



Rekomendacja nr 112/2023

z dnia 30 września 2023 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej**

**„Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą
wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji
(NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami
złośliwymi”**

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pod warunkiem doprecyzowania wskazań, w których badanie byłoby stosowane, wdrożenia wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z wykorzystaniem NGS oraz wdrożenia standardu organizacyjnego z wykorzystaniem uwag Rady Przejrzystości zawartych także w dalszej części rekomendacji.

Uzasadnienie rekomendacji

Kompleksowe profilowanie genomowe metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (CGP NGS) stanowi heterogenną grupę technik diagnostycznych, pozwalającą na jednoczesową ocenę wielu regionów genomu.

Zgodnie z KŚOZ wnioskowane badanie dotyczy diagnostyki molekularnej pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C34), raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48), lub innymi nowotworami złośliwymi pod warunkiem uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego (WOK).

Sekwencjonowanie, jako metoda diagnostyczna chorób nowotworowych, jest ujęte w wykazie świadczeń gwarantowanych w części badania genetyczne w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS; Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.). Opis świadczenia nie precyzuje rodzaju, zakresu i metod sekwencjonowania ani wskazań. W przypadku kwalifikacji wnioskowanego badania do wykazu świadczeń gwarantowanych, należałoby rozważyć wydzielenie CGP NGS jako osobnego badania diagnostycznego z wyszczególnieniem wskazań oraz warunków realizacji.

Odnalezione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe wykazały, iż CPG NGS charakteryzuje się porównywalną zdolnością wykrywania mutacji względem metody PCR (Kim 2013, Jenkins 2017a) i wyższą lub porównywalną względem metody Sangera (De Biase 2013; Fernandes 2019). Należy jednak zaznaczyć, iż jakość dowodów była niska, odnaleziono badania walidacyjne bez randomizacji, które obejmowały jedynie pacjentów z rakiem płuca. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie.

Skuteczność kliniczną terapii przeciwnowotworowej wśród pacjentów diagnozowanych z użyciem CGP NGS względem diagnozy standardowymi metodami diagnostyki molekularnej (FISH, IHC) oceniano wyłącznie na podstawie jednego badania klinicznego bez randomizacji (Lin 2019). Jakość badania oceniono na krytycznie niską, a ryzyko popełnienia błędu systematycznego na wysokie. Analiza krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnika kontroli choroby (DCR) wykazała porównywalną skuteczność terapii przeciwnowotworowej niezależnie od zastosowanej metody diagnostyki molekularnej.

Według opinii Prezesa NFZ, na podstawie dotychczasowej sprawozdawczości NFZ, rzeczywisty koszt badań genetycznych CGP NGS może się istotnie różnić od oszacowań wg KŚOZ. Konieczne jest więc precyzyjne określenie warunków realizacji i wskazań do wykonywania ww. świadczenia w ramach systemu ubezpieczenia zdrowotnego.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki oraz leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem jajnika, jajowodu lub z pierwotnym rakiem otrzewnej (NCCN 2023, ESMO 2023, ESMO ESGO 2019, SITC 2022, SITC 2023, ASCO 2020). wskazują NGS jako jedną z technik diagnostyki molekularnej możliwych do zastosowania. Żadna z wytycznych nie odnosi się bezpośrednio do CGP NGS, wskazując jedynie zakres mutacji charakterystycznych dla danego nowotworu. Ogółem, diagnostyka molekularna (niezależnie od stosowanej techniki) zalecana jest u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u niepalących pacjentów z zaawansowanym drobnokomórkowym rakiem płuca, u pacjentów z rakiem jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Mogą być to więc metody jednogenowe lub małe panele NGS.

NGS jest finansowany ze środków publicznych w kilku krajach lub jedynie regionach Europy. W większości finansowanie dotyczy ściśle określonych wskazań (m.in. zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz obejmuje mały panel NGS. Finansowanie w ramach ubezpieczenia zdrowotnego pacjenta waha się od 2 tys. zł do 13 tys. zł.

