTD]</p> |
| Australia | <p>Po rozważeniu siły dostępnych dowodów w odniesieniu do bezpieczeństwa, skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej, w 2018 r. Medical Services Advisory Committee (MSAC, niezależny komitet doradczy powołany przez Ministra Zdrowia w Australii) poparł wykaz pn. „Medicare Benefit Schedule” dotyczący analizy całego eksomu (ang. whole exome analysis, WEA) w przypadku zespołów dziecięcych u osób chorych z ograniczoną możliwością reanalizy oraz ukierunkowane badania kaskadowe krewnych pacjentów z diagnostyką genetyczną. MSAC doradza w każdym przypadku, że badania powinny odbywać się raz w życiu i że powinien istnieć monitoring po wdrożeniu, w szczególności analizujący wydajność diagnostyczną laboratoriów i wnioskodawców, kim są wnioskodawcy, oraz koszty ponoszone przez pacjentów z własnej kieszeni.</p> <p>MSAC zaakceptował fakt, że badanie paneli genowych powinno zostać włączone do ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej jako test segregujący przed WES. Chociaż sekwencjonowanie całego eksomu (WES) pasuje do algorytmu klinicznego, nastąpiłoby ono w dalszej części wstępnych badań w innych ośrodkach. MSAC potwierdził, że w przypadku wykrycia diagnozy molekularnej za pomocą mikromacierzy chromosomalnej (CMA) prawdopodobnie nie będzie dalszej użyteczności w przeprowadzaniu WEA i że wtórne potwierdzenie wyników WES nie jest wymagane.</p> <p>Lista proponowanych badań w ramach wykazu MBS jest następująca:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wstępne badanie polegające na analizie całego eksomu za pomocą sekwencjonowania następnej generacji do diagnozy zespołów dziecięcych (w celu wykrycia probantów), 2. ponowna analiza sekwencji u pacjentów, którzy nie mieli jednoznacznej diagnozy molekularnej przy początkowym badaniu WES, 3. badanie kaskadowe u członków rodzin pierwszego stopnia osób dotkniętych chorobą, u których potwierdzono, że mają monogeniczny zespół wieku dziecięcego (ang. monogenic childhood syndrome). <p>Przewidziana jest reanaliza wyników sekwencjonowania całego eksomu wraz z ponowną analizą bioinformatyczną po co najmniej 18 miesiącach, zamiast powtarzania samego sekwencjonowania eksomu. [MSAC 2018]</p> |
| Chorwacja | <p>W Chorwacji funkcjonuje system obowiązkowych ubezpieczeń zdrowotnych. Na liście procedur diagnostyczno-terapeutycznych finansowanych w specjalistycznej opiece zdrowotnej sekwencjonowanie – <u>bez określenia metody</u> – jest przewidziane dla pojedynczych genów w określonych jednostkach chorobowych takich jak: mukowiscydoza, choroba</p> |

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe |
|-------------------|--|
| | <p>Wilsona, agamaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X, zespół Shwachmana-Diamonda, choroba Charcot-Marie-Tooth.</p> <p>Wycena waha się od 1 065,48 do 13 893,88 kun (tj. od 617,98 do 8 058,45 PLN*) w zależności od sekwencjonowanego genu. Uwzględniono również sekwencjonowanie pojedynczego genu w przypadku mutacji dziedzicznych bez podania konkretnej jednostki chorobowej z wyceną 1 065,48 kun (tj. 617,98 PLN*) oraz sekwencjonowanie panelu 148 genów związanych z epilepsją z wyceną 16 694,60 kun (tj. 9682,87 PLN*).</p> <p>[CHIF]</p> <p>* – Kurs średni wg NBP: 1 kuna = 0,58 PLN z dnia 2.12.2019 r.</p> <p>[NBP]</p> |
| Estonia | <p>Zgodnie z listą usług zdrowotnych Estońskiego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych (ang. Estonian Health Insurance Fund). EHIF przyjmuje na siebie obowiązek zapłaty za świadczenie opieki zdrowotnej określone kodem 66641 „Sekwencjonowanie i interpretacja pojedynczego eksomu ludzkiego” przy sekwencjonowaniu eksomów pacjenta i obojga rodziców w celu zdiagnozowania chorób i zespołów o niejasnej etiologii u noworodków i dzieci maksymalnie trzy razy na osobę.</p> <p>Sekwencjonowanie i interpretacja pojedynczego eksomu ludzkiego – 1 567,70 EUR (est. Piirhind eurodes – limit ceny).</p> <p>[List of health services of EHIF 2015]</p> |
| Litwa | <p>Zgodnie z ogłoszeniem Ministra Zdrowia Republiki Litewskiej (2014 m. grudzień 31 d. Nr. V-1458 Vilnius) dotyczącym świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego, badanie za pomocą sekwencjonowania następnej generacji znajduje się w wykazie finansowanych badań genetycznych. Badania genetyczne zostały podzielone w przepisach na grupy (ze względu na złożoność badań), według których następnie są rozliczane.</p> <p>W ramach drugiej grupy badań dostępne jest „Badanie sekwencji kodujących od ki ku do kilkudziesięciu genów przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji”, w trzeciej grupie natomiast wskazano badanie całoeksomowe. W czwartej, najwyższej wycenionej grupie, znajduje się również badanie genetyczne przedimplantacyjne przy wykorzystaniu NGS.</p> <p>Wysokość finansowania określana jest za pomocą punktów, które następnie, przy pomocy opisanego w przepisach wzoru, przekształca się na wysokość refundacji. Nie odnaleziono natomiast informacji pozwalających na określenie rzeczywistej wysokości finansowania.</p> <p>[e-seimas 2019]</p> |
| Portugalia | <p>W Portugalii odnaleziono informację dotyczącą wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania „Analiza sekwencjonowania w dużej skali (~0,5 Mb; pokrycie >50x)”, znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej, wycenionego na 692,2 EUR.</p> <p>[Saude 2019]</p> |
| Stany Zjednoczone | <p>Sekwencjonowanie następnej generacji znajduje się w amerykańskim odpowiedniku koszyka świadczeń gwarantowanych National Coverage Determination (NCD), dotyczącego świadczeń realizowanych w ramach programów Medicare oraz Medicaid.</p> <p>Centra Świadczeń Medicare&Medicaid stwierdziły, że sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) jako diagnostyczne badanie laboratoryjne jest uzasadnione i konieczne oraz obejmuje cały kraj, o ile jest wykonywane w laboratorium klinicznym certyfikowanym przez Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), na zlecenie lekarza prowadzącego i gdy spełnione są wszystkie następujące wymagania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pacjent ma nowotwór: <ul style="list-style-type: none"> o nawracający, nawrotowy (ang. recurrent, relapsed), o oporny na leczenie, o z przerzutami lub o zaawansowany, w stadium III lub IV, o albo nie był wcześniej badany za pomocą tego samego testu NGS w kierunku tego samego pierwotnego rozpoznania raka lub ponawia badanie przy użyciu tego samego testu NGS tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący dokona nowego rozpoznania pierwotnego raka i postanowił szukać dalszego leczenia raka (np. chemioterapii terapeutycznej), 2. diagnostyczne badanie laboratoryjne z użyciem NGS musi posiadać: <ul style="list-style-type: none"> o zatwierdzenie lub zezwolenie Food & Drug Administration (FDA) jako laboratorium stowarzyszone w diagnostyce <i>in vitro</i>, oraz o zatwierdzone lub zezwolone przez FDA wskazanie do stosowania w tym rodzaju raku, na który cierpi pacjent, oraz o wyniki dostarczone lekarzowi prowadzącemu w celu ustalenia ścieżki postępowania z pacjentem za pomocą szablonu raportu w celu określenia opcji leczenia. <p>NGS jako diagnostyczny test laboratoryjny dla pacjentów onkologicznych nie jest objęty finansowaniem, jeśli pacjent nie spełnia kryteriów przedstawionych w punkcie 1. powyżej.</p> <p>Wykonawcy administracyjni Medicare (Medicare Administrative Contractors (MACs)) mogą określić objęcie finansowaniem innych badań przy pomocy NGS jako diagnostycznych testów laboratoryjnych dla pacjentów onkologicznych, ty ko gdy spełniony jest warunek wskazany w pkt. 1.</p> <p>[CMS 2018]</p> |
| Szwajcaria | <p>Poradnictwo genetyczne, jak każda inne świadczenie medyczne, rozliczane jest za pośrednictwem Tarmed. Taryfa dla pozycji „poradnictwo genetyczne” odpowiada podstawowej taryfie konsultacji ogólnej (9,57 punktów podatkowych, od 2010 r.); jest to zatem stosunkowo niedroga usługa. Finansowanie badań genetycznych jest uregulowane w rozporządzeniu EDI (Federalny Departament Spraw Wewnętrznych, niem. Eidgenössisches Departement des Innern) w sprawie świadczeń w obowiązkowym ubezpieczeniu pielęgniarstwie (rozporządzenie w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych, niem. Krankenpflege-Leistungsverordnung – KLV) i zawiera w załączniku 3. tzw. listę badań. Koszty</p> |

| Kraj | Rozwiązania międzynarodowe | | | | | | |
|---|---|-----------|--------|---|---|---|---|
| | <p>zależą od kosztu analizy i wynoszą od około 350 CHF (np. analiza MLPA w celu wykrycia mikrodelecji 22q11.2) do kilku tysięcy CHF (np. ok. 5 000 CHF za sekwencjonowanie genu BRCA1).</p> <p>[SAMW 2011]</p> <p>Struktura taryf TARMED służy rozliczaniu ambulatoryjnych usług medycznych w gabinetach lekarskich i szpitalach.</p> <p>[BAG 2019]</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem EDI w sprawie świadczeń w obowiązkowym ubezpieczeniu zdrowotnym (rozporządzenie w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych, KLV) z dnia 29 września 1995 r. w zakresie genetyki ubezpieczenie obejmuje koszty środków wczesnego wykrywania chorób w niektórych grupach ryzyka pod warunkami, które przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela 1. Warunki objęcia przez ubezpieczenie kosztów działań ukierunkowanych na wczesne wykrywanie chorób.</p> <table border="1" data-bbox="304 546 1445 1003"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 546 874 584">Działanie</th> <th data-bbox="874 546 1445 584">Wymogi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 584 874 846">Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i rozpoczęcie odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadku podejrzenia predyspozycji do raka rodzinnego</td> <td data-bbox="874 584 1445 846">Dla pacjentów i krewnych pierwszego stopnia pacjentów z: <ol style="list-style-type: none"> 1. dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika 2. rodzinną polipowatością gruczolakowatą (niem. polyposis coli)/atenuowaną postacią rodzinnej polipowatości gruczolakowatej 3. dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, 4. siatkówczakiem. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="304 846 874 1003">Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadkach podejrzenia predyspozycji do ostrej porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana lub dziedziczna koproporfiria)</td> <td data-bbox="874 846 1445 1003">Dla członków rodziny osób z objawowo udowodnioną chorobą, które są co najmniej w 12,5% obciążone ryzykiem odziedziczenia tej choroby genetycznej.</td> </tr> </tbody> </table> <p>W zakresie genetyki w przypadku kobiet w ciąży ubezpieczenie obejmuje również niektóre badania kontrolne.</p> <p>[KLV 2019]</p> <p>Na liście analiz w załączniku 3. rozporządzenia w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych (niem. Krankenpflege-Leistungsverordnung – KLV) znajduje się świadczenie o pozycji nr 2800.00 „Wysokoprzepustowe sekwencjonowanie z ukierunkowaną bioinformatyczną oceną znanych genów pod kątem objawów choroby i przygotowanie kompleksowego raportu z wyników”. Taryfa składa się z faktycznego sekwencjonowania (2300 punktów podatkowych) i oceny bioinformatycznej, w tym tworzenia wyników dla 1–10 genów (600 punktów podatkowych), dla 11–100 genów (1000 punktów podatkowych) lub dla ponad 100 genów (1500 punktów podatkowych). Istnieją zatem następujące kategorie taryf: 2900 punktów podatkowych, 3300 punktów podatkowych i 3800 punktów podatkowych. Wartość punktu podatkowego wynosi 1,00 CHF.</p> <p>[Analysenliste 2018]</p> <p>Średni kurs franka szwajcarskiego (CHF) wg NBP na dzień 21.01.2020 r. wynosił 3,9532 PLN.</p> <p>[NBP]</p> | Działanie | Wymogi | Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i rozpoczęcie odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadku podejrzenia predyspozycji do raka rodzinnego | Dla pacjentów i krewnych pierwszego stopnia pacjentów z: <ol style="list-style-type: none"> 1. dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika 2. rodzinną polipowatością gruczolakowatą (niem. polyposis coli)/atenuowaną postacią rodzinnej polipowatości gruczolakowatej 3. dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, 4. siatkówczakiem. | Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadkach podejrzenia predyspozycji do ostrej porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana lub dziedziczna koproporfiria) | Dla członków rodziny osób z objawowo udowodnioną chorobą, które są co najmniej w 12,5% obciążone ryzykiem odziedziczenia tej choroby genetycznej. |
| Działanie | Wymogi | | | | | | |
| Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i rozpoczęcie odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadku podejrzenia predyspozycji do raka rodzinnego | Dla pacjentów i krewnych pierwszego stopnia pacjentów z: <ol style="list-style-type: none"> 1. dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika 2. rodzinną polipowatością gruczolakowatą (niem. polyposis coli)/atenuowaną postacią rodzinnej polipowatości gruczolakowatej 3. dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, 4. siatkówczakiem. | | | | | | |
| Poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadkach podejrzenia predyspozycji do ostrej porfirii wątrobowej (ostra porfiria przerywana, porfiria mieszana lub dziedziczna koproporfiria) | Dla członków rodziny osób z objawowo udowodnioną chorobą, które są co najmniej w 12,5% obciążone ryzykiem odziedziczenia tej choroby genetycznej. | | | | | | |

Podsumowanie

W odniesieniu do możliwości wykonywania badań genetycznych z wykorzystaniem metody NGS w Unii Europejskiej odnaleziono informacje pochodzące z 5 krajów, tj. Anglii, Chorwacji, Estonii, Litwy oraz Portugalii:

1. W Anglii badania genetyczne przy wykorzystaniu NGS są finansowane przez NHS w szerokim zakresie wskazań, zarówno w ramach oceny paneli genów, jak i sekwencjonowania całego eksomu lub genomu. W roku 2017 NHS, opierając się na projekcie „100 000 Genomes Projekt”, opracował projekt pn.: „NHS Genomic Medicine Service”, który dotyczy krajowych usług laboratoriów genetycznych zrzeszonych w sieci, nowego krajowego katalogu badań genetycznych, badania sekwencjonowania całogenomowego dostępne ogólnokrajowo, świadczeń medycyny genetycznej oraz rozwinięcia Centrów Medycyny Genetycznej oraz ogólnokrajowej koordynacji i nadzoru. W ramach opracowanego katalogu badań genetycznych, wskazano w jakich przypadkach zasadne jest stosowanie celowanych lub dużych paneli genów, sekwencjonowania całobksomowego lub sekwencjonowania całogenomowego.
2. W Chorwacji na liście procedur diagnostyczno-terapeutycznych finansowanych w specjalistycznej opiece zdrowotnej sekwencjonowanie – bez określenia metody – przewidziane jest dla pojedynczych genów w określonych jednostkach chorobowych takich jak mukowiscydoza, choroba Wilsona, agamaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X, zespół Shwachmana-Diamonda, choroba Charcot-Marie-Tooth.

