



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 18/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku  
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej  
„Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne  
zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom”  
jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom” jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów zgony z powodu nowotworów są drugą według kolejności przyczyną wszystkich zgonów w Polsce. Diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych umożliwia przede wszystkim różnicowanie nowotworów, kwalifikację pacjentów do odpowiedniej terapii oraz monitorowanie przebiegu procesu leczenia. Profilowanie ekspresji genów (gene expression profiling – GEP) w chorobach nowotworowych jest badaniem laboratoryjnym próbki tkanki nowotworowej, mającym na celu stworzenie pełnego i całkowicie indywidualnego opisu statusu tej tkanki u danego pacjenta na poziomie molekularnym. Określenie profilu ekspresji genów oznacza zarówno cały zestaw badań ekspresji genów, jak również wyselekcjonowaną część, rozpoznawalną dla danego typu tkanki, komórki czy ich czynności. Testy profilowania ekspresji genów mogą mieć charakter diagnostyczny, prognostyczny lub predykcyjny. W praktyce klinicznej technologię GEP wykorzystuje się poprzez zastosowanie odpowiednich dla danego nowotworu oraz wskazania testów diagnostycznych. Zestawy diagnostyczne do profilowania ekspresji genów to gotowe produkty dystrybuowane przez różne firmy, dedykowane poszczególnym nowotworom.*

*Oceniane świadczenie jest obecnie finansowane w lecznictwie szpitalnym w ramach produktu rozliczeniowego: „zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych”. W świetle raportu AOTMiT świadczenie to jest dostępne również w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (świadczenia*



kontraktowane odrębnie) w ramach świadczenia gwarantowanego „Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji” – produkt rozliczeniowy: „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”.

### Dowody naukowe

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono 19 opracowań wtórnych dotyczących skuteczności testów do profilowania ekspresji genów w różnych chorobach nowotworowych (z czego 15 dotyczy raka piersi), opublikowanych w latach 2006-2018. Włączone do analizy przeglądy systematyczne zostały jednak uznane za przeglądy o niskiej lub krytycznie niskiej jakości. Do analizy włączono ponadto dwa badania pierwotne dotyczące szpiczaka mnogiego oraz jedno dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniu Hose 2019 wykazano, że zastosowanie testu GEP w porównaniu ze standardową praktyką umożliwia lepsze wyniki w zakresie predykcji przeżycia, pozwalając ocenić i zweryfikować celowość oraz ryzyko dalszego leczenia u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W badaniu Van Laar 2012 wykazano, że zastosowanie testów GEP miało istotną zdolność do przewidywania zarówno przeżycia związanego z chorobą, jak i korzyści z chemioterapii adjuwantowej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Badanie te także mają jednak ograniczenia.

Dokonano ponadto przeglądu badań w toku i ustalono, że prowadzonych jest 159 badań dotyczących oceny zastosowania testów GEP w różnych nowotworach (najwięcej w raku piersi). W Polsce trwa badanie pt. „Genomiczne i proteomiczne profilowanie nowotworów tarczycy za pomocą badań wielkoskalowych dla oceny różnic między podtypami histologicznymi oraz ich kliniczną agresywnością”, realizowane w ramach projektu NCBI R Strategmed, które jest częścią projektu MILESTONE.

Większość odnalezionych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących wykonywania testów GEP odnosi się do raka piersi. W ich świetle profilowanie ekspresji genów ma na celu ustalenie poziomu ryzyka nawrotu nowotworu lub wsparcie decyzji w zakresie zastosowania chemioterapii adjuwantowej. Wytyczne te wskazują, że GEP powinien być stosowany u kobiet z rakiem piersi we wczesnym stadium ER+/ PgR+, bez ekspresji HER2 oraz bez zajęcia węzłów chłonnych lub z zajęciem węzłów 1-3 (m.in. NCCN 2019, ESMO 2019, St Gallen 2019, NICE 2018, ASCO 2017). W odniesieniu do większości pozostałych nowotworów nie zaleca się stosowania GEP w innych sytuacjach niż badania kliniczne. Jedynie w najnowszych rekomendacjach NCCN zaleca się stosowanie klasyfikatora GEP do oceny wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej u pacjentów z podejrzeniem nowotworu pęcherzykowego tarczycy, atypii o nieokreślonym znaczeniu lub zmiany pęcherzykowej bliżej nieokreślonej

(2019), a także zaleca się szersze profilowanie molekularne w celu zidentyfikowania rzadkich mutacji w niedrobnokomórkowym raku płuc (2020).

#### Problem ekonomiczny

W opinii analityków AOTMiT na chwilę obecną dostępnych jest zbyt mało danych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej. Odstąpiono wobec tego od przeprowadzenia formalnej analizy ekonomicznej.

W ramach przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych ustalono, że największa liczba tego typu badań (22) dotyczy zastosowania testów GEP w raku piersi we wczesnym stadium zaawansowania ER+, jednakże komparatory były zróżnicowane, co utrudnia wysunięcie jednoznacznych wniosków. W świetle tych badań poszczególne testy (OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, PAM 50, EndoPredict, Blueprint) mogą dostarczyć informacji prognostycznych na temat ryzyka nawrotu. Najczęściej ocenianym testem był Oncotype DX, co do którego wykazano w badaniach wartość prognostyczną i predykcyjną w zakresie korzyści z chemioterapii. Badania Rozier 2013 i KCE 2015 wskazują również na wartość predykcyjną testu Mammaprint. Włączone badania dotyczyły jednak państw o odmiennych niż w Polsce systemach ochrony zdrowia, a w analizach odwoływano się do schematów chemioterapii, które obecnie mogą już nie być stosowane.

