



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 22/2022 z dnia 14 marca 2022 roku  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification,  
amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce  
przedurodzeniowej” jako świadczenia gwarantowanego

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej” jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Badanie genetyczne metodą MLPA w diagnostyce prenatalnej polega na zastosowaniu komercyjnych sond, które są amplifikowane metodą PCR. Metoda pozwala na ilościową ocenę wielu sekwencji nukleotydowych, w celu ustalenia rozpoznania wielu chorób genetycznych. Zaletą metody jest możliwość przeprowadzenia badania bez skomplikowanej aparatury i otrzymanie wyniku w ciągu 24 godzin. Wykrywanie delecji czy duplikacji fragmentów genów, szczególnie tych obejmujących całe egzony, nie jest zwykle możliwe z zastosowaniem techniki PCR czy sekwencjonowania, ze względu na wielkość badanych zmian. W odróżnieniu od metody FISH, MAPA pozwala, na badanie bardzo krótkich sekwencji (50-70 nt), co umożliwia wykrycie częstych aberracji obejmujących pojedynczy gen. Są one zbyt małe, aby można było je wykryć metodą FISH. Inne techniki badań umożliwiają skryning całego genomu, ale wymagają zastosowania specjalistycznego sprzętu, wysoko wykwalifikowanego personelu, trwają 14-21 dni i są kosztowne. Obecnie można kupić kilkaset zestawów sond, przeznaczonych do rozpoznania dość częstych chorób (dystrofia mięśniowa Duchenne, zespół DiGeorge, SMA i innych).*

*W ramach istniejącego w Polsce Programu Badań Prenatalnych, prowadzone są badania przesiewowe m.in. w kierunku najczęstszych aneuploidii (chromosomów 13, 18 i 21). Każdy nieprawidłowy wynik badania przesiewowego wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii jest wskazaniem medycznym do wykonania inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, celem*



weryfikacji wyniku. Zgodnie z informacjami z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) rutynowo stosowaną metodą diagnostyczną jest analiza chromosomów (badanie cytogenetyczne, inaczej analiza kariotypu). Pozwala ona na ocenę wszystkich chromosomów pod kątem zmian liczby i dużych zmian strukturalnych. Analiza chromosomów wymaga najpierw prowadzenia hodowli komórkowej, która w przypadku komórek trofoblastu i amniocytów trwa ok. 14-21 dni. Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych (w większości aneuploidii) sięga nawet 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzone są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 1:800, trisomią 18 -1:6000, trisomią 13 -1:10000, trisomią chromosomów płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2500 dziewczynek. Obecnie w Polsce metoda MLPA nie jest refundowana, ale może być uwzględniona jako „inne badanie genetyczne” w ramach istniejącego „Programu badań prenatalnych”. Może być też finansowana jako świadczenie kontraktowane oddzielnie.

#### Dowody naukowe

Do analizy włączono łącznie 10 jednoramiennych badań pierwotnych z lat 2003-2013, odnoszących się do zastosowania badania za pomocą MLPA w diagnostyce prenatalnej. We wszystkich badaniach testem referencyjnym było kariotypowanie.

Najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,2% (Hochstenbach 2005), a najniższy 0% (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Slater 2003). Bezwzględna czułość badania wynosiła 97 do 100%. Swoistość wynosiła 99,8 do 100%.

Odnaleziono 7 wytycznych praktyki klinicznej: 2 polskie i 5 zagranicznych, (z zagranicznych uwzględniono tylko opublikowane po 2016 r). Zalecają one wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017). Wstępnie wykonuje się badania nieinwazyjne (NIPT, ang. Non Invasive Prenatal Testing), obejmujące:–połączone badanie przesiewowe z pomiarami przezierności karku (USG) i stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (βHCG),–badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA, wolne płodowe DNA). Wg wytycznych polskich (PTG, PTGC 2017):badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA (NIPT) należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ich ryzyko, wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży, wynosi między 1:100 a 1:1000. Badania diagnostyczne obejmują wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej, polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza) pod kontrolą USG.

Odnalezione wytyczne nie wskazują bezpośrednio na możliwość stosowania metody MLPA w diagnostyce prenatalnej, ale może ona być uwzględniona w szerszej grupie badań diagnostycznych, wskazywanych przez wytyczne np. jako ocena molekularnego DNA lub cytogenetyczne badania molekularne.

Alternatywnymi technologiami medycznymi w diagnostyce prenatalnej aneuploidii u płodu są m.in.: kariotypowanie, standardowe badanie FISH; badanie aCGH; i inne. Obecnie istotnym trendem jest wykorzystywanie do wykrywania aneuploidii i innych zmian genetycznych u płodu również nieinwazyjnych prenatalnych testów genetycznych, w skrócie NIPT. Polegają one na przesiewowym badaniu we krwi matki wolnego płodowego DNA (ang. cell free fetal DNA, cffDNA).

Badanie inwazyjne (pobieranie próbek kosmówki) może wiązać się z ryzykiem poronienia (1%). W przypadku amniopunkcji, podczas której pobiera się próbkę płynu owodniowego, ryzyko poronienia wynosi 0,5%.

#### Problem ekonomiczny

Według oszacowań przedstawionych w KŚOZ, wstępne skutki dla budżetu NFZ w przypadku finansowania badania MLPA i badania Rapid-FISH oszacowano w dwóch wariantach. W pierwszym wariantcie, w zestawieniu z całkowitą liczbą dzieci urodzonych w 2016 r. (382 tys.) za populację minimalną przyjęto 20 tys. kobiet w ciąży rocznie (20 tys. dzieci rodzi się rocznie z chorobą genetyczną). Drugi wariant oszacowania przeprowadzono dla populacji pilotażowej wynoszącej 5 tys. Koszt badania metodą MPLA przyjęto na poziomie 649,39 zł. Koszt finansowania prenatalnych badań genetycznych metodą MLPA szacowany jest na poziomie od ok. 3,3 mln zł do ok. 13,0 mln zł rocznie, w zależności od liczebności populacji, tj. odpowiednio 5 tys. osób i 20 tys. osób. W przypadku rozpoczęcia finansowania od populacji pilotażowej, wynoszącej 5 tys. badań rocznie, koszt roczny nie powinien przekroczyć 3,3 mln zł.

#### Główne argumenty decyzji

Metoda MLPA pozwala na szybką inwazyjną diagnostykę prenatalną i ma prawie 100% czułość i specyficzność i nie jest finansowana w Polsce. Metoda jest bardzo przydatna, bo nie wymaga skomplikowanej aparatury, a wynik otrzymuje się nawet w ciągu 24 godz. Służy do badania bardzo krótkich sekwencji nukleotydowych, które są zbyt małe do wykrycia metodą FISH.

#### 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.