3. W Estonii zgodnie z listą usług zdrowotnych Estońskiego Funduszu Ubezpieczeń Zdrowotnych (EHIF), płatnik publiczny przyjmuje na siebie obowiązek zapłaty za świadczenie opieki zdrowotnej określone kodem nr 66641 „Sekwencjonowanie i interpretacja pojedynczego eksomu ludzkiego” przy sekwencjonowaniu eksomów pacjenta i obojga rodziców celem zdiagnozowania chorób i zespołów o niejasnej etiologii u noworodków i dzieci, maksymalnie trzy razy na osobę.
4. Zgodnie z ogłoszeniem Ministra Zdrowia Republiki Litewskiej dotyczącym świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego, badanie za pomocą NGS znajduje się w wykazie finansowanych badań genetycznych. Badania genetyczne zostały podzielone w przepisach na grupy, według których następnie są rozliczane. W ramach 2. grupy badań dostępne jest „Badanie sekwencji kodujących od kilku do kilkudziesięciu genów przy pomocy sekwencjonowania nowej generacji”, w 3. grupie natomiast wskazano badanie całoksomowe. W 4., najwyższej wycenionej grupie, znajduje się również badanie genetyczne przedimplantacyjne przy wykorzystaniu metody NGS.
5. W Portugalii odnaleziono informację dotyczącą wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania pn.: „Analiza sekwencjonowania w dużej skali (~0,5 Mb; pokrycie >50x)”, znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej, wycenionego na 692,2 EUR.

Poniżej przedstawiono finansowanie badań genetycznych z wykorzystaniem metody NGS w krajach spoza Unii Europejskiej:

1. W Australii w 2018 r. Medical Services Advisory Committee (MSAC) poparł wykaz pn.: „Medicare Benefit Schedule”, dotyczący analizy całego eksomu metodą sekwencjonowania następnej generacji w przypadku zespołów dziecięcych u osób chorych z ograniczoną możliwością reanalizy oraz ukierunkowane badania kaskadowe krewnych pacjentów z diagnostyką genetyczną. MSAC wydał pozytywną opinię, iż panele genowe powinny zostać włączone do ścieżki klinicznej jako test segregujący przed WES.
2. W Stanach Zjednoczonych technologia NGS znajduje się w amerykańskim odpowiedniku koszyka świadczeń gwarantowanych National Coverage Determination (NCD) dotyczącym świadczeń realizowanych w ramach programów Medicare oraz Medicaid. Centra Świadczeń Medicare oraz Medicaid stwierdziło, iż wykorzystanie metody NGS w diagnostyce jest uzasadnione i konieczne oraz obejmuje cały kraj w przypadku pacjentów:
 - o cierpiących na nawracający nowotwór (ang. *recurrent, relapsed*),
 - o opornego na leczenie,
 - o z przerzutami lub o zaawansowaniu w stadium III lub IV,
 - o nie był wcześniej badany przy użyciu tego samego testu NGS w kierunku tego samego pierwotnego rozpoznania raka, lub
 - o ponawia test przy użyciu tego samego testu NGS tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący dokona nowego rozpoznania pierwotnego raka i postanowił szukać dalszego leczenia raka (np. chemioterapii terapeutycznej).

Nie odnaleziono informacji o zastosowaniu NGS poza onkologią.

3. W Szwajcarii, w zakresie genetyki klinicznej, obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne (rozporządzenie w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych, KLV) obejmuje pokrycie kosztów świadczeń związanych z wczesnym wykrywaniem chorób takich jak: poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i rozpoczęcie odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadku podejrzenia predyspozycji do raka rodzinnego dla pacjentów i krewnych pierwszego stopnia pacjentów z dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika, rodzinną polipowatością gruczolakowatą (niem. polyposis coli) lub atenuowaną postacią rodzinnej polipowatości gruczolakowatej, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością i siatkówczakiem oraz poradnictwo genetyczne, wskazanie do badań genetycznych i odpowiednich analiz laboratoryjnych zgodnie z listą analiz w przypadkach podejrzenia predyspozycji do ostrej porfirii wątrobowej członków rodziny osób z objawowo udowodnioną chorobą, u których ryzyko odziedziczenia choroby genetycznej wynosi 12,5%. Na liście badań w załączniku nr 3 do rozporządzenia w sprawie świadczeń pielęgnacyjnych znajduje się świadczenie o pozycji nr 2800.00 „Wysokoprzepustowe sekwencjonowanie z ukierunkowaną bioinformatyczną oceną znanych genów pod kątem objawów choroby i przygotowanie kompleksowego raportu z wyników”.

Podsumowując powyższe informacje z 8 analizowanych krajów, badania z wykorzystaniem technologii NGS finansowane są w następujących 8 państwach:


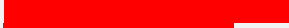
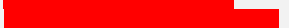


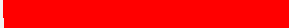
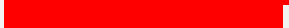



- Australii – poparcie przez Medical Services Advisory Committee (niezależny komitet doradczy powołany przez Ministra Zdrowia w Australii) uzupełnienia wykazu świadczeń gwarantowanych o badania genetyczne za pomocą NGS w ściśle określonej populacji,
- Stanach Zjednoczonych – badania genetyczne z użyciem metody NGS obejmujące pacjentów onkologicznych znajdują się w koszyku świadczeń gwarantowanych National Coverage Determination, w ramach programów Medicare oraz Medicaid,
- Szwajcarii – wysokoprzepustowe sekwencjonowanie z ukierunkowaną bioinformatyczną oceną jest objęte ubezpieczeniem w określonej populacji (dziedzicznym zespołem raka piersi lub jajnika, rodzinną polipowatością gruczołakowatą, dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, siatkówczakiem)
- Anglii – badania genetyczne z wykorzystaniem metody NGS są finansowane przez NHS w szerokim zakresie wskazań, przy wykorzystaniu zarówno paneli genów, jak i sekwencjonowania całego eksomu lub genomu,
- Chorwacji – w specjalistycznej opiece zdrowotnej sekwencjonowanie bez określenia metody, jest przewidziane dla pojedynczych genów w określonych jednostkach chorobowych,
- Estonii – EHIF przyjmuje na siebie obowiązek zapłaty za „Sekwencjonowanie i interpretacją pojedynczego eksomu ludzkiego” przy sekwencjonowaniu eksomów pacjenta i obojga rodziców w celu zdiagnozowania chorób i zespołów o niejasnej etiologii u noworodków i dzieci,
- Litwie – badanie za pomocą NGS znajduje się w wykazie finansowanych badań genetycznych,
- Portugalii – odnaleziono informację dotyczącą wysokości zwrotu kosztów diagnostyki, z wykorzystaniem badania „Analiza sekwencjonowania w dużej skali”, znajdującego się w kategorii badań biologii molekularnej.


10. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

10.1. Opinie ekspertów klinicznych – badanie eksomu klinicznego



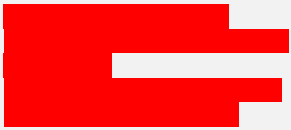
Tabela 41. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii


| Ekspert | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|--|--|
|     | <p>Zastosowanie tej techniki powinno zwiększyć liczbę rozpoznań przynajmniej o 30% przy jednoczesnym skróceniu czasu oczekiwania na wyniki i redukcji kosztów diagnostyki w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta. Pozwoli także na szybkie objęcie rodzin wysokiego ryzyka genetycznego, opieką profilaktyczną oraz da możliwość zastosowania odpowiedniej dla rozpoznania metody leczenia.</p> <p>Jednocześnie pozwoli na zmniejszenie kosztów diagnostyki molekularnej, gdyż pozwala w zdecydowanej większości przypadków na uniknięcie analizy całego eksomu.</p> <p>Szybkie postawienie rozpoznania zmniejsza liczbę hospitalizacji w trakcie których pacjent jest poddawany szeregowi kosztownych i bardzo kosztownych badań, zmniejsza liczbę konsultacji specjalistycznych, liczbę badań obrazowych, kosztownych badań biochemicznych, zmniejsza stres rodziców.</p> <p>Tym samym szybkie rozpoznanie choroby ma kluczowe znaczenie dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenta u którego po postawieniu rozpoznania można wdrożyć właściwe postępowanie kliniczne, - dla rodziny, która zostanie objęta poradnictwem genetycznym, - systemu opieki zdrowotnej, gdyż po postawieniu rozpoznania postępowanie medyczne zostaje ukierunkowane na właściwe tory, co oznacza duże oszczędności dla całościowo pojętego finansowania opieki zdrowotnej. |
|     | <p>Technologia o istotnym znaczeniu diagnostycznym i nie do przecenienia szczególnie w przypadkach chorób o uwarunkowaniach wielogenowych i wieloczynnikowych. Istnieje możliwość planowania i tworzenia spośród w/w 4500 genów różnego typu paneli dedykowanych konkretnym chorobom lub typom wad rozwojowych. W sposób istotny przyczynia się to do zwiększenia odsetka chorych z prawidłowo postawionym rozpoznaniem, także pod kątem personalizowanej terapii jak i poradnictwa genetycznego z uwzględnieniem odpowiedniej profilaktyki. Dotyczy to zarówno chorób nowotworowych jak i nienowotworowych.</p> |
|   | <p>Wydaje się, że badanie eksomu klinicznego powinno być traktowane jako najbardziej zaawansowane sekwencjonowanie panelowe (4500 genów). W kategorii paneli diagnostycznych powinno znaleźć się również panelowe sekwencjonowanie specjalistyczne. Przykładowo w IMiD „panel głuchotowy” - identyfikacja mutacji odpowiedzialnych za niedosłuch zawiera 150 genów a „panel padaczkowy” - identyfikacja mutacji prowadzących do encefalopatii padaczkowych złożony jest z 83 genów. W pierwszym przypadku w panelu znajdują się ty ko geny, których mutacje odpowiadają za niedosłuch a w drugim ty ko te geny, których patologia odpowiada za encefalopatię padaczkowe. Zastosowanie paneli specjalistycznych daje większa czułość badania (tzw. pokrycie w NGS), spodziewać się też można szybszej analizy a w konsekwencji szybciej opracowanego wyn ku. Na opcję tą zwrócono uwagę w karcie problemu zdrowotnego.</p> <p>Patologia molekularna leży u podstaw większości chorób człowieka. Genetyczne badanie molekularne będące przedmiotem opinii (badanie eksomu klinicznego) dotyczy zmian w genomie człowieka odpowiedzialnych za wystąpienie choroby genetycznie uwarunkowanej.</p> <p>Choroby genetycznie uwarunkowane nie występują zbyt często w populacji. Niemniej ze względu na ograniczone możliwości leczenia i wysokie koszty terapii stanowią wyzwanie dla społeczeństwa tym bardziej, że dotyczą również chorób cywilizacyjnych. Osiągnięcia w analizie kwasów nukleinowych (sekwencjonowanie wieloprzepustowe - technika NGS), szczególnie w ostatnim okresie, w wielu przypadkach umożliwiają określenie patologii molekularnej leżącej u podstaw wystąpienia danej choroby genetycznie uwarunkowanej i a co najważniejsze w coraz większym stopniu stwarzają podstawę dla terapii celowanych.</p> <p>Definicja eksomu klinicznego sprowadza się do analizy 4500 genów, których mutacje prowadzi do chorób o podłożu genetycznym występujących w populacji najczęściej. Analiza eksomu klinicznego to jedno z podstawowych molekularnych badań genetycznych stosowanych w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.</p> <p>Niebagatelna kwestią dla molekularnych badań genetycznych, w tym przypadku badań w oparciu o eksom kliniczny, jest możliwość skorzystania z poradnictwa genetycznego w tym oceny ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie.</p> |

| Ekspert | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|--|--|
| | Uważam, że wprowadzenie w Polsce tej procedury jest niezbędne. |
| <p>Prof. dr hab. Andrzej Kochański Konsultant Krajowy z dziedziny genetyki klinicznej</p> | <p>Wzrost dostępności badania eksomu klinicznego (panel >4500 genów) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych jest palącą potrzebą genetyki klinicznej w Polsce. Brak możliwości wykonania tego badania u chorych przekłada się na obniżenie poziomu diagnostyki genetycznej. W przypadku chorób ultra-rzadkich, chorób o zmiennej penetracji i ekspresji, fenotypów złożonych-nietypowych, zespół nakładania tzw. Overlapping syndromes badanie eksomu klinicznego stało się już złotym standardem na świecie. Można wręcz zaryzykować stwierdzeniem, że nie ma nowoczesnej genetyki klinicznej bez badań eksomu klinicznego. Przedstawiona w KPZ populacja docelowa około 4000 badań w Polsce finansowanych ze środków publicznych nie jest przeszacowana. Słabszą stroną wniosku jest brak określenia wskazań klinicznych do badania choć trzeba przyznać, że jest to niezwykle trudne i wymaga oszacowania przedz grupę ekspertów z zakresu pediatrii, neonatologii, genetyki klinicznej, neurologii dziecięcej, etc. Wydaje się, że pomimo skromnych zasobów kadrowych i braku regulacji prawnych dotyczących testów genetycznych w Polsce, badanie WES-panel ponad 4500 genów powinno być finansowane ze środków publicznych w skali 4000 badań rocznie.</p> <p>Reasumując, KPZ dotycząca badania eksomu klinicznego (panel >4500 genów) w opinii piszącego te słowa powinien być dalej procedowany przy założeniu liczby badań około 4000 rocznie.</p> |
|  | <p>Finansowanie tego badania ze środków publicznych pozwoli na postawienie rozpoznania u większości, dotychczas niezdiagnozowanych, pacjentów.</p> <p>W zależności od choroby, wczesna diagnoza pozwoli na uchronienie przed wczesnym zgonem, uratowanie zdrowia i zapewnienie prawidłowego rozwoju niektórych pacjentów (uchroni przez trwałym kalectwem lub/i niepełnosprawnością, jak np. w przypadkach dzieci z chorobami metabolicznymi, u których wczesne wprowadzenie właściwego leczenia np. diety eliminacyjnej pozwala na prawidłowy rozwój), w innych przypadkach na wczesne wprowadzenie właściwego postępowania klinicznego (niektóre postaci dystrofii mięśniowych czy padaczek), a w innych jedynie na zakończenie kosztownej dla NFZ i obciążającej dla pacjenta i jego rodziny „karuzeli diagnostycznej”.</p> <p>Identyfikacja krytycznej mutacji pozwala na objęcie rodziny pacjenta poradnictwem genetycznym.</p> <p>Wprowadzenie tej metody do finansowania pozwoli na wprowadzenie diagnostyki genetycznej w Polsce na poziom, który w innych krajach rozwiniętych jest za standardem.</p> <p>Ograniczenie dostępności do tej metody diagnostycznej jest powoduje niekonstytucyjną nierówność w zakresie korzystania z możliwości diagnostycznych oferowanych społeczeństwu.</p> |