W 2018 r. łączny koszt świadczeń kontraktowanych odrębnie w ramach „kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nowotworowych” (zrealizowanych u 30 586 pacjentów) wyniósł 22,35 mln zł. Natomiast koszt realizacji zaawansowanych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach leczenia szpitalnego (u 2 414 pacjentów) wyniósł 5,79 mln zł. Z uwagi na organizację systemu raportowania danych nie jest możliwe wydzielenie i odrębne określenie kosztów ocenianego świadczenia wykonywanych w Polsce.

Zgodnie z przedstawionymi w Karcie Problemu Zdrowotnego oszacowaniami dotyczącymi populacji docelowej (minimalnej) wstępne skutki finansowe dla płatnika publicznego zostały oparte na liczbie nowych zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce wynoszącej 144 000 osób rocznie. Koszty badania jednego pacjenta oszacowane dla wnioskowanego świadczenia zostały zaś określone na kwotę 3 185 zł. Zgodnie z tymi założeniami określone w Karcie koszty finansowe wynoszą 485,64 mln zł. Karta nie podaje jednak uzasadnienia dla proponowanej wyceny świadczenia. Ceny katalogowe odnalezione dla dostępnych komercyjnie testów przekraczają zaś znacznie wskazany jednostkowy koszt świadczenia i wynoszą od ok. 12 tys. zł.

W raporcie przedstawiono kilka dodatkowych scenariuszy analizy wpływu na budżet. Jeden z nich dotyczy zastosowania testu Oncotype DX

(cena jednostkowa – ok. 18 tys. zł) w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi ER+, HER2-, N0-3. Raportowana w badaniach europejskich redukcja chemioterapii na podstawie wyników oceny genetycznej wynosiła dla populacji brytyjskiej 18,9%, a w populacji pacjentów niemieckich – 22,6%. Jeśli odnieść to do populacji 6485 pacjentów, możliwe byłoby odstępnie od chemioterapii uzupełniającej u 1226-1466 osób. Roczny koszt całkowity badań wyniósłby w takim przypadku ok. 117 mln zł, a oszczędność z redukcji chemioterapii uzupełniającej – od 4,16 do 4,97 mln zł. Inny scenariusz dotyczy zastosowania testu MammaPrint (cena jednostkowa: 14 tys. zł) w predykcji korzyści z chemioterapii uzupełniającej u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, N0-3. Do analizy przyjęto 9 820 przypadków rocznie i raportowaną w badaniu niemieckim redukcję chemioterapii wynoszącą 9,3%. Szacowana liczba pacjentów, u których możliwe jest odstępnie od chemioterapii uzupełniającej, to 913 osób. Roczny koszt całkowity badań wyniósłby ok. 137,5 mln zł, a oszczędność – 3,1 mln zł.

#### Główne argumenty decyzji

Karta Problemu Zdrowotnego nie wskazuje konkretnej techniki badania, ani nie precyzuje nazw zestawów diagnostycznych. Brak jest też określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji (włączenia i wykluczenia) do badania. Jeśli chodzi o populację kwalifikującą się do świadczenia, wskazano liczbę nowych zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe jako populację minimalną. Tymczasem nie każdy pacjent onkologiczny musi być badany molekularnie. W oszacowaniu nie podano też źródeł informacji na temat kosztów zestawów diagnostycznych, te zaś są wyraźnie niedoszacowane.

W świetle przeglądu rozwiązań międzynarodowych badania profilowania ekspresji genów są finansowane lub współfinansowane ze środków publicznych w przypadku wczesnego raka piersi w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Belgii, Czechach, Holandii, USA i Kanadzie. W USA finansuje się także testy w raku jelita grubego i raku prostaty.

AOTMiT otrzymała 10 opinii od ekspertów klinicznych. W opiniach zwrócono uwagę na niejasny opis świadczenia w Karcie Problemu Zdrowotnego i nieprecyzyjne wskazania. Pięciu ekspertów zaznacza, że brakuje rzetelnych dowodów naukowych wykazujących zasadność stosowania techniki GEP w praktyce klinicznej, a testy te są obecnie przedmiotem badań naukowych, tym samym nie powinny być finansowane ze środków publicznych. Dwóch ekspertów podkreśla, że na obecnym etapie wiedzy procedura powinna być finansowana wyłącznie dla rozpoznania raka piersi, a jeden ekspert wskazuje na raka tarczycy, raka stercza oraz nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej. Podnoszą oni, że profilowanie ekspresji genów może uchronić pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej przed zbędną chemioterapią adjuwantową w raku piersi lub niepotrzebnym zabiegiem operacyjnym / suplementacją

*hormonów tarczycy u pacjentów z guzkami tarczycy czy też zwiększyć dostępność do ukierunkowanych molekularnie terapii onkologicznych w niedrobnokomórkowym raku płuc. Jednakże eksperci wskazują też na ograniczoną dostępność testów, ich wysoki koszt oraz konieczność ich wykonywania poza granicami kraju.*

*W opinii Rady powrót do oceny zasadności kwalifikacji przedmiotowego świadczenia jako gwarantowanego w ramach AOS jest możliwy w przyszłości, w razie pojawienia się wysokiej jakości dowodów, do czego jednak niezbędne jest sprecyzowanie wskazań klinicznych stosowania testów GEP oraz określenie rzeczywistych kosztów realizacji tej procedury. Dopiero wówczas możliwe byłoby zaprojektowanie realizacji tego świadczenia w formie pilotażowej.*

**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 „Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) we wskazaniu: nowotwory”. Data Ukończenia: 10.02.2020 r.