



Rekomendacja nr 62/2022

z 21 czerwca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Uzasadnienie rekomendacji

Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) jest obecnie realizowana w module III Narodowej Strategii Onkologicznej (NSO), prowadzonej przez Ministra Zdrowia. Składa się z dwóch etapów: identyfikacja osób z wysokim, dziedzicznym ryzykiem zachorowania na wskazane nowotwory w oparciu o badania genetyczne i wywiad rodzinny, a także późniejsze objęcie nadzorem osób z grupy wysokiego ryzyka. Alternatywę stanowi możliwość skorzystania ze świadczeń gwarantowanych realizowanych na trzech poziomach: podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) i leczeniu szpitalnym (LSZ), co jednak warto wesprzeć kompleksową koordynacją opieki nad pacjentem. Spodziewanym następstwem zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego AOS jest zachowanie ciągłości działań. Warto także wskazać, że działania modułu III NSO do tej pory realizowane były przez jeden podmiot leczniczy (woj. zachodniopomorskie), przez co dostęp do świadczenia w innych regionach kraju można uznać za utrudniony, zaś wprowadzenie świadczenia do AOS może stanowić ułatwienie dla pacjentów.

Pod uwagę wzięto niewielką liczebność populacji docelowej do objęcia badaniami genetycznymi oraz wynikający z tego niski wpływ na budżet płatnika publicznego. Roczną liczbę pacjentów szacuje się na od 132 osób w 2022 r. do 172 osób w 2031 r. (łącznie 1 519 osób przez 10 lat). Na potrzeby analizy przyjęto, że wszystkie osoby objęte badaniami genetycznymi zostaną także włączone do nadzoru. Przy przyjęciu średniego kosztu



na podstawie danych sprawozdawczych NSO przyjęto na stałym poziomie 2,4 tys. zł dla badania genetycznego i 2,1 tys. zł dla nadzoru w przeliczeniu na jednego pacjenta, całkowite koszty realizacji świadczenia w AOS w horyzoncie 10 lat zostały oszacowane na 6,8 mln zł.

Na rozstrzygnięcie miały wpływ także zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej, które pozytywnie odnoszą się do wykrywania zachorowań i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zarówno siatkówczaka i chorobę VHL oraz są zbieżne z rozwiązaniami proponowanymi w przedmiotowym świadczeniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania trzech świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej:

- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika;
- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy;
- opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL).

Problem zdrowotny

Choroby nowotworowe stanowią w Polsce drugą przyczynę zgonów. Na rozwój choroby onkologicznej mają wpływ zarówno czynniki środowiskowe, jak i uwarunkowania dziedziczne (genetyczne). W Narodowej Strategii Onkologicznej (wcześniej: Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych) realizowany jest program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Obejmuje on dziedziczne nowotwory piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka oraz rzadkie zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów tj. chorobę VHL. Wymienione problemy zdrowotne są tożsame z tymi, które uwzględnione zostały w przedmiotowym zleceniu.

Nowotwory dziedziczne oraz zespoły predysponujące do rozwoju choroby nowotworowej są związane z mutacjami genowymi. Zgodnie z aktualną wiedzą, w badaniach genetycznych nakierowanych na wykrycie wysokiego ryzyka wystąpienia danego problemu zdrowotnego należy uwzględnić następujące onkogeny:

- rak piersi: ATM, BRCA1/2, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CYP1B1, MRE11A, NBS1, NF1, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RECQL, STK11, TP53;
- rak jajnika: ATM, BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, DHCR7, MLH1, MSH2, MSH6, NOD2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11;
- rak jelita grubego: APC, BMPR1, CDKN2A, CHEK2;
- rak trzonu macicy: EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN;
- siatkówczak: RB1;
- choroba von Hippel-Lindau: VHL.

Wczesne potwierdzenie obecności mutacji umożliwia adekwatne zaplanowanie dalszych działań, których następstwem może być ograniczenie skutków choroby – zapobiegnięcie rozwinięciu się objawów lub wykrycie nowotworu na wczesnym stadium.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Narodowej Strategii Onkologicznej realizowany jest „Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”. Jego celem jest identyfikacja i objęcie opieką rodzin wysokiego ryzyka. Program składa się z trzech modułów:

- moduł I – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i rak jajnika (35 świadczeniodawców);
- moduł II – wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy (22 świadczeniodawców);
- moduł III – profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów – siatkówczak i choroba VHL (1 świadczeniodawca).