10.2. Opinie ekspertów klinicznych – badanie całoeksomowe

Tabela 42. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

| Ekspert | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|---|--|
|  | <p>Brak w Polsce finansowania nowoczesnych metod diagnostyki genetycznej, w tym WES powoduje, że w większości przypadków ciężkich schorzeń pacjenci przez wiele lat nie mają postawionego rozpoznania, co skłania ich i ich rodziny oraz opiekujących się lekarzy do prowadzenia kosztownej, wieloletniej diagnostyki klinicznej, która najczęściej nie prowadzi do postawienia rozpoznania.</p> <p>Jest to spowodowane faktem, że są to rzadkie/bardzo rzadkie schorzenia, których opisów nie ma w podręcznikach i najczęściej lekarze poszukują przyczyn i rozpoznania tych schorzeń zlecając „wszystkie dostępne” badania.</p> <p>Bez rozpoznania genetycznego nie ma również możliwości oceny ryzyka powtórzenia się choroby u członków rodziny pacjenta oraz, jak np. zaburzeniach metabolicznych – wczesnego rozpoczęcia celowanego leczenia, czy też zastosowania profilaktycznego leczenia już w czasie ciąży.</p> <p>Większość przypadków diagnostyki z wykorzystaniem WES obecnie jest finansowana ze środków NFZ, przeznaczonych na diagnostykę zagraniczną, z funduszy prywatnych rodziców lub w przypadkach przychodni działających w strukturach szpitali – na koszt szpitala, co pogłębia długi tych placówek.</p> <p>Zlecenie badań w ośrodkach zagranicznych obciąża budżet NFZ znacznie większymi kosztami w stosunku do cen polskich laboratoriów i hamuje rozwój rodzimych laboratoriów molekularnych-diagnostycznych, powodując brak zatrudnienia dla specjalistów biologów molekularnych, brak wpływów do budżetu z podatków od takiej działalności diagnostycznej oraz brakiem rozwoju tej innowacyjnej gałęzi medycyny w Polsce.</p> <p>Równocześnie prowadzi do rozwoju patologii na rynku genetycznych usług prywatnych, finansowanych przez pacjentów. Laboratoria takie najczęściej nie podlegają żadnej kontroli i oferują diagnostykę bezpośrednio dla pacjentów. Liczne spośród tych laboratoriów wykorzystują łatwość i desperację osób chorych i ich rodzin, oferując kosztowne badania, które nie mają znaczenie klinicznego.</p> <p>Podsumowując metoda WES pozwala na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - skrócenie sumarycznego czasu uzyskania wyniku, - daje możliwość jednoczesnej analizy tysięcy genów zawartych w całym genomie, - mniejsza jednostkowy koszt wykrycia mutacji, - zwiększa czułość i swoistość badania, - radykalnie skraca czas do postawienia właściwego rozpoznania u pacjenta, - uzyskanie szybkiego rozpoznania, co oznacza radykalne zmniejszenie sumarycznych kosztów nieefektywnej i kosztowej diagnostyki klinicznej, w tym licznych pobytów w szpitalu. |
|  | <p>Badania całoeksomowe są trudne do interpretacji i na obecnym etapie rozwoju tej technologii mają większe znaczenie badawcze. Finansowanie ze środków publicznych może być zachętą do nadmiernie częstego zlecenia tego typu badań.</p> |
|  | <p>Medycyna molekularna w znaczeniu molekularnych badań genetycznych jest dziedziną ulegającą ciągłemu rozwojowi. Jest też dziedziną napędzającą rozwój innych dziedzin medycyny, równocześnie dziedziną, w której doświadczenia zdobyte w laboratorium bardzo szybko przekładane są na badania rutynowe. Jak wspomniano zasadniczo z każdym dniem powiększa się nasza wiedza o patologii chorób genetycznie uwarunkowanych zarówno co do aspektów związanych z ich występowaniem jak i uwarunkowanej genetycznie a towarzyszącej im zmienności genotypu a co za tym idzie i fenotypu. Postęp, o którym mowa związany jest z rozwojem technologii analizy kwasów nukleinowych a dokładniej metod sekwencjonowania DNA. Nowe metody wysokoprzepustowego sekwencjonowania takie jak sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) leżące u podstaw analizy eksomu klinicznego czy sekwencjonowania całoeksomowego są dla genetyka klinicznego, w wielu krajach, zlecanymi procedurami z wyboru. Procedury te w aspekcie możliwości technicznych są dostępne w Polsce. Nie są jednak dostępne jako świadczenie refundowane. Jak podkreślono obie procedury: badanie eksomu klinicznego i badanie eksomu to testy diagnostyczne dające w krótkim czasie ilość informacji do tej pory niedostępne dla genetyka a w przypadku pacjentów mogącymi przełożyć się na specjalistyczną poradę genetyczną i w coraz większej liczbie przypadków na spersonalizowane formy leczenia. Wprowadzenie do koszyka świadczeń, w przypadku chorób genetycznie uwarunkowanych, procedur opartych o analizy panelowe czy sekwencjonowania całej części kodującej genomu wyrównuje szanse polskich pacjentów co do standardów ochrony zdrowia praktykowane w krajach rozwiniętych.</p> <p>Patologia molekularna leży u podstaw większości chorób człowieka. Genetyczne badanie molekularne będące przedmiotem opinii (badanie całoeksomowe) dotyczy zmian w genomie człowieka odpowiedzialnych za wystąpienie choroby genetycznie uwarunkowanej.</p> |

| Ekspert | Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych |
|--|--|
| | <p>Choroby genetycznie uwarunkowane nie występują zbyt często w populacji. Niemniej ze względu na ograniczone możliwości leczenia i wysokie koszty terapii stanowią wyzwanie dla społeczeństwa tym bardziej, że dotyczą również chorób cywilizacyjnych. Osiągnięcia w analizie kwasów nukleinowych, szczególnie w ostatnim okresie (sekwencjonowanie wieloprzepustowe – technika NGS), w wielu przypadkach umożliwiają określenie patologii molekularnej leżącej u podstaw wystąpienia danej choroby genetycznie uwarunkowanej i a co najważniejsze w coraz większym stopniu stwarzają podstawę dla terapii celowanych.</p> <p>Eksom to pojęcie dla tej części genomu, która koduje wszystkie znane geny człowieka. Analiza eksomu to próba identyfikacji wariantów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby bez wstępnej selekcji genów, które miały być badane. W chwili obecnej to niezbędne dla genetyka klinicznego badanie w sytuacji gdy rozpoznanie kliniczne jest niejednoznaczne i inne badania molekularne nie przyniosły spodziewanego rezultatu.</p> <p>Niebagatelną kwestią dla molekularnych badań genetycznych – identyfikacji zmian w całej części kodującej genomu – jest możliwość skorzystania z poradnictwa genetycznego w tym oceny ryzyka powtórzenia się choroby w rodzinie</p> <p>Uważam, że wprowadzenie w Polsce tej procedury jest niezbędne.</p> |
| <p>Prof. dr hab. Andrzej Kochański Konsultant Krajowy z dziedziny genetyki klinicznej</p> | <p>Znacznie trudniej odnieść się do KPZ dedykowanej badaniu cało-eksomowemu. Z pewnością populacja docelowa obliczona na 3 800 000 osób nie znajduje żadnego odzwierciedlenia w rzeczywistości. Próba przeprowadzenia badania WES w tak ogromnej populacji mogłaby skutkować szeregiem negatywnych konsekwencji (brak zaplecza kadrowego, brak centrum weryfikacji jakości badań, deficyt w zakresie regulacji prawnych). W KPZ nie określono ani ogólnych ani szczegółowych wskazań do wykonania WES cało-eksomowego. Na koniec należy dodać, że przeprowadzenie WES w tak ogromnej populacji wiąże się z bardzo wysokimi kosztami rzędu 20 000 000 000 PLN.</p> <p>W przypadku KPZ dostarczającego badania całoeksomowego należy raz jeszcze przyjrzeć się wskazaniom do przeprowadzenia w/w zadania jak również populacji docelowej.</p> |
|  | <p>Finansowanie tego badania ze środków publicznych pozwoli na postawienie rozpoznania u większości, dotychczas niezdiagnozowanych, pacjentów.</p> <p>W zależności od choroby, wczesna diagnoza pozwoli na uchronienie przed wczesnym zgonem, uratowanie zdrowia i zapewnienie prawidłowego rozwoju niektórych pacjentów (uchroni przez trwałym kalectwem lub/i niepełnosprawnością, jak np. w przypadkach dzieci z chorobami metabolicznymi, u których wczesne wprowadzenie właściwego leczenia np. diety eliminacyjnej pozwala na prawidłowy rozwój), w innych przypadkach na wczesne wprowadzenie właściwego postępowania klinicznego (niektóre postaci dystrofii mięśniowych czy padaczek), a w innych jedynie na zakończenie kosztownej dla NFZ i obciążającej dla pacjenta i jego rodziny „karuzeli diagnostycznej”.</p> <p>Identyfikacja krytycznej mutacji pozwala na objęcie rodziny pacjenta poradnictwem genetycznym.</p> <p>Wprowadzenie tej metody do finansowania pozwoli na wprowadzenie diagnostyki genetycznej w Polsce na poziom, który w innych krajach rozwiniętych jest za standardem.</p> <p>Ograniczenie dostępności do tej metody diagnostycznej jest powoduje niekonstytucyjną nierówność w zakresie korzystania z możliwości diagnostycznych oferowanych społeczeństwu.</p> |

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Charbit Henrion 2018** Charbit-Henrion F. et.al., Diagnostic yield of next-generation sequencing in very early-onset inflammatory bowel diseases: a multicenter study, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, Volume 12, Issue 9, 1104–1112
- Cherot 2018** Cherot E. et.al., Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: experience of two clinical units and 216 patients, *Clin Genet*, 2018, 93(3):567–576.
- Cordoba 2018** Cordoba M. et.al., Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach, *PLoS ONE*, 2018, 13(2): e0191228.
- DeLigt 2012** De Ligt J. et.al., Diagnostic Exome Sequencing in Persons with Severe Intellectual Disability, *N Engl J Med*, 2012; 367:1921-9.
- Demos 2019** Demos M. et.al., Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy, *Front. Neurol.*, 2019, 10:434.
- Du 2018** Du X. et.al., Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder, 2018, *Front. Genet.* 9:594
- Evers 2017** Evers C. et.al., Impact of clinical exomes in neurodevelopmental and neurometabolic disorders, *Molecular Genetics and Metabolism* 2017, 121, 297–307
- Fattahi 2016** Fattahi Z. et.al., Improved diagnostic yield of neuromuscular disorders applying clinical exome sequencing in patients arising from a consanguineous population, *Clin Genet*, 2017;91(3):386-402.
- Fernandez 2019** Fernandez I. et al., Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy A meta-analysis and cost-effectiveness study, *Neurology*, 2019, 92:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006850
- Ganapathy 2019** Ganapathy A. et.al., Multi-gene testing in neurological disorders showed an improved diagnostic yield: data from over 1000 Indian patients, *J Neurol.*, 2019; 266(8):1919–1926.
- Gaut 2017** Gaut J. et.al., Routine use of clinical exome-based next-generation sequencing for evaluation of patients with thrombotic microangiopathies, *Modern Pathology*, 2017, 30(12):1739–1747
- Hauer 2018** Hauer N.N. et. al., Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature, *Genet Med.*, 2018; 20(6):630–638
- Iwama 2019** Iwama K. et.al., Genetic landscape of Rett syndrome-like phenotypes revealed by whole exome sequencing, *J Med Genet.*, 2019; 56(6):396–407.
- Ji 2019** Ji J. et. al., A semi-automated whole exome sequencing workflow leads to increased diagnostic yield and identification of novel candidate variants, *Cold Spring Harb Mol Case Stud.*, 2019 Apr 1;5(2)
- Lata 2017** Lata S. et.al., Whole-Exome Sequencing in Adults With Chronic Kidney Disease: A Pilot Study, *Ann Intern Med.* 2018 Jan 16;168(2):100–109.
- Lazaridis 2016** Lazaridis K.N. et.al., Outcome of Whole Exome Sequencing for Diagnostic Odyssey Cases of an Individualized Medicine Clinic: The Mayo Clinic Experience, *Mayo Clin Proc.*, 2016;91(3):297–307
- Lee 2014** Lee H. et.al., Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders, *JAMA.*, 2014 Nov 12;312(18):1880–7
- Mak 2018** Mak C.C.Y. et.al., Exome sequencing for paediatric-onset diseases: impact of the extensive involvement of medical geneticists in the diagnostic Odyssey, *Genomic Medicine*, 2018, 3:19; doi:10.1038/s41525-018-0056-5
- Neveling 2013** Neveling K. et.al., A Post-Hoc Comparison of the Utility of Sanger Sequencing and Exome Sequencing for the Diagnosis of Heterogeneous Diseases, *Hum Mutat.*, 2013 Dec;34(12):1721–6
- Pajusalu 2017** Pajusalu S. et.al., Large Gene Panel Sequencing in Clinical Diagnostics – Results from 501 Consecutive Cases, *Clin Genet.*, 2018 Jan;93(1):78–83
- Papuc 2018** Papuc S.M. et.al., The role of recessive inheritance in early-onset epileptic encephalopathies: a combined whole-exome sequencing and copy number study, *Eur J Hum Genet.*, 2019 Mar;27(3):408–421
- Peng 2019** Peng J. et.al., Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy, *CNS Neurosci Ther.*, 2019 Jan;25(1):14–20.
- Perucca 2017** Perucca P. et.al., Real-world utility of whole exome sequencing with targeted geneanalysis for focal epilepsy, *Epilepsy Res.*, 2017 Mar;131:1–8
- Phillips 2018** Phillips K.A. et.al., Methodological Issues in Assessing the Economic Value of Next-Generation Sequencing Tests: Many Challenges and Not Enough Solutions, *Value Health.* 2018 September ; 21(9): 1033–1042. doi:10.1016/j.jval.2018.06.017.

Phillips 2018a Phillips K. A., & Douglas M. P., The Global Market for Next-Generation Sequencing Tests Continues Its Torrid Pace, <https://www.thejournalofprecisionmedicine.com/> [4.12.2019]

Rao 2019 Rao J. et.al., Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicenter registration system, *Clin Genet.*, 2019 Nov;96(5):402–410

Retterer 2015 Retterer K. et.al., Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications, *Genet Med.*, 2016 Jul;18(7):696–704

Shakiba 2018 Shakiba M. et.al., Effect of Whole Exome Sequencing in Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism and Neurogenetic Disorders, *Iran J Child Neurol.*, Winter 2018;12(1):7–15.

Schormair 2017 Schormair B. et.al., Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease, *Clin Genet.*, 2018 Mar;93(3):603–612

Tammimies 2015 Tammimies K. et.al., Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder, *JAMA.*, 2015 Sep 1;314(9):895–903.

Tan 2017 Tan T.Y. et.al., Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions, *JAMA Pediatr.*, 2017;171(9):855–862

Theunissen 2018 Theunissen T.E. et.al., Whole exome sequencing is the preferred strategy to identify the genetic defect in patients with a probable or possible mitochondrial cause, *Front. Genet.*, 2018, 9:400.

