



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

Nr 16/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku

w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 rozsiane są po wielu aktach prawnych (o zawodzie lekarza i lekarza dentystry, 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.

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 KPZ wskazano, że: do badania całoeksomowego (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 – metoda porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy – ang. Array Comparative Genomic Hybridization oraz CES).

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 patogennej), 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 celowanego pojedynczych genów metodą Sanger'a.

Dowody naukowe

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. adañ pierwotnych. Informacje

dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności badań przedstawiono w Raporcie AOTMiT.

Problem ekonomiczny

Całkowity koszt badania WES wynosi 5 200,0 PLN, przy czym koszty bezpośrednie wykonania ww. badania kształtuje się na poziomie 4 000,0 PLN (76,9%). W KPZ założono, że koszty pośrednie 30% kosztów bezpośrednich, co wynosi odpowiednio: 1 200,0 PLN.

Badanie WES jest droższe od CES o 1200 PLN, co wynika z konieczności zużycia przez sekwenator większej ilości odczynników w przypadku WES niż CES. Koszt wykonania również jest wyższy w przypadku WES o 100 PLN niż w 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- 300 PLN dla WES.

W przypadku oszacowania kosztów badania 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. Jednak 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.

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 badań genetycznych. Brak szczegółowych informacji w ww. zakresie w konsekwencji utrudnia oszacowane potencjalnego rocznego wzrostu wykonań i kosztów realizacji świadczeń.

Główne argumenty decyzji

Ponieważ zdaniem ekspertów WES z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji pozwala na postawienie rozpoznania choroby, której nie można zidentyfikować innymi metodami diagnostycznymi oraz klinicznymi, to należy rozważyć finansowanie tych procedur ze środków publicznych. Możliwość oceny całego eksomu w jednym badaniu może obniżyć sumaryczny koszt diagnostyki klinicznej schorzenia, która bez tego badania może kilkakrotnie przekroczyć cenę WES, nie dając gwarancji postawienia rozpoznania. Natomiast szybkie postawienie rozpoznania może zmniejszyć liczbę hospitalizacji w trakcie których pacjent jest poddawany szeregowi kosztowych i bardzo kosztownych badań, zmniejszyć liczbę konsultacji specjalistycznych, kosztownych badań obrazowych, mikroskopowych i biochemicznych, zmniejszyć koszty społeczne związane ze stresem rodziców.

Tym samym szybkie rozpoznanie choroby ma kluczowe znaczenie dla:

- 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 może oznaczać duże oszczędności dla całościowo pojętego finansowania opieki zdrowotnej.*

Uwaga Rady

Z uwagi na dużą niepewność co do uregulowań prawnych oraz kosztów zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy zaprojektować model takich zmian w formie pilotażowej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie znaczącej niepewności dotyczącej skutków organizacyjnych, kosztów wprowadzanych zmian oraz niezbędnych zasobów ludzkich.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: WS.430.4.2018 „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”. Data ukończenia: 05.02.2020 r.