Opis wnioskowanego świadczenia

Świadczenie obejmuje dwa etapy: poradnictwo i badania genetyczne, a następnie nadzór i badania diagnostyczne. W etapie pierwszym odbywa się identyfikacja osób posiadających wysokie, dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na wybrane nowotwory. Podstawę stanowi szczegółowy wywiad rodzinny, w tym zebranie danych rodowodowo-klinicznych. Badania genetyczne wykonywane są w przypadku zaistnienia wskazań medycznych. W drugim etapie świadczeniobiorca posiadający wysokie, dziedzicznie uwarunkowane ryzyko zachorowania na wybrany nowotwór zostaje objęty nadzorem. Polega on na systematycznym przeprowadzeniu właściwych dla typu nowotworu badań diagnostycznych oraz konsultacji lekarskich.

Szczegółowy opis wnioskowanego świadczenia przedstawiono w formie załącznika do rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Z uwagi na charakter zlecenia, które odnosi się do oceny świadczeń będących kompleksowym modelem organizacyjnym ukierunkowanym na poprawę zdrowia pacjentów z genetycznymi predyspozycjami do zachorowania na wybrane nowotwory, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto na przeglądzie wytycznych klinicznych.

Podsumowując, rekomendacje odnoszą się pozytywnie do wykrywania zachorowań i prowadzenia nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych zarówno siatkówczaka i chorobę VHL.

Szczegółowe wnioski z analizy wytycznych klinicznych zostały przedstawione w dedykowanej im części niniejszego dokumentu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Z uwagi na charakter zlecenia, które odnosi się do oceny świadczeń będących kompleksowym modelem organizacyjnym ukierunkowanym na poprawę zdrowia pacjentów genetycznie predysponowanych do zachorowania na wybrane nowotwory, odstąpiono od przeprowadzenia formalnej oceny ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Świadczenie w ocenianej formie aktualnie nie jest finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Realizacja „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe” finansowana jest przez Ministerstwo Zdrowia (MZ).

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o liczbę pacjentów w Programie MZ w latach 2012-2019, liczby zachorowań na poszczególne nowotwory w Polsce w latach 2010-2020, dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych. W latach 2022-2031 prognozowana liczba osób do objęcia badaniami genetycznymi ma wynieść od 136 w 2023 r. do 172 w 2031 r., zaś łącznie przez 10 lat w sumie 1 519 osób. Liczbę osób objętych nadzorem przyjęto na potrzeby analizy jako tożsamą z liczbą osób, która zostanie objęta badaniami genetycznymi, co zarazem stanowi scenariusz maksymalny.

Populacja pacjentów objętych badaniami genetycznymi obejmuje wyłącznie nowych pacjentów w danym roku. Populacja pacjentów objętych nadzorem obejmuje zarówno pacjentów włączonych do nadzoru w danym roku, jak i pacjentów włączonych do nadzoru w latach wcześniejszych i w nim pozostających.

Średni koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta i w pierwszym roku analizy oszacowano na 2,4 tys. zł dla badania genetycznego oraz 2,1 tys. zł dla nadzoru. Całkowite koszty dodatkowe realizacji działań w horyzoncie 10 lat prognozowane są na poziomie 6,8 mln zł. Z uwagi na przyjęte na potrzeby analizy założenie o objęciu nadzorem wszystkich osób, u których wykonano badania genetyczne, koszty inkrementalne w analizie wrażliwości w horyzoncie 10 lat wynoszą od 5,8 do 7,2 mln zł.

Ograniczenia

Oszacowanie skutków finansowych wprowadzenia świadczeń gwarantowanych jest oparte na aktualnie obowiązujących wycenach procedur medycznych w ramach katalogów świadczeń gwarantowanych NFZ. Mogą one ulec późniejszym zmianom ze względu na zasadność taryfikacji proponowanych świadczeń w AOS.

W przypadku występowania kilku procedur medycznych o zbliżonym charakterze dokonano oszacowania przy zastosowaniu średniego kosztu za wskazane procedury medyczne.

Nie uwzględniono potencjalnych zmian kosztów wynikających ze zmian struktury populacji pacjentów (zmiany wieku rozpoznania choroby, jej stadium, wskaźników przeżycia pacjentów itd.).