Trujillano 2016 Trujillano D. et.al., Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families, *Eur J Hum Genet.*, 2017 Feb; 25(2): 176–182

Tsang 2018 Tsang M.H.Y. et. al., Exome sequencing identifies molecular diagnosis in children with drug-resistant epilepsy, *Epilepsia Open.*, 2018 Dec 6;4(1):63–72.

Vissers 2017 Vissers L.E.L.M. et.al., A clinical utility study of exome sequencing versus conventional genetic testing in pediatric neurology, *Genet Med.*, 2017 Sep;19(9):1055–1063.

Yavarna 2015 Yavarna T. et.al. High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders, *Hum Genet.*, 2015 Sep;134(9):967–80.

Yska 2019 Yska H.A.F. et.al., Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review, *J Clin Immunol.* 2019 Aug;39(6):577–591.

Wang 2018 Wang L. et.al., Application of Whole Exome and Targeted Panel Sequencing in the Clinical Molecular Diagnosis of 319 Chinese Families with Inherited Retinal Dystrophy and Comparison Study, *Genes (Basel)*, 2018 Jul; 9(7): 360.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2015 American Academy of Neurology, Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy, 2015
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25825463> [04.12.2019]

ASMG 2014 American College of Medical Genetics and Genomics guideline for the clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss, 2014
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651602> [04.12.2019]

ESHG 2016 European Society of Human Genetics, Guidelines for diagnostic next-generation sequencing, 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508566> [04.12.2019]

ESHG 2013 European Society of Human Genetics, Whole-genome sequencing in health care, Recommendations of the European Society of Human Genetics, 2013
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23676617> [04.12.2019]

NASGH/ESGHN 2017 Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, 2017
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429428> [04.12.2019]

Stanowiska towarzystw naukowych

AHA 2018 American Heart Association, Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited, A Scientific Statement From the American Heart Association, 2018
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571578> [04.12.2019]

AHA 2016 American Heart Association, Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies, A Scientific Statement From the American Heart Association, 2016
<https://ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000455> [04.12.2019]

AHA 2013 American Heart Association, Genetics and Genomics for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: Update A Scientific Statement From the American Heart Association, 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297835> [04.12.2019]

ACMG 2018 American College of Medical Genetics and Genomics, Pediatric clinical exome/genome sequencing and the engagement process: encouraging active conversation with the older child and adolescent: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565417> [04.12.2019]

ACMG 2012 American College of Medical Genetics and Genomics, Points to consider in the clinical application of genomic sequencing, ACMG Board of Directors, 2012 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863877> [04.12.2019]

ASHG/ACMG 2015 American Society of Human Genetics/ American College of Medical Genetics and Genomics, Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents, 2015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26140447> [04.12.2019]

Pozostałe publikacje

Analysenliste 2018 Analysenliste vom 1. Januar 2018, Verordnung des EDI vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV) SR 832.112.31, Anhang 3, berücksichtigt die vom Eidgenössischen Departement des Innern (EDI) beschlossenen Änderungen vom 28. November 2017

AOTMiT PKB <https://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [29.01.2020]

BAG 2019 Bundesamt für Gesundheit BAG, Tarifsysteem TARMED, 2019 <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-g-leistungen-tarife/Aerztliche-Leistungen-in-der-Krankenversicherung/Tarifsysteem-Tarmed.html> [27.11.2019]

Bal 2017 Bal J., 2017. Genetyka medyczna i molekularna, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa

CHIF Croatian Health Insurance Fund, Popis postupaka zdravstvene zaštite iz obveznog zdravstvenog osiguranja <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/> [29.11.2019]

CMS 2018 Centers for Medicare&Medicaid Services, National Coverage Determination (NCD) for Next Generation Sequencing, 2018 <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=372&ncdver=1&CoverageSelection=Both&ArticleType=All&PolicyType=Final&s=All&Keyword=Next+Generation+Sequencing&KeywordLookup=Title&KeywordSearchType=And&bc=gAAAAACAAAAAA&> [30.10.2019]

Drewa 2011 Drewa G, Ferenc T, 2011. Genetyka medyczna, podręcznik dla studentów, Edra Urban & Partner, Wrocław 2015.

e-seimas <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/493f000952611e4b92e9028929aad91> [26.11.2019]

genohub.com Choosing the Right NGS Sequencing Instrument for Your Study. <https://genohub.com/ngs-instrument-guide/> [7.10.2019]

KLV 2019 Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung1 (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV), vom 29. September 1995 (Stand am 1. Oktober 2019), 832.112.31 <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201910010000/832.112.31.pdf> [27.11.2019]

Kotowska 2010 Kotowska M., Zakrzewska-Czerwińska J., 2010. Kurs szybkiego czytania DNA-nowoczesne techniki sekwencjonowania. biotechnologia, 4(91), 24-38.

KPRM <https://bip.kprm.gov.pl/kpr/form/r6701822110555,Projekt-ustawy-o-badaniach-genetycznych-i-biobankowaniu.html> [23.01.2020]

Lewandowska-Ronnegren 2017 Lewandowska-Ronnegren A., 2017. Techniki Laboratoryjne w Biologii Molekularnej, MedPharm Polska, Wrocław 2018.

List of health services of EHIF 2015 List of health services of the Estonian Health Insurance Fund, 2015 <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054> [30.10.2019]

Matthijs 2016 Matthijs G., et al., Guidelines for diagnostic next-generation sequencing, European Journal of Human Genetics, 2016, 24, 2–5

- Morganti 2019** Morganti S, et al., Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life, *Critical reviews in oncology/hematology*, 2019, 133:171–182.
- MSAC 2018** Medical Services Advisory Committee, Public Summary Document, Application No. 1476 – Genetic testing for childhood syndromes, 2018
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7263C1A2C7F06220CA2580EA0007A3F3/\\$File/1476%20-%20Final%20PSD-updated%20with%20Nov%202018%20outcome.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7263C1A2C7F06220CA2580EA0007A3F3/$File/1476%20-%20Final%20PSD-updated%20with%20Nov%202018%20outcome.pdf) [30.10.2018]
- NBP** <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> [21.01.2020]
<https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a232z191202> [2.12.2019]
- NHS GMS** National Health Service, NHS Genomic Medicine Service
<https://www.england.nhs.uk/genomics/nhs-genomic-med-service/> [29.11.2019]
- NHS GP** National Health Service, 100,000 Genomes Project
<https://www.england.nhs.uk/genomics/100000-genomes-project/> [29.11.2019]
- NHS NGTD** National Health Service, National Genomic Test Directory
<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/> [29.11.2019]
- NIK 2018** Raport Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r. pn. "Bezpieczeństwo badań genetycznych" o nr ewidencyjnym P/17/102/LWA, <https://www.nik.gov.pl/kontrola/P/17/102/LWA/> [29.01.2020]
- PWN 2019** <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/genetyczne-choroby;3904785.html> [21.11.2019]
- SAMW 2011** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Genetik im medizinischen Alltag Ein Leitfaden für die Praxis, 2011
https://www.samw.ch/dam/jcr:e7c2f6b4-73dc-47ba-8afc-32373fb30171/leitfaden_samw_genetik.pdf [27.11.2019]
- Saude 2019** <https://diretiva.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/Portaria-n.%C2%BA-20-2014-de-20-de-janeiro-%E2%80%93-Tabela-de-pre%C3%A7os-a-praticar-pelo-Servi%C3%A7o-Nacional-de-Sa%C3%BAde1.pdf> [28.11.2019]
- Weiss 2013** Weiss M. et al., Best Practice Guidelines for the Use of Next-Generation Sequencing Applications in Genome Diagnostics: A National Collaborative Study of Dutch Genome Diagnostic Laboratories, *Hum Mutat*, 2013, 34:1313–1321

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #12 | Search ("diagnostic yield"[Title/Abstract]) AND ((((((wes[Title/Abstract]) OR whole exome sequenc*[Title/Abstract]) OR targeted exome sequenc*[Title/Abstract]) OR clinical exome sequenc*[Title/Abstract]) OR ngs[Title/Abstract]) OR next generation sequenc*[Title/Abstract]) OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh]) | 362 |
| #11 | Search "diagnostic yield"[Title/Abstract] | 8526 |
| #10 | Search ((((((wes[Title/Abstract]) OR whole exome sequenc*[Title/Abstract]) OR targeted exome sequenc*[Title/Abstract]) OR clinical exome sequenc*[Title/Abstract]) OR ngs[Title/Abstract]) OR next generation sequenc*[Title/Abstract]) OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] | 56939 |
| #9 | Search wes[Title/Abstract] | 2495 |
| #8 | Search whole exome sequenc*[Title/Abstract] | 8659 |
| #7 | Search targeted exome sequenc*[Title/Abstract] | 251 |
| #6 | Search clinical exome sequenc*[Title/Abstract] | 164 |
| #5 | Search ngs[Title/Abstract] | 10440 |
| #4 | Search next generation sequenc*[Title/Abstract] | 30545 |
| #1 | Search "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] | 27558 |

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|----|--------------------------------------|-----------------|
| 1 | exp high throughput sequencing/ | 22988 |
| 2 | "next generation sequenc*".ab,kw,ti. | 50832 |
| 3 | ngs.ab,kw,ti. | 23652 |
| 4 | "clinical exome sequenc*".ab,kw,ti. | 279 |
| 5 | "targeted exome sequenc*".ab,kw,ti. | 541 |
| 6 | "whole exome sequenc*".ab,kw,ti. | 17245 |
| 7 | wes.ab,kw,ti. | 6022 |
| 8 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 | 91675 |
| 9 | "diagnostic yield".ab,kw,ti. | 15595 |
| 10 | 8 and 9 | 686 |

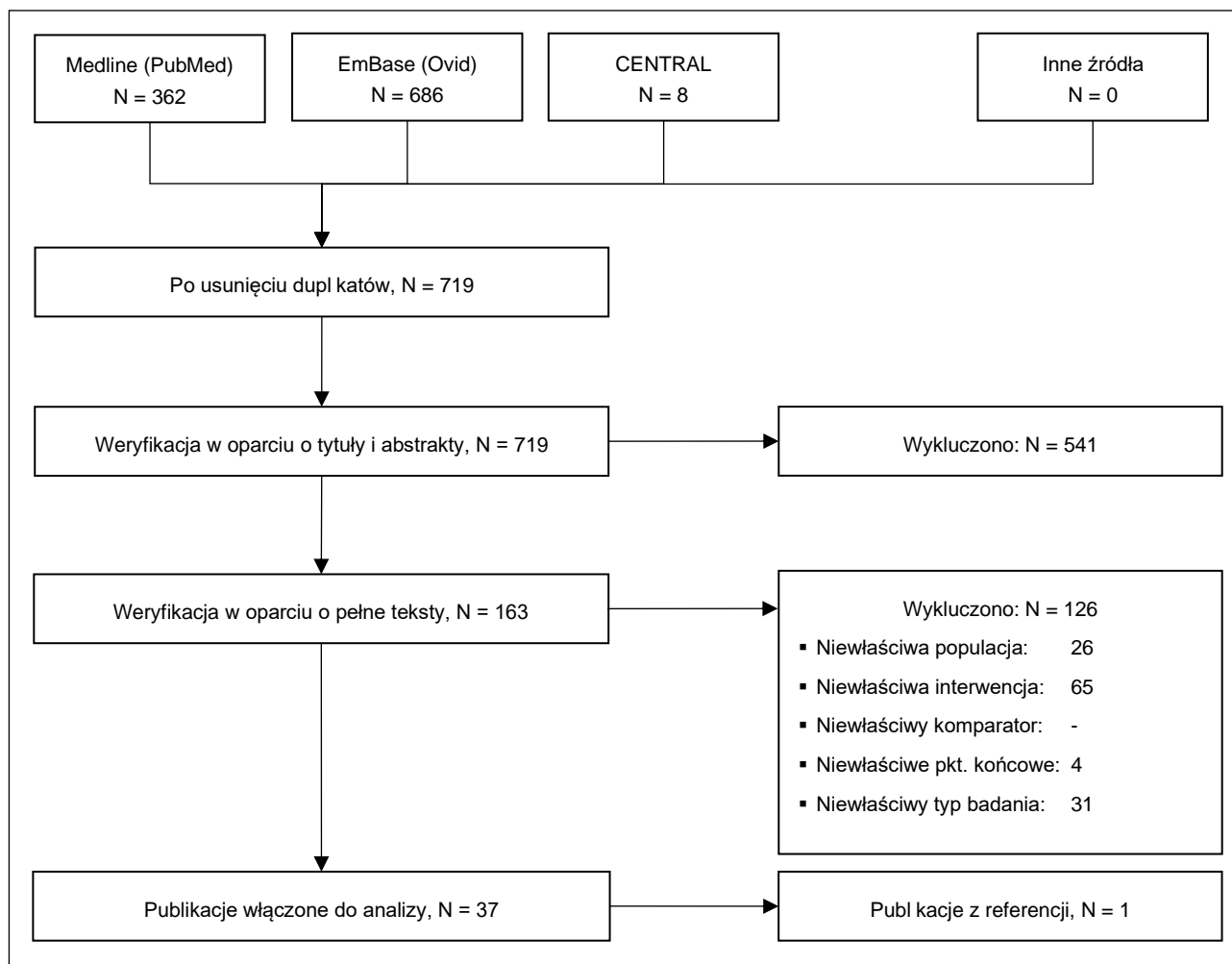
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.10.2019)

| Nr | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1 | MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees | 55 |
| #2 | ("NGS"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 494 |
| #3 | (clinical exome sequenc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 256 |
| #4 | ("next generation sequencing"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 861 |
| #5 | ("targeted exome sequenc*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5 |
| #6 | ("whole exome sequenc*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 195 |
| #7 | (wes):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 108 |
| #8 | {OR #1-#7} | 1353 |
| #9 | ("diagnostic yield"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 971 |
| #10 | #8 and #9 | 8 |

12.2. Przeszukane źródła wytycznych praktyki klinicznej

| Nazwa | Adres |
|--|---|
| GIN | http://www.g-i-n.net/ |
| Anglia i Walia - NICE | http://guidance.nice.org.uk/CG |
| Australia - NHMRC | https://www.nhmrc.gov.au/ |
| Francja - Prescrire International (ang) | http://www.prescrire.org/ |
| KCE - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre | http://kce.fgov.be |
| Szkocja SIGN | https://www.sign.ac.uk/index.html |
| Trip DataBase | www.tripdatabase.com |
| USA - AHRQ | http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm |
| Australia – RACGP | https://www.racgp.org.au/ |
| Australia – HealthInsite (Australian Government initiative) | https://www.healthdirect.gov.au/ |
| Dania | https://www.sst.dk/da |
| Embase | http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi |
| EUROPA - EUCERD (The European Union Committee of Experts on Rare Diseases) | http://www.eucerd.eu |
| Kanada | http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID= |
| Polska - Medycyna Praktyczna | www.mp.pl |
| Polska - wydawnictwo Termedia | www.termedia.pl |
| Pubmed | http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ |
| Szwecja - the Swedish National Board of Health and Welfare | http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines |

