



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 21/2022 z dnia 14 marca 2022 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii” jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Przedmiotem zlecenia Ministra jest ocena zasadności wyszczególnienia z badań genetycznych, dostępnych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (zał. 2 lit. M), badania metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*), w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii i ich finansowania ze środków publicznych.*

*Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) jest testem genetycznym stosowanym m.in. w diagnostyce prenatalnej do szybkiego wykrywania aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y - co jest główną przyczyną skierowań na badania prenatalne. Metoda Rapid-FISH przeprowadzana na komórkach trofoblastu lub płynu owodniowego umożliwia uzyskanie wyniku badania genetycznego w ciągu 2-5 dni, podczas gdy obecnie stosowane standardowo metody hodowli komórkowych wymagają około 3 tygodniowego oczekiwania na wynik. Spodziewanym efektem zakwalifikowania metody Rapid-FISH do wykazu świadczeń gwarantowanych byłoby skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania, co wiąże się ze zmniejszeniem stresu u rodziców i, w przypadku potwierdzenia aneuploidii, przyspieszeniem objęcia ciężarnej i dziecka adekwatną opieką zdrowotną.*

*Aktualnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), w części „M. Badania genetyczne” załącznika nr 2, określone w pozycji 914 „Cytogenetyczne badania molekularne”, obejmują*



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. Można byłoby zatem uznać, że w wymienionych badaniach ujęta jest metoda Rapid-FISH (analiza FISH do jąder interfazowych). Należy jednak zaznaczyć, że brak kodów wg klasyfikacji ICD-9 dla badań genetycznych wymienionych w powyższym rozporządzeniu oraz odrębnej klasyfikacji dla poszczególnych metod badań genetycznych, implikuje niejasność w zakresie interpretacji niektórych metod genetycznych (czy są one gwarantowane w danym wskazaniu klinicznym), jak również powoduje trudności w przeprowadzeniu taryfikacji tych świadczeń.

#### Dowody naukowe

Porównanie wyników badań metodą FISH z metodą kariotypowania w zakresie czułości, swoistości, wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, wskazuje na porównywalną wartość diagnostyczną obu metod. Oznacza to, że metoda FISH jest czułą i wiarygodną techniką diagnostyki prenatalnej najczęstszych aneuploidii (Jia 2011, Feldman 2000, Thilaganathan 2000) i może potencjalnie zastąpić konwencjonalną analizę cytogenetyczną w rutynowej diagnostyce prenatalnej (Thilaganathan 2000). Niewielkie ryzyko związane jest nie tyle z metodą badań genetycznych, co pobieraniem materiału, tj. w przypadku pobierania próbek kosmówki ryzyko poronienia wynosi 1%, a w przypadku amniopunkcji ryzyko poronienia wynosi 0,5%.

Włączone do analizy wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej wskazują na to, iż zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017), a w przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych pacjentce należy zaoferować poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych, w tym badanie FISH. W świetle aktualnych wytycznych praktyki klinicznej badania genetyczne metodą Rapid-FISH są uzupełnieniem badania kariotypu w celu szybkiej oceny powszechnych trisomii autosomalnych (chromosomy 21, 18, 13) oraz chromosomów płci. Metoda jest jednym z testów w kierunku aneuploidii (pozostałe wymieniane w wytycznych to np. QF-PCR oraz BACs on beads, całogenomowe badanie porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy).

#### Problem ekonomiczny

W badaniu Gekas 2011 wykazano, że szybkie metody inwazyjnej diagnostyki prenatalnej (Rapid-FISH i QF-PCR) przy wykrywaniu zespołu Downa mają lepszy wskaźnik efektywności kosztowej niż standardowe kariotypowanie, niemniej

*jednak kariotypowanie wykrywa więcej aberracji chromosomowych niż Rapid-FISH i QF-PCR.*

*Trudno jest określić czy wydzielenie analizowanych badań spowoduje zwiększenie liczby kobiet kierowanych na inwazyjną diagnostykę prenatalną, a szacunki wahają się od ok. 4,8 mln zł do ok. 19,2 mln zł rocznie, dlatego sugerowane jest rozpoczęcie finansowania od populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. badań rocznie. Wydaje się, że wyszczególnienie tej metody i określenie dla niej adekwatnej taryfy wpłynęłoby na ograniczenie stosowania produktu rozliczeniowego o kodzie: 5.10.00.0000043 Kompleksowa diagnostyka genetycznych chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych, za pomocą którego obecnie jest finansowane to badanie, a co za tym idzie koszty inkrementalne będą prawdopodobnie niższe.*

*W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach. W 22 z analizowanych krajów nie odnaleziono informacji na temat metody Rapid-FISH w diagnostyce prenatalnej i finansowanych ze środków publicznych. Metoda FISH była wymieniona w diagnostyce prenatalnej na liście świadczeń gwarantowanych na Litwie, a na Słowacji diagnostyka prenatalna obejmuje m.in. Rapid-FISH w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej.*

#### Główne argumenty decyzji

*Szybkie metody diagnostyki prenatalnej inwazyjnej, w tym metoda Rapid-FISH, wykazują wiarygodność diagnostyczną w przypadku podejrzenia aneuploidii, są efektywne kosztowo i pozwalają na uzyskanie wyniku w o wiele krótszym czasie (ok. 2 dni) w porównaniu z klasycznym kariotypowaniem (ok. 21 dni), dlatego powinny być stosowane w przypadkach, gdy nie jest konieczna długotrwała analiza kariotypu. Dzięki temu możliwe byłoby skrócenie czasu oczekiwania na wynik badania, co wiązałoby się ze zmniejszeniem stresu u rodziców, a w przypadku potwierdzenia aneuploidii, przyspieszeniem objęcia ciężarnej i dziecka adekwatną opieką zdrowotną.*

#### Uwagi Rady

- 1. Rada proponuje refundację w ramach programu pilotażowego, obejmującego ok 5 tys. uczestników.*
- 2. Należy dążyć do taryfikacji we wszystkich wskazaniach skutecznych metod genetycznych, jak całogenomowe badanie porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy oraz QF-PCR i Digital PCR.*

3. *Należy zadbać o rozwój systemu nadzoru nad jakością badań genetycznych oraz regulacji prawnych w zakresie ochrony danych genetycznych.*

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: WS.430.4.2018 „Badanie genetyczne metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej; Badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii”, data ukończenia: 9 marca 2022 r.