Na podstawie źródeł naukowych, w analizie przyjęto maksymalne wartości odsetków występowania poszczególnych nowotworów, które są uwarunkowane dziedzicznie.

Wartości dla części parametrów zostały wskazane przez ekspertów klinicznych, np.: odsetki pacjentów, u których zostaną wykonane poszczególne procedury medyczne; liczba krewnych z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na wybrane nowotwory.

Opinia NFZ w sprawie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Uwzględniono opinię NFZ wydaną na potrzeby oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia zakwalifikowania jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, następujących świadczeń opieki zdrowotnej:

- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika (moduł I),
- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy (moduł II),
- Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) (moduł III).

Aktualnie przedmiotowe świadczenia finansowane są przez Ministra Zdrowia (MZ) w ramach „Programu opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe”, wobec czego przedstawiono koszty ponoszone przez MZ związane z finansowaniem ww. świadczeń.

Zgodnie z udostępnionymi danymi, łączne wydatki MZ na trzy moduły, którym odpowiadać będą nowe trzy świadczenia gwarantowane, sięgały kwot: 26 069 104 zł w 2020 roku oraz 26 187 906 zł w 2021 r.

Wydatki przeznaczone na realizację zadania zgodnie z zawartymi przez MZ umowami na poszczególne świadczenia kształtowały się następująco:

- Dla modułu I (wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika) realizowanego przez 35 ośrodków w kraju: 23 302 077,00 zł w 2020 r. oraz 24 004 665,00 zł w 2021 roku.
- Dla modułu II (wczesne wykrywanie i prewencja nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i błony śluzowej trzonu macicy) realizowanego przez 23 ośrodki w kraju: 2 616 802,00 zł w 2020 r. oraz 2 648 191,00 zł w 2021 roku.
- Dla modułu III (profilaktyka oraz wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych rodzinach z rzadkimi zespołami dziedzicznej predyspozycji do nowotworów - siatkówczak, choroba von Hippel-Lindau (VHL) realizowanego przez 1 ośrodek w kraju: 150 225,00 zł w 2020 r. oraz 165 050,00 zł w 2021 roku.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Siatkówczak

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do wykrywania zachorowań i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zachorowania na siatkówczaka (NCI 2021, AAOOP 2018, AACR 2017). Dokumenty zostały opracowane na podstawie konsensusu panelu ekspertów klinicznych.

Wytyczne definiują pacjenta z ryzykiem jako osobę z wywiadem rodzinnym siatkówczaka u rodzica, rodzeństwa lub u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia (AAOOP 2018).

Wszystkie wytyczne jako podstawę identyfikacji pacjentów i rodzin szczególnie zagrożonych wystąpieniem dziedzicznej formy siatkówczaka zalecają poradnictwo i badania genetyczne (AACR 2017, AAOOP 2018, NCI 2021). Wskazują, że powinny być one dostępne dla wszystkich dzieci o ryzyku wystąpienia siatkówczaka powyżej ryzyka populacyjnego, a także dla ich krewnych. Z uwagi na wysokie ryzyko dziedziczenia, badania genetyczne w kierunku wykrycia mutacji w obrębie genu RB1 powinny być przeprowadzane każdorazowo, bez względu na stwierdzoną formę choroby. Ponadto wytyczne AACR 2017 zwracają uwagę na możliwość diagnostyki prenatalnej z użyciem badań USG lub MRI w 34.-38. tygodniu ciąży. Jest ona szczególnie rekomendowana w przypadku płodów, u których występuje 50% ryzyko rozwoju dziedzicznego siatkówczaka, lub u których wiadomo, że są nosicielami mutacji RB1. W przypadku wykrycia guza zalecane jest rozważenie wcześniejszego porodu i niezwłoczne wdrożenie leczenia.

Do tematyki nadzoru, w tym do częstości i rodzaju przeprowadzanych badań, odniesiono się we wszystkich wytycznych. Choć pomiędzy zaleceniami z poszczególnych źródeł występują niewielkie różnice, to wszystkie wytyczne zgodnie podają, że: nadzór powinien być wdrożony możliwie najwcześniej po urodzeniu dziecka zagrożonego siatkówczakiem; podstawą nadzoru są badania wzroku polegające na badaniu wewnątrzgałkowym (dna oka); częstotliwość badań powinna być największa w początkowym okresie życia dziecka, w przypadku braku wykrycia objawów u dzieci (szczególnie nie będących nosicielami mutacji RB1) częstotliwość badań można zmniejszyć; oraz że częstotliwość nadzoru powinna być uzależniona od stopnia ryzyka.