12.3. Diagram selekcji badań



12.4. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| <p>Perucca 2017 Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Health and Medical Research Council (NHMRC) of Australia Program Grant (628952) to SFB and IES, a Practitioner Fellowship (1006110) to IES, and a R.D. Wright Career Development Fellowship (1063799) to MSH. The Melbourne Genomics Health Alliance (Royal Melbourne Hospital, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Murdoch Childrens Research Institute, CSIRO and Australian Genome Research Facility).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena użyteczności włączenia diagnostyki przy pomocy WES do rutynowej diagnostyki pacjenta z padaczką ogniskową w przypadku podejrzenia podłoża genetycznego choroby.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dwuośrodkowe • jednonarodowe • prospektywne <p><u>Okres badań:</u> luty 2014 -grudzień 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> WES Sekwenator: HiSeq 2500</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek > 4 tygodni, diagnoza padaczki ogniskowej, brak epileptogennych zmian mózgu w MRI, historia występowania w pierwszej lub drugiej linii pokrewieństwa drgawek gorączkowych lub innego typu padaczki.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Upřednio wykonane badania genetyczne inne niż mikromacierze chromosomalne, ciężka niepełnosprawność intelektualna, łagodna padaczka z iglicami w okolicy centralnoskroniowej, łagodna padaczka potyliczna.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES=40 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=40 • wiek: średnia wieku 32,5 (przedział: 2-74 lata) • płeć: mężczyźni – 60% | <ul style="list-style-type: none"> • Warianty genetyczne • Skuteczność diagnostyczna, • Wpływ na proces leczenia. |
| <p>Peng 2019 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, The National Key Research and Development Program of China.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> W badaniu wskazano trzy cele dotyczące pacjentów z padaczką lekooporną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Określenie udziału genów odpowiedzialnych, • Porównanie skuteczności diagnostycznej i kosztów pomiędzy różnymi podejściami w NGS, oraz • Ocena jakie korzyści dla pacjentów w zakresie poprawy diagnostyki oraz efektywności leczenia może przynieść podejście z zastosowaniem NGS <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe • jednonarodowe • prospektywne kohortowe <p><u>Okres badań:</u> 2012-2016</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Padaczka lekooporna zgodnie z kryteriami według Kwan et al.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES = 74 • Panel kliniczny = 58 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 273 (132 uwzględnionych w analizie) pacjentów • wiek: średnia 13,2±20,8 miesięcy • płeć: stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1:0,54. | <ul style="list-style-type: none"> • postawienie diagnozy genetycznej (skuteczność diagnostyczna), • hospitalizacje |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| <p>Ganapathy 2019 Indie</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak źródeł finansowania</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <ul style="list-style-type: none"> Panel kliniczny <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Cel:</u> Określenie powiązania genów z wystąpieniem chorób neurologicznych oraz nakreślenie istotności wykorzystania wielogenowych paneli jako kompletnego, jednoplatformowego testu do diagnostyki heterogennych chorób neurologicznych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie prowadzone w jednym laboratorium, pacjenci rekrutowani z wielu szpitali, jednonarodowe prospektywne <p><u>Okres badań:</u> 2015-2018</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Panel kliniczny <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Padaczka lekooporna zgodnie z kryteriami według Kwan et al.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Panel kliniczny = 1012 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n= 1012 wiek: 21% pacjentów < 1 rok życia, 54% pacjentów 2-9 lat, b.d. w pozostałym zakresie pleć: b.d. | <ul style="list-style-type: none"> skuteczność diagnostyczna |
| <p>Schormair 2017 Niemcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> UNCE-204011/12 (Charles University Prague) and NT-11331-6/2010 (Czech Ministry of Health).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie efektywności zastosowania WES w diagnostyce choroby Parkinsona (dalej: PD).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe wielonarodowe (Niemcy i Czechy) prospektywne <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WES <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z manifestacją PD w wieku 50 lat lub wcześniej oraz z brakiem choroby w historii rodzinnej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WES=80 pacjentów <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=80 (Czechy – 49; Niemcy – 31) wiek: Czechy – średnia 34,9 lat; Niemcy – 35,8 lat) pleć: Czechy – 63,3% mężczyzn; Niemcy – 67,8% mężczyzn. | <ul style="list-style-type: none"> skuteczność diagnostyczna |
| <p>Lata 2017 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> | <p><u>Cel:</u> Określenie skuteczności diagnostycznej WES w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci spełniający jedno z następujących kryteriów: przypadek choroby nerek w wywiadzie rodzinnym,</p> | <ul style="list-style-type: none"> skuteczność diagnostyczna |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| <p>New York State Empire Clinical Research Investigator Program grant, a research grant from the Renal Research Institute, and grant U01HG008680 from the National Human Genome Research Institute of the National Institutes of Health</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • jednonarodowe • obserwacyjne kohortowe <p><u>Okres badań:</u> 10.2013-05.2014</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p>niezdiagnozowana choroba nerek, podejrzenie genetycznego podłoża choroby nerek.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES=92 pacjentów <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=92 • wiek: średnia wieku 42 lata (SD 17) • płeć: 50 mężczyzn, 42 kobiety | |
| <p>Rao 2019 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Beijing Municipal Science and Technology Commission, National Natural Science Foundation of China, Shanghai Shengkang Hospital Developmental Center, Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader,</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie skuteczności diagnostycznej WES w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe • jednonarodowe • prospektywne kohortowe <p><u>Okres badań:</u> 2014-2018</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci pediatryczni (do 18 roku życia) z podejrzeniem choroby nerek uwarunkowanej genetycznie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci, których rodziny odmówiły udziału w badaniu, Średnie pokrycie wynosiło mniej niż 20x lub nie osiągnięto pokrycia min. 90% celowanego obszaru.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES=396 pacjentów <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=1001 • wiek: mediana 5 lat (IQR 2,2-9,0) • płeć: 403 kobiet, 598 mężczyzn | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna |
| <p>Iwama 2019 Japonia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), JSPS KAKENHI, the Ministry of Health, Labour and Welfare and Takeda Science Foundation</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Zbadanie podłoża genetycznego MEPC-2 negatywnego typowego/atypowego syndromu Retta oraz fenotypów podobnych przy użyciu WES.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednonarodowe • Jednonarodowe • Prospektywne kohortowe <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Spełnienie przynajmniej jednego głównego lub pomocniczego kryterium diagnostycznego dla RTT</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z proste opóźnienie rozwojowe, bez spełnienia głównych lub pomocniczych kryteriów diagnostycznych dla RTT.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES=77 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=115 • wiek: b.d. • płeć: 8 mężczyzn, 107 kobiet | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| <p>Tan 2017 Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Melbourne Genomics Health Alliance, State Government of Victoria, Bioplatforms Australia, National Collaborative Research Infrastructure Strategy program.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie wpływu zastosowania WES u nieleczonych wcześniej dzieci z podejrzeniem choroby monogenowej oraz określenie efektywności kosztowej zastosowania WES w różnym czasie.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednonarodowe • Jednoośrodkowe • Prospektywne obserwacyjne <p><u>Okres badań:</u> 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> WES</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> Populacja pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat, która została poddana minimum jednej ocenie genetycznej. Pacjenci bez wcześniejszego badania genu lub panelu genów.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> Nie włączano pacjentów, u których postawienie diagnozy zwykle opiera się na ocenie klinicznej (np. neurofibromatoza typu 1). Wyłączono dzieci u których podejrzewano wystąpienie nowego fenotypu choroby, dla którego nie da się postawić diagnozy.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • WES=44 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=44 • wiek: 30 pacjentów w wieku 2-10; 14 pacjentów w wieku 10–18. • płeć: 48% mężczyzn | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna • efektywność kosztowa |
| <p>Charbit-Henrion 2018 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> supported by ERC-2013-AdG-339407-IMMUNOBIOTA, Investissement d'Avenir ANR-10-IAHU-01, Fondation des Maladies Rares and Association François Aupetit. F. Charbit-Henrion was supported by a fellowship from INSERM. J. Nowak received a fellowship from the Polish National Science Centre (2015/16/T/NZ5/00168)</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie przydatności NGS w postawieniu diagnozy i dostosowaniu leczenia u pacjentów z wcześniej występującym zapaleniem jelit.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 ośrodków • wielonarodowe • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> sierpień 2009- sierpień 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq2500 HT</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podejrzenie monogenowo uwarunkowanej choroby zapalnej jelit. • Chroniczna biegunka od co najmniej 6 lat wymagająca leczenia immunosupresyjnego, interwencji chirurgicznej i/lub żywienia pozajelitowego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p>Liczba pacjentów: 207 w badaniu w tym 51 badanych NGS WES</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 51 • wiek: dzieci • płeć: obie, większość chłopców | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES 10/51 20% |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|
| <p>Cherot 2018 Francja</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> This work was funded by Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), by a grant from the Rennes University Hospital (AAP innovations médicales, 2014) and la Fondation Groupama; Christel Depienne and Caroline Nava are supported as members of the Bio-Psy Labex.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie skuteczności diagnostycznej sekwencjonowania eksomu klinicznego w zaburzeniach neurorozwojowych.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ośrodki • Prowadzone tylko we Francji • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> Brak danych</p> <p><u>Interwencja:</u> Eksom kliniczny, panel Illumina TruSight One (4813 genów), Illumina MiSeq i NextSeq 500</p> <p><u>Komparator:</u> Brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podejrzenie genetycznie uwarunkowanej wady neurorozwojowej. • Wywiad rodzinny w celu ustalenia obciążenia rodziny chorobą. • Niepowodzenie wcześniejszej diagnostyki genetycznej z użyciem innych metod. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 216</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 216 • wiek: 1-56 lat • płeć: 133 mężczyźni 83 kobiety | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) 56/216 25,9% • określenie rodzaju mutacji (recesywna, dominująca) |
| <p>Cordoba 2018 Argentyna</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> This study was supported by the National Research Council Argentina (CONICET) and the Ministry of Science and Technology, Argentina. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie skuteczności diagnostycznej WES u pacjentów z podejrzeniem choroby neurogenetycznej i określenie efektywności kosztowej metody w warunkach argentyńskich. Określenie efektywności kosztowej (średni koszt wyniósł 1646 USD)</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Prowadzone w Argentynie • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> Nie podano</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq 2500</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z podejrzeniem choroby neurogenetycznej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 40</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 40 • wiek: 3-70 lat • płeć: nie podano | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES 40% • analiza ścieżki diagnostycznej badanych pacjentów do momentu badania WES: średni czas odyssey diagnostycznej wyniósł 11 lat |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| <p>DeLigt 2012 Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Supported by grants from the consortium Stronger on Your Own Feet, the Netherlands Organization for Health Research and Development, the GENCODYS, TECHGENE, GEUVADIS projects, and the European Research Council</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> <p><u>Cel:</u> Przebadanie pacjentów o bardzo niskiej inteligencji w celu określenia genetycznego podłoża upośledzenia.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano liczby ośrodków • Badanie prowadzone w Holandii • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> Nie podano</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, SOLiD 4 System</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci o ilorazie inteligencji poniżej 50 • U rodziców nie występowało upośledzenie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 100</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 100 • wiek: nie podano • płeć: 53 kobiety, 47 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES 16% • określenie rodzaju mutacji (recesywna, dominująca, mutacja wcześniej nieznaną) |
| <p>Demos 2019 Kanada</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Supported by grants from the consortium Stronger on Your Own Feet, the Netherlands Organization for Health Research and Development, the GENCODYS, TECHGENE, GEUVADIS projects, and the European Research Council</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Zbadanie wpływu użycia WES na diagnostykę i leczenie epilepsji. Określenie efektywności kosztowej WES w epilepsji (obliczono, że stosowanie WES pozwoliłoby zaoszczędzić 5110\$ w przeliczenia na pacjenta).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano liczby ośrodków • Badanie prowadzone w Kanadzie • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> grudzień 2014 – wrzesień 2018</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Ion Proton System</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z epilepsją • Atak padaczki w przebiegu 5 lat przed badaniem o nieustalonej przyczynie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 180</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 180 • wiek: nie podano • płeć: 103 kobiety, 77 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES 59/180 pacjentów (33%) • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) u pacjentów z atakiem padaczki w okresie do pół roku przed badaniem (40%) • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) u pacjentów z ostatnim atakiem padaczki w okresie powyżej pół roku przed badaniem (30%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|
| | <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | | |
| <p>Du 2018 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The work was financially supported by funding from Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (Grant Nos. 2017ZZ02026, 2018BR33, 2017EKHWYX-02, GDEK201709, and 201740192), Shanghai Shenkang Hospital Development Center (Grant No. 16CR2025B), Shanghai Municipal Education Commission (Grant No. 20152234), National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 81571031, 81761128035, and 81670812), Shanghai Committee of Science and Technology (Grant Nos. 17XD1403200 and 18DZ2313505), Xinhua Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2018YJRC03, Talent introduction-014, Top talent-201603), Jiao Tong University Cross Biomedical Engineering (Grant No. YG2017MS72 Shanghai Shen Kang Hospital Development Center new frontier technology joint project (Grant No. SHDC12017109), Youth Research Project of the Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (Grant No. 20184Y0348).</p> | <p><u>Cel:</u> Identyfikacja genetycznego tła autyzmu u pacjentów z brakiem diagnozy po badaniu z użyciem mikromacierzy.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Badanie prowadzone w Chinach • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> marzec 2017 – grudzień 2017</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq 4000</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia ze spektrum autyzmu • wcześniejsza diagnostyka z użyciem mikromacierzy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 80 włączono, u 65 wykonano WES</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 65 • wiek: od 4 miesięcy do 13 lat • płeć: 10 kobiety, 55 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (8,8%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|
| <p>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</p> <p>Evers 2017 Niemcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Supported by grants from the consortium Stronger on Your Own Feet, the Netherlands Organization for Health Research and Development, the GENCODYS, TECHGENE, GEUVADIS projects, and the European Research Council</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</u></p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej oraz przydatności klinicznej WES u pacjentów z zaburzeniami neruorozwojowymi</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 ośrodki • Badanie prowadzone w Niemczech • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2013 – grudzień 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, brak danych jakiego sprzętu używano</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenotyp pacjenta wskazuje na wrodzoną wadę neurorozwojową <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 72</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $n=72$ • wiek: nie podano • płeć: 23 kobiety, 22 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (35%) • Wpływ diagnozy na leczenie |
| <p>Gaut 2017 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</u></p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS CES u pacjentów z mikroangiopatiami zakrzepowymi</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie określono liczby ośrodków • Badanie prowadzone w USA • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> luty 2015 – luty 2016</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS CES, Illumina HiSeq 2500</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z mikroangiopatiami zakrzepowymi <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 73</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $n=73$ • wiek: od 20 do 53 lat • płeć: 46 kobiety, 27 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (25%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|
| | <u>brak</u> | | |
| <p>Lazardis 2016 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> supported by Mayo Clinic Center for Individualized Medicine, James L. and Donna K. Barksdale, Everett J. and Jane M. Hauck, William O. Lund, Jr., and Natalie C. Lund Charitable Foundation</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena wyniku przeprowadzenie badania NGS WES u pacjentów w tzw. odysei diagnostycznej. Ocena całkowitego kosztu diagnostyki w przeliczeniu na pacjenta</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie podano dokładnej liczby ośrodków, rekrutacja pacjentów w sieci Mayo Clinic • Badanie prowadzone w USA • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> wrzesień 2012 – marzec 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, brak danych odnośnie sprzętu</p> <p><u>Komparator:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w odysei diagnostycznej • rodzinny charakter występowania choroby • pojawienie się choroby na wczesnym etapie życia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> zakwalifikowano 82 pacjentów, WES wykonano u 51</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 51 • wiek: od 1 do 67 lat • płeć: 24 kobiety, 27 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (29%) • całkowity koszt diagnostyki do momentu postawienia diagnozy u pacjenta w wyniósł 25000\$ |
| <p>Ji 2019 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> study was supported by the Department of Pathology and Laboratory Medicine at the Children's Hospital Los Angeles</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS WES z częściowo zautomatyzowaną analizą bioinformatyczną</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Badanie prowadzone w USA • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> luty 2015 – luty 2016</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS CES, Illumina NextSeq <u>500</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z fenotypem wskazującym na chorobę o podłożu genetycznym <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 106</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 73 • wiek: 0-22 • płeć: 43 kobiety, 63 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (41%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| | <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | | |
| <p>Mak 2018 Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> study was supported by grants from the S K Yee Medical Foundation, the Society for the Relief of Disabled Children and the Children's Heart Foundation of Hong Kong</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS WES w populacji chińskiej.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 ośrodki • Badanie prowadzone w Chinach i na Tajwanie • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> listopad 2012 – listopad 2016</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq platform</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> • pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej u których objawy sugerują konkretną jednostkę chorobową</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 104</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 104 • wiek: 0-33 lat • płeć: 39 kobiety, 65 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (41%) • czas potrzebny na analizę wyników przez genetyka klinicznego |
| <p>Neveling 2013 Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Union-funded TECHGENE project (Health-F7-2009-223143); GEUVADIS project (Health-F7-2010-261123); European Research Council</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIB</p> | <p><u>Cel:</u> Porównanie skuteczności diagnostycznej sekwencjonowania NGS WES z sekwencjonowaniem metodą Sangera.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie określono liczby ośrodków • Badanie prowadzone w USA • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> 2011 – 2012</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Life Technologies 5500XL sequencers</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> • pacjenci z głuchotą, ślepotą, zaburzeniami ruchowymi, mitochondrialnymi oraz rakiem jelita grubego</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 3293 (186 badanych z użyciem WES)</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 3293 • wiek: od 0 do 79 lat • płeć: brak danych | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (ślepotą 52%, głuchota 44%, zaburzenia ruchowe 20%, zaburzenia mitochondrialne 16%, rak jelita grubego 3%) • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla metody Sangera (ślepotą 25%, głuchota 10%, zaburzenia ruchowe 5%, zaburzenia mitochondrialne 11%, rak jelita grubego 0%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|
| | <p><u>Komparator:</u> <u>Metoda Sanger</u></p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | | |
| <p>Pajusalu 2017 Estonia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> work was partly supported by Estonian Research Council grant PUT355</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS CES na dużej grupie pacjentów.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Badanie prowadzone w Estonii • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> <u>listopad 2012 – listopad 2016</u></p> <p><u>Interwencja:</u> NGS CES, Illumina MiSeq oraz HiSeq platforms</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 501</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 501 • wiek: 0-78 • płeć: 226 kobiety, 264 mężczyźni | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla CES (26,3%) |
| <p>Retterer 2015 USA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS WES.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jedno laboratorium medyczne, nie podano liczby ośrodków rekrutujących pacjentów • Badanie prowadzone w WSA • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2012 – październik 2014</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq 2000 or 2500</p> <p><u>Komparator:</u> <u>brak</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z podejrzeniem choroby genetycznej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>Brak danych</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 3040</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n= 3040 • wiek: brak danych • płeć: brak danych | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (28,8%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| | <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | | |
| <p>Papuc 2018 Szwajcaria</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Rare Disease Initiative Zürich, Clinical Research Priority Program for Rare Diseases of the University of Zurich to Drs. Lucia Abela, Barbara Plecko und Anita Rauch, by the University of Zurich Filling the Gap program to Dr. Lucia Abela, by the Scientific Exchange Programme between Switzerland and the novel member states of the EU (Sciex-NMSch project code 12.351) to Drs. Sorina M. Papuc and Anita Rauch, and by the Forschungskredit UZH and the Josef Huwyler Ruth Bernet-Engeli Stiftung to Dr. Anaïs Begemann.</p> <p>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS WES na dużej grupie pacjentów.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Badanie prowadzone w Szwajcarii • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> 2013 – 2015</p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina HiSeq <u>2500</u></p> <p><u>Komparator:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z encefalopatią połączoną z epilepsją <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 63</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n= 63</u> • <u>wiek: 0,5-38 lat</u> • <u>pleć: 38 kobiety, 25 mężczyźni</u> | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (32%) • Określenie puli pacjentów u których choroba jest spowodowana mutacją recesywną (38%) |
| <p>Theunissen 2018 Holandia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Princes Beatrix Spierfonds (grant no: W.OR11-24) and 584 Stichting MetaKids.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</u></p> | <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności diagnostycznej NGS WES na dużej grupie pacjentów.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ośrodek • Badanie prowadzone w Holandii • Badanie eksperymentalne <p><u>Okres badań:</u> <u>2012 – 2016</u></p> <p><u>Interwencja:</u> NGS WES, Illumina MiSeq oraz HiSeq platforms</p> <p><u>Komparator:</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z podejrzeniem choroby mitochondrialnej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>brak</u></p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 117 (w tym 57 badanych WES)</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n= 57</u> • <u>wiek: 0-50</u> • <u>pleć: brak danych</u> | <p>Punkty końcowe wymienione w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (diagnostic yield) dla WES (49%) |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| | <p><u>brak</u></p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> brak</p> | | |
| <p>Fernandez 2019*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> Metaanaliza i przegląd niesystematyczny (wyszukiwanie w 1 bazie danych, pozostałe kryteria spełnione),</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do listopada 2017 r.</p> | <p><u>Cel:</u> porównanie opłacalności strategii badań genetycznych u pacjentów z padaczką o nieznannej etiologii.</p> <p><u>Interwencja:</u> mikromacierz chromosomowa (CMA), panel epilepsji (EP) z testami delecji/dupl kacji oraz sekwencjonowanie całego eksomu (WES) w modelu efektywności kosztowej, wykorzystując jako punkt odniesienia „brak testów genetycznych”</p> <p><u>Komparator:</u> Brak badań genetycznych</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> Metaanalizę porównań przeprowadzono w R wersja 3.4.1 (R Foundation for Statistics Computing: R-project.org) w pakiecie meta. Ze względu na oczekiwaną heterogeniczność wśród badanych populacji i testów genetycznych a priori rozważono model efektów losowych. Wybór a priori został poparty ustaleniami niejednorodności między badaniami mierzonymi za pomocą indeksu I². Oceniono potencjalną stronniczość publikacji za pomocą wykresów lejkowych i przeprowadzono analizę wrażliwości korygującą stronniczość publikacji za pomocą metody przycinania i wypełniania metodą Duval i Tweedie. Parametry wejściowe modelowano za pomocą rozkładu β dla skuteczności i za pomocą rozkładu trójkątnego dla kosztu. Wszystkie analizy opłacalności zostały przeprowadzone przy użyciu TreeAge Pro 2015 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA). Oceniono efektywność kosztową za pomocą inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ang. Incremental cost-effectiveness ratio, ICER), który porównuje opcję z następną najbardziej opłacalną alternatywą. Interaktywne wersje metaanalizy i modeli opłacalności utworzone za pomocą pakietu shiny, ggplot2 i plotly. Porównanie strategii opiera się na założeniu niezależnych prawdopodobieństw.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z epilepsją o nieznannej etiologii u których rozważana jest diagnostyka genetyczna w warunkach klinicznych. Obecne badanie uwzględnia scenariusz kliniczny, w którym pacjent z padaczką nie ma cech klinicznych sugerujących konkretny zespół genetyczny i początkowo przeszedł ocenę etiologiczną, która nic nie ujawniła.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n pacjentów, u których przeprowadzono WES = 1166 pacjentów i 27 rodzin • wiek: b.d. • płeć: b.d. • narodowość: b.d. | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • inkrementalny współczynnik efektywności kosztów |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| | <p><u>Włączone badania:</u> 20 badań (CMA – 8 badań, EP – 9 badań, WES – 6 badań: Veeramah 2013, Michaud 2014, Dymont 2015, Retterer 2015, He big 2016, Berg 2017) (lata: 2010–2017)</p> | | |
| *W publikacji Fernandez 2019 wyszukiwanie zostało przeprowadzone tylko w jednej bazie. | | | |
| <p>Yska 2019</p> <p><u>Kraje:</u> Włochy, Iran, Turcja, Tajlandia, Holandia, Norwegia, Arabia Saudyjska, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone (badania pierwotne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> przegląd systematyczny IIIA</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> b.d.</p> | <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności diagnostycznej NGS w pierwotnych niedoborach odporności (ang. primary immunodeficiencies, PID)</p> <p><u>Interwencja: sekwencjonowanie następnej generacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> WES (Illumina HiSeq 2500, Illumina MiSeq, Ion Proton System) – 4 badania (Stray-Pederson 2017, Maffucci 2016, Mukda 2017, Abolhassani 2018), WES + panele celowane na PID – 2 badania (Gallo 2016, Abolhassani 2019), panele celowane na PID – 8 badań (Nijman 2014, Stoddard 2014, Moens 2014, Al-Mousa 2016, Rae 2018, Bisgin 2018, Yu 2016, Erman 2017). <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 14 badań (lata: 2014–2019)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, którzy z wcześniej zdiagnozowanym klinicznie pierwotnym niedoborem odporności lub byli podejrzewani o jego posiadanie według parametrów klinicznych określonych przez autorów badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza wiedza na temat mutacji genetycznej u pacjenta, zastosowanie NGS do diagnozowania chorób innych niż PID zgodnie z wytycznymi IUIS 2017, badania opisujące choroby z przyczynami niezwiązanymi z PID, badania obejmujące mniej niż n=10 pacjentów, badania, których wyniki nie zostały napisane w języku angielskim, badania typu seria przypadków dotyczące pacjentów z tej samej rodziny ze względu na wysokie prawdopodobieństwo, że wszyscy pacjenci mają tę samą <u>mutację przyczynową</u>. <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=1170 pacjentów (WES+panele celowane na PID), mieszana populacja PID (8 badań – Nijman 2014, Stoddard 2014, Moens 2014, Al-Mousa 2016, Rae 2018, Bisgin 2018, Stray-Pedersen 2017, Gallo 2016), populacja z określonymi podkategoriami PID (6 badań – Yu 2016, Erman 2017, Maffucci 2016, Abolhassani 2018, Abolhassani 2019), <u>wiek:</u> b.d. <u>pleć:</u> b.d. | <ul style="list-style-type: none"> wydajność diagnostyczna (ang. clinical performance), wydajność techniczna (ang. technical performance), critical appraisal (ang. ocena istotności). |
| <p>Philips 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Human Genome Research Institute. Prowadzono konsultację z firmą Illumina</p> | <p><u>Cel:</u> Określenie kluczowych wyzwań w opracowywaniu metodologicznym analiz ekonomicznych zastosowania testów przy wykorzystaniu NGS.</p> <p><u>Interwencja:</u> kliniczne zastosowanie testów NGS</p> | <p><u>Populacja:</u> nie ograniczono</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> publikację w języku angielskim,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie uwzględniano analiz konsekwencji kosztów (CCA), nie uwzględniano paneli ekspresji genów oraz par genów (np. BRCA1/1)</p> | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza kosztów-efektywności, Analiza kosztów korzyści, Analiza BIA. <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|
| <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> przegląd systematyczny IIIA</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</u> b.d.</p> | <p><u>Komparator:</u> nie ograniczono</p> | | <ul style="list-style-type: none"> • Badania zostały przeszukane pod kątem zgłoszenia przez autorów wyzwań metodologicznych opracowywania analiz ekonomicznych oraz proponowanych rozwiązań. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu przedstawiono wyniki dla efektywności kosztowej odnalezionych badań. |
| <p>Shakiba 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> przegląd systematyczny IIIA</p> <p><u>Synteza wyników:</u> jakościowa</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do 1.10.2017</p> | <p><u>Cel:</u> ocena roli WES w diagnozowaniu wrodzonych zaburzeń metabolicznych i neurogenetycznych</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie całego eksomu</p> <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 9 badań (lata: 2012–2016)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania, w których skupiono się na roli WES oraz NGS w diagnostyce wrodzonych zaburzeń metabolicznych i neurogenetycznych, • badania opublikowane w recenzowanych czasopiśmie angielskich. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=2777 pacjentów</u> • <u>wiek:</u> b.d. • <u>pleć:</u> b.d. | <ul style="list-style-type: none"> • liczba pozytywnych wyników, • nowe/oryginalne (ang. novel) warianty, • dwie współistniejące choroby, • nowo zidentyfikowany gen (wcześniej niepowiązany z chorobami ludzkimi), • gen kandydujący (wcześniej niepowiązany z chorobami ludzkimi), • nowy fenotyp dla znanego genu, • przypadkowe ustalenia, • średni zasięg eksomu, • głębokość zasięgu (ang. depth of coverage). |
| <p>Yamamoto 2019</p> <p>Japonia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> lepsze zrozumienie podstawowych mechanizmów zaburzeń neurorozwojowych</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>jednonarodowe.</u> • <u>badanie prospektywne.</u> <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u> kliniczne sekwencjonowanie eksomu, które przeprowadzono za pomocą panelu sekwencjonowania TruSight One v1.0 (Illumina, SanDiego, Kalifornia)</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z opóźnieniem rozwojowym (DD), niepełnosprawnością intelektualną (ID), ilorazem intelektualnym (IQ) lub ilorazem rozwoju (DQ) mniejszym niż 70 lub pacjenci z spektrum zaburzeń autystycznych zdiagnozowanym za pomocą Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci podejrzewani o występowanie znanych wrodzonych zaburzeń. <p><u>Materiał badany:</u> krew</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ogólna wykrywalność, • wskaźnik ogólnej wykrywalności, • patogenne warianty pojedynczego nukleotydu (odnotowane w tej publikacji), • prawdopodobne patogenne warianty pojedynczego nukleotydu (odnotowane w tej publikacji), • aberracje chromosomowe, • warianty odnotowane wcześniej gdzie indziej. |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| | <p><u>Komparator: b.d.</u></p> <p><u>Analiza statystyczna: b.d.</u></p> | <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=133 pacjentów,</u> • <u>wiek: mediana wieku wynosiła 4 lata,</u> • <u>pleć: 81 mężczyzn, 52 kobiety</u> | |
| <p>Hauer 2018</p> <p><u>Kraj: b.d.</u></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> DFG grants TH 896/3-3 and TH 896/3-4 and the Interdisciplinary Centre for Clinical Research of the Universität Erlangen-Nürnberg, (FAU) project F4.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> zbadanie klinicznego znaczenia systematycznego fenotypowania i sekwencjonowania eksomu u pacjentów z niskim wzrostem</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie prospektywne, <p><u>Okres badań: b.d.</u></p> <p>Interwencja: ukierunkowane testy genetyczne, systematyczne fenotypowanie (ang. systematic phenotyping), a następnie sekwencjonowanie całego eksomu</p> <p><u>Komparator: brak</u></p> <p><u>Analiza statystyczna: b.d.</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pacjenci o niskim wzroście,</u> • <u>pacjenci otrzymali szeroką ocenę genetyczną, w tym ocenę objawówi radiograficzną przez genetyka klinicznego zgodnie ze standaryzowanym kwestionariuszem.</u> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pacjenci, u których niski wzrost nie jest związany z przyczynami genetycznymi.</u> <p><u>Materiał badany:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=565 pacjentów, z czego 200 zostało poddanych badaniu WES,</u> • <u>wiek:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u><4: n=102 (18%) – ze wszystkich pacjentów, n=33 (17%) – z pacjentów poddanych badaniu WES,</u> ○ <u>>4: n=463 (82%) – ze wszystkich pacjentów, n=167 (83%) – z pacjentów poddanych badaniu WES,</u> • <u>pleć:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>kobiety: n=349 (62%) – ze wszystkich pacjentów, n=122 (61%) – z pacjentów poddanych badaniu WES,</u> ○ <u>mężczyźni: n=216 (38%) – ze wszystkich pacjentów, n=78 (39%) – z pacjentów poddanych badaniu WES,</u> | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna (oceniona po systematycznym fenotypowaniu), • dodatkowa skuteczność diagnostyczna (oceniona po WES) • mutacje, • dodatkowe znaczenie wyn ków sekwencjonowania eksomu w postępowaniu klinicznym. |
| <p>Palmer 2018</p> <p>Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Prace te były wspierane przez Kinghorn Foundation i National</p> | <p><u>Cel:</u> dostarczenie analizy opłacalności podejścia opartego na wykonaniu trio sekwencjonowania eksomowego (ang. trio exome sequencing) w porównaniu ze standardowymi testami, w dobrze zdefiniowanej grupie klinicznej 32 pacjentów z epileptyczną encefalopatią (ang. epileptic encephalopathy, EE), których nie zdiagnozowano po badaniach pierwszego poziomu.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy pozostali nierozpoznani po ocenie pierwszego poziomu i kwalifikowali się do włączenia do badania.</p> <p>Wszyscy pacjenci byli zobowiązani do spełnienia rygorystycznych kryteriów diagnostycznych dotyczących EE, która miała swój początek w okresie</p> | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • efektywność kosztowa. |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| <p>Health and Medical Research Council (GNT11149630 do E.P., GNT0512123 do T.R.).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIE</p> | <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • badanie retrospektywne <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u> trio sekwencjonowania eksomowego (ang. trio exome sequencing)</p> <p><u>Komparator:</u> standardowe badania</p> <p><u>Punkty końcowe</u> Skuteczność diagnostyczna, Efektywność kosztowa</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> wszystkie analizy przeprowadzono w programie Microsoft Excel, z wyjątkiem symulacji bootstrap (ang. bootstrap simulations) i oszacowania przedziału ufności, które przeprowadzono w SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA), wersja 9.4.</p> | <p>niemowlęcym w oparciu o aktualną definicję ILAE (Berg i in., 2010), mianowicie byli zobowiązani do posiadania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • padaczki lekoopornej przez co najmniej 6 miesięcy, • początek napadu drgawkowego, któremu towarzyszy niekorzystny wpływ na rozwój, taki jak stagnacja rozwojowa lub regresja, • napad niemowlęcy (przed 18 miesiącem) oraz • co najmniej jeden elektroencefalogram (EEG), który był znacząco nieprawidłowy z rozproszonym tłem i wyraźną aktywnością padaczkową (np. hiparytmia, ogniskowanie wielogniskowe). <p>DNA probandów i rodziców musiały być dostępne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci zostali wykluczeni, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mieli wyraźną diagnozę genetyczną/inną etiologię ustaloną wcześniej na podstawie oceny pierwszego poziomu, na przykład stwardnienie guzowate (MIM: 605284), zespół Dravet związany z SCN1A (MIM 182389), poważną strukturalną/ogniskową anomalię neuroobrazowania, udar naczyniowy, uraz głowy, zakażenie, niedokrwienie • główny neurolog lub genetyk kliniczny nie byli zgodni z włączeniem rodziny do badania lub • jeśli pacjent został już włączony do innego badania genetycznego. <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=32 pacjentów • wiek: wiek pacjentów zawierał się w przedziale 1–14 lat • płeć: b.d. • narodowość: b.d. | |