Moment zakończenia badań u pacjentów nie będących nosicielami mutacji RB1 podawany jest nieznacznie odmienne w każdym z wytycznych: od „co najmniej 28 miesięcy” do 5. r. ż. w przypadku dziedzicznego siatkówczaka trójstronnego (NCI 2021); do ok. 4.-5. r.ż. (AACR 2017); do 5.-7. r.ż. (AAOOP 2018). Warto wskazać, że wszystkie wytyczne uwzględniają okres do 5 roku życia.

Rekomendowane odstępy czasowe dla wykonywania badań wewnątrzgałkowych są przedstawiane w zróżnicowany sposób:

- NCI 2021 – co 2-4 miesiące przez co najmniej 28 miesięcy, u dzieci z siatkówczakiem trójstronnym – neuroobrazowanie (preferowane badanie MRI) do 5. r.ż.;
- AAOOP 2018 – pacjenci wysokiego ryzyka: co 2-4 tygodnie do 8. tygodnia życia, co miesiąc do ukończenia 1. r.ż., co 2 miesiące do ukończenia 2. r.ż., później: stopniowe wydłużanie odstępów aż do badania co 6 miesięcy w 5.-7. r.ż.; pacjenci o średnim ryzyku: co miesiąc do ukończenia 12. tygodnia życia, później: stopniowe wydłużanie odstępów od badania co 2 miesiące do ukończenia 1. r.ż. do badania co pół roku w 5.-7. r.ż.; pacjenci o niskim ryzyku: badanie co miesiąc do ukończenia 12. tygodnia życia, później: stopniowe wydłużanie odstępów od badania co 3 miesiące do ukończenia 1. r.ż. do badania co rok w wieku 4-7 lat. W przypadku wykrycia mutacji genu RB1 nadzór należy kontynuować po 7. r.ż. wykonując badania co 1-2 lata. Pojedyncze badanie rozszerzonego dna oka jest zalecane także u wszystkich

krewnych pierwszego stopnia (w tym starszego rodzeństwa), jeśli ich status genetyczny w zakresie genu RB1 jest nieznan;

- AACR 2017 – badanie po urodzeniu lub w ciągu następnych 1-2 tygodni, później co 2-4 tygodnie, co najmniej do ukończenia 3 miesiąca życia, kolejne badania (w znieczuleniu) wykonuje się do ok. 4-5 roku życia co ok. 3 miesiące, stopniowo wydłużając okresy między badaniami.

Choroba von Hippel-Lindau

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do wykrywania i nadzoru nad rodzinami wysokiego ryzyka zachorowania na dziedziczną chorobę VHL (VHLA 2020, AIM 2020, AACR 2017a).

W grupie najwyższego ryzyka znajdują się wszystkie osoby mające krewnego pierwszego stopnia (rodzice, dzieci, siostry i bracia) lub drugiego stopnia (ciotki, wujkowie, dziadkowie i wnuki) z mutacją genu VHL (VHLA 2020).

Podkreślono znaczenie wczesnego rozpoznawania i badania osób zagrożonych w celu ograniczenia negatywnych następstw choroby. Zalecane jest poradnictwo dla rodzin z historią VHL w zakresie znaczenia identyfikacji dzieci z grup ryzyka, wykonywanie badań genetycznych identyfikujących nosicieli mutacji i inicjowanie systematycznego nadzoru nad nosicielami mutacji VHL (AACR 2017a).

Wszystkie wytyczne wskazują na zasadność niezwłocznego wykonania badań genetycznych jako podstawy możliwie wczesnego wykrycia choroby VHL i objęcia stosownym nadzorem osób chorych oraz z grupy wysokiego ryzyka. W pierwszej kolejności badania powinno wykonać się u osoby z objawami choroby VHL, co w przypadku wykrycia mutacji genetycznej umożliwi następnie przeprowadzenie ukierunkowanej diagnostyki u krewnych. W przypadku pozytywnego wyniku badania genetycznego pacjenci powinni być możliwie szybko, optymalnie nie później niż przed ukończeniem 1. r. ż., objęci systemem nadzoru umożliwiającym wczesne wykrycie zmian wynikających z mutacji genu VHL. Pacjenci z potwierdzonym brakiem mutacji genu VHL mogą być wyłączeni z nadzoru (VHLA 2020).