| <p>Tsang 2018</p> <p>Hong Kong</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The Society for the Relief of Disabled Children oraz The Edward and Yolanda Wong Fund</p> | <p><u>Cel:</u> identyfikacja podstawowych przyczyn genetycznych wśród kohorty dzieci z padaczką lekooporną oraz ocena, czy wyniki mogą dostarczyć informacji na temat postępowania z pacjentem.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>jednonarodowe,</u> • <u>wieloośrodkowe,</u> • <u>badanie prospektywne.</u> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby z padaczką noworodkową, niemowlęcą lub dziecięcą, • wszystkie padaczki były odporne na leki zgodnie z definicjami ILAE, • neuroobrazowanie i poprzednie testy genetyczne (tj. testy pojedynczych genów) nie ujawniły żadnej podstawowej etiologii padaczki, • ocena kliniczna została przeprowadzona przez neurologów dziecięcych i genetyków klinicznych. | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna. |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|---|
| <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u> badanie za pomocą mikromacierzy chromosomalnej (ang. Singleton clinical chromosomal microarray, CMA) za pomocą Perkin Elmer-CGXTM V2.0 60k, a następnie sekwencjonowanie całego eksomu za pomocą IlluminaNextSeq500 lub HiSeq1500</p> <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> | <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=50 pacjentów</u> • <u>wiek: b.d.</u> • <u>pleć: mężczyźni n=28, kobiety n=22.</u> | |
| <p>Wang 2018</p> <p>Chiny</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China (grant numbers 81770966 and 81470666 to L.Y., and 81271046 to G.L.), the Clinical Key Project of Peking University Third Hospital (grant numer BYSY2014004 to L.Y.); the Seeding Grant for Medicine and Life Sciences of Peking University (grant numer 2014 MB-20 to L.Y.); Joint program of Beijing Municipal Natural Science Foundation (category B to G.L.); and Beijing educational committee (key project) (grant numer KZ201510025025 to G.L.).</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIB</p> | <p><u>Cel:</u> identyfikacja wariantów genów powodujących chorobę w populacji chińskich pacjentów z odziedziczonymi dystrofiami siatkówki (IRD) i porównanie zalet i wad celowanego panelu sekwencjonowania oraz sekwencjonowania całego egzomu (WES).</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednonarodowe, • wieloośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie całego egzomu (WES) za pomocą Agilent's SureSelect Human All Exon V6 Kit (Agilent, Santa Clara, CA, USA) oraz Illumina HiSeq X platform (Illumina, San Diego, CA, USA) oraz panel celowany NGS Illumina HiSeq X platform (Illumina, San Diego, CA, USA)</p> <p><u>Komparator:</u> brak choroby</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chińskie rodziny pochodzenia etnicznego Han z IRD, • pacjenci poddani standardowym badaniom okulistycznym, w tym najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA), biom kroskopii szczelinowej, rozszerzonej pośredniej oftalmoskopii, fotografii dna oka, angiografii fluorescencyjnej (FFA), optycznej tomografii koherencyjnej (OCT), elektroretinogramom (ERG) i testom pola widzenia jeśli to możliwe, • ocenę diagnostyczną IRD przeprowadziło co najmniej dwóch specjalistów chorób siatkówki a badanie systemowe przeprowadzono przed analizą genetyczną, • rozpoznania wśród uczestników badania obejmowały barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (RP), wrodzoną amaurozę Lebera (LCA), dystrofię stożka prętowego (CORD), chorobę Stargarda, wrodzoną ślepotę nocną (CSNB), zespół Ushera, zespół Bardeta-Biedla, chorobę Besta, dystrofię plamkowa itd. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=319 pacjentów*</u>, z czego 228 pacjentów zostało poddanych specjalnemu badaniu z użyciem wzbogaconego (ang. enrichment) panelu genów związanych z chorobami oczu, a pozostałych 91 | <ul style="list-style-type: none"> • zidentyfikowane patogenne mutacje, • pokrycie sekwencji (ang. sequence coverage). • Skuteczność diagnostyczna |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| | | pacjentów badaniu WES (+100 osób zdrowych jako komparator), • wiek: b.d., • <u>pleć: b.d.</u> <u>*W badaniu wyrażenie 319 pacjentów i 319 rodzin było stosowane zamiennie.</u> | |
| Schofield 2017 Australia <u>Źródło finansowania:</u> National Health and Medical Research Council of Australia (1022707, 1031893, N.F.C.,N.G.L., K.N.N., J.B.; APP1002147, N.G.L.; GNT1113531, K.N., N.G.L., S.T.C., D.S.; 1056285, G.L.O; 1075451, S.A.S; 1048816 S.T.C; 1080587 N.G.L., S.T.C., D.G.M., N.F.C., K.N.N.), NHMRC-European Union Collaborative Research Grant Scheme (1055131, K.N., J.B) i the Victorian Government's Operational Infrastructure, Muscular Dystrophy NSW i the Royal Australasian College of Physicians. (G.L.O.), sekwencjonowanie eksomu – NIH National Human Genome Research Institute (Medical Sequencing Program grant U54 HG003067 to the Broad Institute principal investigator). <u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIIE | <u>Cel:</u> ocena ekonomicznego wpływu przejścia na diagnostykę molekularną za pomocą wyników diagnostycznych w zakresie stosowania tradycyjnych techn k diagnostycznych w porównaniu do technologii masowego równoległego sekwencjonowania <u>Informacje o badaniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • badanie retrospektywne <u>Okres badań:</u> 1998–2013 <u>Interwencja:</u> tradycyjne techn ki diagnostyczne <u>Komparator:</u> technologia sekwencjonowania następnej generacji (neuromięśniowy panel 464 genów PathWest Laboratory Australia) lub WES (Illumina HiSeq2000 and/or 2500s) <u>Punkty końcowe</u> efektywność kosztowa <u>Analiza statystyczna:</u> b.d. | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z wrodzonymi dystrofiami mięśniowymi (ang. congenital muscular dystrophies, CMD), • pacjenci z miopatią nemalinową (nemaline myopathy, NM). • pacjenci z CMD zostali włączeni do badania, jeśli ich obraz kliniczny był zgodny z CMD, poziomy kinazy kreatynowej (ang. creatine kinase, CK) były podwyższone (>200 IU/l), a biopsja mięśni wykazała zmiany dystroficzne lub niespecyficzne wyniki miopatyczne, pod warunkiem spełnienia kryteriów klinicznych, • pacjentów z NM włączano, jeśli ich miopatia, która miała początek w dzieciństwie oraz biopsja mięśnia wykazała pręciki nemalinowe w tkance wybarwionej metodą gomori i/lub mikroskopie elektronowym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d. <u>Charakterystyka populacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • n= 58 pacjentów (40 z CMD oraz 18 z NM), z czego u 26 wykonano WES, • wiek: b.d. • płeć: mężczyźni n=30 (53,6%), kobiety n=26 (46,4%), • narodowość: b.d. | <ul style="list-style-type: none"> • efektywność kosztowa |
| Vissers 2017 Holandia <u>Źródło finansowania:</u> the Netherlands organization of Health Research and Development (ZonMW 40-41200-98-9131). | <u>Cel:</u> przydatność kliniczna sekwencjonowania całego egzomu (WES) w złożonej neurologii dziecięcej pod względem wydajności diagnostycznej i kosztów. <u>Informacje o badaniu:</u> <ul style="list-style-type: none"> • jednonarodowe, • jednoośrodkowe, • badanie prospektywne. | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z (nieostrym) neurologicznymi objawami o podejrzeniu pochodzenia genetycznego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z dobrze znanymi, klinicznie łatwo rozpoznawalnymi zaburzeniami genetycznymi, takimi jak neurof bromatoza typu 1. | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • zgodność diagnostyczna między standardową ścieżką opieki a WES, • wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|
| <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IIIB</p> | <p><u>Okres badań:</u> listopad 2011 r. – styczeń 2015 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie całego egzomu</p> <p><u>Komparator:</u> konwencjonalna diagnostyka genetyczna (np. obrazowanie mózgu, biopsje mięśni lub punkcje łądźwiowe oraz sekwencyjne testy „gene-to-gene” ang. sequential gene-by-gene–based testing)</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> <u>b.d.</u></p> | <p><u>Materiał badany:</u> <u>krew</u></p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=150 pacjentów.</u> • <u>wiek:</u> zakres wieku w momencie włączenia do badania wynosił 5 miesięcy–18 lat, • <u>płeć:</u> 53,3% pacjentów była płci męskiej, | |
| <p>Walsh 2017</p> <p>Australia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Melbourne Genomics Health Alliance (Royal Melbourne Hospital, Royal Children’s Hospital, University of Melbourne, Walter and Eliza Hall Institute, Murdoch Childrens Research Institute, Australian Genome Research Facility and CSIRO) and the State Government of Victoria (Department of Health and Human Services). Zaangażowanie AGRF zostało wsparte przez sponsoring Bioplatfroms Australia and the NCRIS program. Eppie M Yiu została wsparta przez NHMRC Early Career Fellowship. Paul Lockhart został wsparty przez NHMRC Australia Career Development Fellowship (GNT1032364). Praca ta została częściowo wsparta przez Victorian Government’s Operational Infrastructure Support Program and Australian Government NHMRC IRIISS.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> chyba IID</p> | <p><u>Cel:</u> zbadanie użyteczność diagnostyczną i opłacalności sekwencjonowania całego egzomu (WES) w grupie osób z neuropatią obwodową.</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niejednośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań:</u> luty 2014 r. – grudzień 2015 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie całego egzomu</p> <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> <ul style="list-style-type: none"> • | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z neuropatią obwodową. <p><u>Kryteria ustalania priorytetów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krewni z prawdopodobnym dominującym lub recesywnym dziedziczeniem (na podstawie historii rodziny i/lub znanego pokrewieństwa) nadano priorytet przed izolowanymi, sporadycznymi przypadkami, • krewni z prawdopodobnym dziedziczeniem dominującym lub recesywnym na podstawie historii rodziny i/lub znanego pokrewieństwa, • pacjenci z objawami klinicznymi sugerującymi neuropatię zapalną (np. podwyższone białko płynu mózgowo-rdzeniowego, blok przewodzenia w elektroneurografii (ang. nerve conduction study, NCS) i pogrubione, wzmocnione zakończenia nerwowe w badaniu MRI) mogą zostać uwzględnieni tam, gdzie okazali się oporni na lub leczenie immunosupresyjne lub leczenie na trąd, • pacjenci z przewlekłą idiopatyczną polineuropatią aksonalną (CIAP) i wywiadem rodzinnym w kierunku neuropatii dominującą dystalnie (ang. distally predominant), która miała początek w dorosłości. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ze sporadycznymi lub autosomalnymi dominującymi neuropatiami z typowym jednorodnym spowolnieniem przewodnictwa nerwu ruchowego (mediana motorycznego NCV silnika <38 m/s) przed włączeniem do badania przeszli badanie dupl kacji chromosomu 17p z udziałem PMP22 metodą mikromacierzy lub multipleksowej amplifikacji sondy ligancyjnej (MLPA) . Pacjenci z delecjami lub | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • wykorzystanie opieki zdrowotnej (włączając dane dotyczące kosztów). |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|--|
| | | <p>duplikacjami tego genu zostali wykluczeni z badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze spójnym fenotypem (ang. consistent phenotype) – mężczyźni z dystalnie dominującą słabością, z typowym wzorem zajęcia ręki rozdwojonej (mięsień odwodziciel krótki kciuka jest bardziej zniszczony i słabszy niż pierwszy międzykostny grzbietowy) (ang. first dorsal interosseus) oraz pośrednie spowolnienie przewodnictwa nerwowego (25–45 m/s) i/lub niejednolite zmiany w NCS, przeszli sekwencjonowanie SJG GJB1 przed włączeniem do badania; pacjenci z mutacjami w tym genie zostali wykluczeni z badania, pacjenci z udowodnioną niegenetyczną przyczyną zostali wykluczeni z badania. <p><u>Materiał badany:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=50 pacjentów wiek: median wieku wynosiła 18 lat a zakres 2–68 lat, pleć: b.d. narodowość: b.d. | |
| <p>Fattahi 2016</p> <p>Iran</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> identyfikacja najbardziej prawdopodobnie patogennych, rzadkich wariantów w znanych genach odpowiedzialnych za choroby nerwowo-mięśniowe</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednonarodowe, wieloośrodkowe, badanie prospektywne. <p><u>Okres badań:</u> b.d.</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie egzomu klinicznego za pomocą Illumina HiSeq2000's flow-cell (Illumina Inc., San Diego, CA, USA)</p> <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci pochodzący z pokrewnej populacji z podejrzeniem chorób nerwowo-mięśniowych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> n=45 pacjentów wiek: b.d., pleć: b.d., | <ul style="list-style-type: none"> całkowita skuteczność diagnostyczna, warianty przyczynowe (ang. casual variants). |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| | <u>Analiza statystyczna: b.d.</u> | | |
| <p>Trujillano 2016</p> <p>Niemcy, Arabia Saudyjska</p> <p><u>Źródło finansowania: b.d.</u></p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych: IID</u></p> | <p><u>Cel: weryfikacja wykorzystania WES jako narzędzia diagnostycznego pierwszego rzutu u pacjentów z szerokim zakresem diagnoz różnicowych lub nieswoistymi chorobami <u>genetycznymi</u></u></p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednonarodowe, • wielośrodkowe, • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań: styczeń 2014 r. –styczeń 2016 r.</u></p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie całego egzomu za pomocą NextSeq500 or HiSeq4000 sequencers (Illumina, Inc.)</p> <p><u>Komparator: b.d.</u></p> <p><u>Analiza statystyczna: b.d.</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>pacjenci z podejrzeniem chorób mendelowskich.</u> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>b.d.</u></p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n=1000 pacjentów (n pacjentów, u których przeprowadzono badanie WES=307),</u> • <u>wiek: zakres wieku 1 miesiąc – 59 lat,</u> • <u>pleć: porównywalna liczba mężczyzn i kobiet (1,16:1),</u> | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, |
| <p>Tammimies 2015</p> <p>Kanada</p> <p><u>Źródło finansowania: Autism Speaks (Drs Scherer and Yuen), Autism Speaks Canada (Dr Scherer), NeuroDevNet (Dr Scherer), the Canadian Institute for Advanced Research (Dr Scherer), the University of Toronto McLaughlin Centre (Dr Scherer), Genome Canada and Ontario Genomics Institute (Dr Scherer), the government of Ontario (Drs Scherer and Szatmari), the Canadian Institutes of Health Research (Drs Scherer and Szatmari), the Ontario Brain Institute (Drs Anagnostou and Scherer), The Hospital for Sick</u></p> | <p><u>Cel: przeprowadzenie analizy m kromacierzy chromosomalnych (CMA) i sekwencjonowanie całego egzomu (WES) w heterogenicznej grupie dzieci ze spektrum autyzmu (ang. Autism Spectrum Disorder, ASD) w celu określenia skuteczność diagnostycznej i molekularnej tych badań w populacji typowej dla kliniki rozwojowej dzieci.</u></p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • jednonarodowe, • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań: 2008–2013 r.</u></p> <p><u>Interwencja:</u> <u>Analiza mikromacierzy za pomocą Affymetrix 6.0 (N=115) (Affymetrix, Santa Clara, CA), Illumina Omni2.5M-quad (N=55) (Illumina Inc, San Diego, CA),</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>niespokrewnieni pacjenci ze stwierdzonym ASD, które przeszły szczegółowe oceny w celu określenia wyników morfologicznych na podstawie obecności poważnych wad wrodzonych i niewielkich anomalii fizycznych.</u> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>b.d.</u></p> <p><u>Materiał badany:</u> <u>krew</u></p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>n= 258 pacjentów (z czego n=100 zostało poddanych badaniu WES – trio proband rodzice),</u> • <u>wiek: b.d.</u> • <u>pleć: b.d.</u> | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyki molekularnej z CMA oraz WES (ang. the yield of molecular diagnosis from CMA and WES), • różnice fenotypowe u probandów z ASD, • różnice w skuteczności diagnostyki molekularnej między grupami morfologicznymi (ang. the differences in the molecular diagnostic yields between the morphological groups). |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| <p>Children Foundation (Dr Scherer), and the Janeway Research Foundation (Dr Fernandez), the Swedish Research Council (Dr Tammimies, fellowship)</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p>Illumina 1M (N=38), Agilent 1M (N=14) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA), Affymetrix Cytoscan HD (N=17) or Illumina 1MDuo (N=5) oraz sekwencjonowanie całego egzomu za pomocą he Ion PI Sequencing 200 Kit v3 and Ion PI Chip v2 in the Ion Proton™ semiconductor sequencing system</p> <p><u>Komparator:</u> b.d.</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> | | |
| <p>Yavarna 2015</p> <p>Katar</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Cel:</u> ocena użyteczności sekwencjonowanie egzomu klinicznego (ang. clinical exome sequencing, CES) w pokrewnych populacjach</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • wielonarodowe, • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań:</u> lipiec 2012 r. – czerwiec 2014 r.</p> <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie egzomu klinicznego (ang. clinical exome sequencing, CES) za pomocą IlluminaHiSeq 2000 lub 2500 sequencing system with 100-bp paired-end reads (Illumina, San Diego, CA).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> <u>b.d.</u></p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci skierowani do Medical Genetics Clinic w HMC od lipca 2012 r. do czerwca 2014 r. z podejrzeniem zaburzeń mendelowskich wybrano do CES, • brak jednoznacznych wyników diagnostycznych z badań cytogenetycznych, molekularnych lub biochemicznych przeprowadzonych wśród pacjentów, • pacjenci otrzymali porady przed badaniem dotyczące zakresu CES i jego możliwości ujawnienia informacji niezwiązanych z ich pierwotną chorobą, a także uzyskano pisemną zgodę od pacjentów lub opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>b.d.</u></p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • n=149 pacjentów, • wiek: od 11 miesięcy do 47 lat, przy czym połowa pacjentów (n=78; 52%) była w wieku 6–14 lat, • płeć: liczba mężczyzn i kobiet była porównywalna (1,16:1), | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • diagnostyczna odyseja (średni czas uzyskania diagnozy), • rozkład mutacji, • odkrycie nowego genu chorobowego. |
| <p>Lee 2014</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the National Institutes of Health's National Center for Advancing Translational Science (UCLA CTSI UL1TR000124) and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</p> | <p><u>Cel:</u> odnotowanie wstępnych wskazań klinicznych do skierowań na sekwencjonowanie egzomu klinicznego (ang. clinical exome sequencing) i częstości diagnostyki molekularnej dla różnych wskazań i dla różnych typów testów.</p> <p>-</p> <p><u>Informacje o badaniu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie prospektywne. <p><u>Okres badań:</u> styczeń 2012 r. – sierpień 2014 r.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z nierozpoznanymi, podejrzanymi czynnikami genetycznymi wpływającymi na stan zdrowia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>b.d.</u></p> <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> • skuteczność diagnostyczna, • wskazania kliniczne do CES, • diagnostyczne wskaźniki molekularne dla CES ogółem oraz dla podgrup fenotypowych, • różnice w diagnostyce molekularnej między trio-CES i probandem-CES. |