U wszystkich osób spełniających określone kryteria, w tym występowanie objawów jak: naczynek siatkówki, naczynek zarodkowy kręgosłupa lub mózdzku, guz chromochłonny nadnerczy czy mnogie torbiele nerek i trzustki, rekomenduje się wykonanie wielogenowych testów panelowych pod kątem dziedzicznych zespołów podatności na raka. W przypadku zidentyfikowania chorobotwórczego lub prawdopodobnie chorobotwórczego wariantu somatycznego mutacji oraz spełnieniu kryteriów diagnostycznych rekomendowane jest wykonanie badania linii zarodkowej. Nie jest zalecane badanie genów bez ustalonego znaczenia klinicznego.

W przypadku historii choroby VHL w rodzinie, po urodzeniu dziecka, należy o tym fakcie powiadomić lekarza i niezwłocznie rozpocząć nadzór. Jego elementem powinno być udzielenie kompleksowej informacji dotyczącej objawów, na które powinno zwrócić się szczególną uwagę. Wytyczne rekomendują także objęcie nadzorem kobiet ciężarnych (VHLA 2020).

Wytyczne AACR 2017a i VHLA 2020 podają informacje dotyczące zalecanych badań i częstotści ich wykonywania:

- raz w roku, bez górnej granicy wieku – badanie fizykalne połączone z wywiadem (w tym: badanie ciśnienia krwi, kompleksową ocenę neurologiczną m.in. pod kątem zaburzenia widzenia lub upośledzenia słuchu, objawy potencjalnie świadczące o nadmiarze katecholamin);
- począwszy od urodzenia – coroczne badanie okulistyczne ze szczególnym uwzględnieniem badania rozszerzonej siatkówki (VHLA 2020: co 6-12 miesięcy do 30. r.ż., później co roku);
- od 2. r.ż. (AACR 2017a) lub od 5. r.ż. (VHLA 2020) – coroczny nadzór w kierunku wykrywania guzów chromochłonnych/nerwiaków przywzwojowych (kontrola ciśnienia krwi podczas każdej

wizyty, coroczne badanie poziomu metanefryny w osoczu lub moczu (VHLA 2020 nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);

- od 5. r.ż. (ACCR 2017a) lub od 11. r.ż. (VHLA 2020) – raz na 2 lata badanie audiologiczne pod kątem wykrycia guzów worka endolimfatycznego (VHLA 2020 nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- od 8. r.ż. (ACCR 2017a) lub od 11. r.ż. (VHLA 2020) – co dwa lata badanie MRI mózgu i całego kręgosłupa pod kątem diagnostyki naczyńiaków zarodkowych. Badanie powinno zwracać szczególną uwagę na wewnętrzne kanały słuchowe jako uzupełnienie badania audiologicznego w kierunku diagnostyki ELST (VHLA 2020 nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- od 10. r.ż. (ACCR 2017a) lub od 15. r.ż. (VHLA 2020) – nadzór w zakresie nowotworów trzewnych (coroczne badanie MRI jamy brzusznej, w tym pod kątem raka nerki i guzów neuroendokrynnych trzustki). Wsparciem badania MRI może być badanie USG. TK jest niewskazana z uwagi na wysokie dawki promieniowania (VHLA 2020 nie zaleca wykonywania badania po 65. r.ż.);
- w wieku 15 lat – jednokrotne badanie MRI wewnętrznych kanałów słuchowych (VHLA 2020).

Wytyczne dopuszczają modyfikacje harmonogramu nadzoru dokonywane przez lekarzy zaznajomionych z poszczególnymi pacjentami i ich historią rodzinną.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 czerwca 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma ASG.741.83.2020.WN) w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej: opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi, raka jajnika, raka jelita grubego, raka błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 60/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Raport nr WS.4220.3.2021 pn. „Model prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych, dziedzicznie uwarunkowanych nowotworów w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 14 lipca 2021 r.
2. Raport nr WS.420.2.2022 pn. „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na wybrane nowotwory w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” z 15 czerwca 2022 r., stanowiący aneks do raportu analitycznego nr WS.4220.3.2021.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2022 z dnia 20 czerwca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)” jako świadczenia gwarantowanego.