| Badanie | Cel i metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|----------------|
| <p>(NIH P30-5P30AR057230), the California Institute of Regenerative Medicine (RT2-01985), the K12 Child Health Research Career Development Award(2K12HD034610 16), and the Hyundai Hope on Wheels Scholar Award.</p> <p><u>Klasyfikacja doniesień naukowych:</u> IID</p> | <p><u>Interwencja:</u> sekwencjonowanie egzomu klinicznego za pomocą HiSeq 2000 for a 50-bp paired-end run lub HiSeq 2500 for a 100-bp paired-end run (Illumina).</p> <p><u>Komparator:</u> brak</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> b.d.</p> | <ul style="list-style-type: none">• n=814 pacjentów,• wiek: b.d.• płeć: 453 pacjentów było mężczyznami (56%), a 361 kobietami (44%) | |

12.5. Publikacje wykluczone

Tabela 46 Wykluczone badania.

| Ip. | Publikacja | Powód wykluczenia |
|-----|---------------------|--|
| 1 | Abolhassani 2017 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 2 | AJMG 2016 | Typ publikacji - Artykuł przeglądowy |
| 3 | Alfares 2017 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 4 | Al-Herz 2019 | Interwencja, punkty końcowe – brak oceny skuteczności diagnostycznej WES lub eksomu klinicznego |
| 5 | Angione 2019 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 6 | Ankala 2014 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 7 | Antoniadi 2015 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 8 | Aspromonte 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 9 | Bacquet 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 10 | Bardai 2017 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 11 | Bardakjian 2018 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 12 | Berkovic 2019 | Niewłaściwa interwencja – reanaliza danych |
| 13 | Bhoj 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 14 | Birtel 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 15 | Bruel 2019 | Niewłaściwa interwencja – reanaliza danych |
| 16 | Choi 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 17 | Cirino 2017 | Niewłaściwa interwencja – badanie całogenomowe |
| 18 | Costain 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 19 | Damore 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 20 | Dewik 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 21 | Dhamija 2015 | Niewłaściwa populacja – mieszana populacja pacjentów (badania prenatalne + po urodzeniu); brak danych z wyłączeniem grupy pacjentów prenatalnych |
| 22 | Di Resta 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 23 | Diebold 2019 | Niewłaściwe punkty końcowe – brak oceny skuteczności diagnostycznej |
| 24 | Dillon 2018 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 25 | Ellingford 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 26 | Ferro 2017 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 27 | Ghaoui 2015 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 28 | Gorman 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 29 | Grozeva 2015 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 30 | Guathier 2016 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 31 | Hadjivassiliou 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 32 | Han 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 33 | Hartman 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 34 | He big 2016 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 35 | Henn 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 36 | Hong 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 37 | Huang 2018 | Niewłaściwe punkty końcowe – brak danych dla grupy pacjentów WES |
| 38 | Jaimez 2017 | Populacja (post mortem i ogólna) |
| 39 | Jalkh 2019 | Interwencja (reanaliza danych) |
| 40 | Jiao 2019 | Niewłaściwy typ badania |
| 41 | Kashimada 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 42 | Kelsner 2017 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 43 | Kim 2017 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 44 | Kim 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |

| Ip. | Publikacja | Powód wykluczenia |
|-----|-------------------|--|
| 45 | Kim 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 46 | Kingsmore 2019 | Interwencja (metoda ultra rapid) |
| 47 | Kleinendorst 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 48 | Krenn 2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 49 | Krygier 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 50 | Laduca 2017 | Niewłaściwe punkty końcowe |
| 51 | Lalonde 2019 | Interwencja (deep sequencing) |
| 52 | Lee 2015 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 53 | Lefebvre 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 54 | Leung 2018 | Populacja (badanie na zwierzętach) |
| 55 | Levy 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 56 | Li 2019 | Interwencja (reanaliza danych) |
| 57 | Lieve 2013 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 58 | Lindy 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 59 | Long 2017 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 60 | Mak T 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 61 | Marquesmatos_2019 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 62 | Martinez 2017 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 63 | Mattick 2018 | Artykuł przeglądowy |
| 64 | Mefford 2019 | Artykuł przeglądowy |
| 65 | Mei 2014 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 66 | Meng 2017 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 67 | Mercinmek 2015 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 68 | Miyatake 2014 | Artykuł przeglądowy/ komunikat |
| 69 | Monies 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 70 | Mork 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 71 | Mu 2018 | Interwencja (reanaliza danych) |
| 72 | Munnich 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 73 | Nallamilli 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 74 | Nelen 2012 | Artykuł przeglądowy |
| 75 | Nicastro 2019 | Niewłaściwa interwencja – WES jako komparator |
| 76 | Nogueira 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 77 | Ouellette 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 78 | Overwater 2017 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 79 | Park 2019 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 80 | Patel 2016 | Punkt końcowy (nie podano wartości diagnostic yield) |
| 81 | Patel 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 82 | Pekeles 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 83 | Ponzi 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 84 | Posey 2015 | Niewłaściwy typ badania |
| 85 | Puusepp 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 86 | Pyle 2014 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 87 | Raju 2019 | Populacja – badania post mortem |
| 88 | Renner 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 89 | Ricci 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 90 | Rim 2017 | Typ badania |
| 91 | Rim 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 92 | Ritter 2019 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 93 | Rubegni 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 94 | Rupp 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |

| Ip. | Publikacja | Powód wykluczenia |
|-----|-----------------|---|
| 95 | Russo 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 96 | Sashi 2013 | Niewłaściwa interwencja – brak oceny skuteczności diagnostycznej WES lub eksomu klinicznego |
| 97 | Sawyer 2013 | Niewłaściwy typ publikacji |
| 98 | Segal 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 99 | Shirts 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 100 | Sitek 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 101 | Snoeiijen 2018 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 102 | Sousa 2019 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 103 | Srivastava 2014 | Niewłaściwy typ badania |
| 104 | Tan 2019 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 105 | Tan 2019b | Niewłaściwy typ badania |
| 106 | Tanskanen 2013 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 107 | Thevenon 2016 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 108 | Tong 2018 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 109 | Travaglini 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 110 | Tumienie 2018 | Typ badania |
| 111 | Valencia 2013 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 112 | Valencia 2015 | Typ badania |
| 113 | Volk 2015 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 114 | Waldmuller 2015 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 115 | Wang 2014 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 116 | Wanger 2019 | Niewłaściwa interwencja – sekwencjonowanie mitochondrialnego DNA |
| 117 | Ware 2019 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 118 | Wenger 2016 | Niewłaściwa interwencja – reanaliza danych |
| 119 | Xiao 2017 | Populacja – liczebność populacji <40 osób |
| 120 | Yu 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 121 | Yubero 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 122 | Yubero 2016 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 123 | Zalar 2018 | Niewłaściwy typ badania |
| 124 | Zazoseco 2016 | Niewłaściwy typ badania (analiza retrospektywna) |
| 125 | Zheng 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |
| 126 | Zheng 2018 | Niewłaściwa interwencja – celowany panel genów |