W opinii większości ekspertów, wprowadzenie CGP NGS pozwala na rozwiązanie obecnych problemów związanych z diagnostyką molekularną nowotworów, takich jak ograniczenia związane ze zbyt małą ilością materiału do wykonania sekwencji oddzielnych badań oraz pozwoli skrócić czas oceny poszczególnych markerów. Dwóch ekspertów wskazało, iż diagnostyka CGP NGS jest celowa jeśli jej koszt nie jest wielokrotnie wyższy niż koszt małego panelu NGS.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej

pacjentów z nowotworami złośliwym” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm).

Problem zdrowotny

Nowotwory są drugą po chorobach układu krążenia przyczyną zgonów w Polsce. Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi w 2020 roku były, u mężczyzn: nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (19,6%), płuca (15,9%), okrężnicy (6,9%) i pęcherza moczowego (6,6%), u kobiet: nowotwory złośliwe piersi (23,8%), płuca (9,9%), trzonu macicy (7,4%), okrężnicy (5,9%), jajnika (4,1%), tarczycy (3,7%), odbytnicy (2,6%) i szyjki macicy (2,6%) (Onkologia 2022; NIO, KRS 2022).

Kompleksowe profilowanie genomowe (CGP) metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) może być zastosowane m.in. u pacjentów z nowotworami złośliwymi, w ramach diagnostyki przed kwalifikacją do leczenia terapiami celowanymi, w tym u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej (wnioskowana populacja) i pozwala na jednoczesową ocenę wielu regionów genomu.

Leczenie celowane w wymienionej grupie pacjentów dobierane jest na podstawie wyników molekularnych badań diagnostycznych, w zależności od zidentyfikowanych u pacjenta mutacji genetycznych charakterystycznych dla danego nowotworu. W raku płuca diagnostyka genetyczna powinna obejmować: mutację EGFR (dostępne leczenie w ramach chemioterapii oraz programu lekowego B.6), MET, KRAS oraz dla rearanżacji genów ALK, ROS1 oraz NTRK1/2/3 (dostępne leczenie w ramach programu lekowego B.6). W raku jajnika: mutacji BRCA1/2 (dostępne leczenie w ramach programu lekowego B.50).

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywnymi metodami diagnostycznymi dla CGP NGS są badania jednogenowe: PCR, RT-PCR, qPCR, sekwencjonowanie metoda Sangera, metody immunohistochemiczne oraz FISH (ang. *fluorescence in situ hybridization*, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ).

Opis wnioskowanego świadczenia

Wnioskowane badanie genetyczne, polegające na kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP) wykonywanym metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) przeznaczone jest do kompleksowej diagnostyki genomowej pacjentów chorych na nowotwory złośliwe. CGP NGS pozwala na przeprowadzenie jednoczesowej oceny wielu regionów genomu.

CGP NGS stanowi grupę technik diagnostycznych o zróżnicowanej czułości, specyficzności, zakresie sekwencjonowanych genów, które pozwalają na jednoczesową ocenę wielu regionów genomu (od kilkuset do kilku tysięcy genów). CGP NGS to zwykle panel badający geny i mutacje o znanym powiązaniu z procesami nowotworowymi (nie jest ograniczony do poszczególnych typów nowotworów). Badanie to umożliwia wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji i delecji oraz zmian liczby kopii genów, a także wybranych rearanżacji genowych i sygnatur genomowych w DNA lub DNA/RNA wyizolowanym z próbki guza (utrwalonej w parafinie i zatopionej w bloczku parafinowym) lub w krążącym we krwi DNA pochodzenia nowotworowego (ctDNA). Profilowanie genetyczne z wykorzystaniem ctDNA może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty.

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazano, iż panele objęte wnioskowanym świadczeniem powinny spełniać następujące kryteria:

1. Dopuszczenie obrotu (CE); jeżeli dotyczy.
2. Co najmniej 300 genów w panelu.

3. Wykrywanie najważniejszych klas zmian genomowych:
 - a. substytucji,
 - b. insercji i delecji,
 - c. zmian liczby kopii genów i rearanżacji.
4. Ocena wszystkich zmian molekularnych i sygnatur molekularnych, których oznaczenie jest wymagane jako warunek refundacji lub zastosowania (wg wskazań rejestracyjnych na terytorium Unii Europejskiej) wszystkich terapii ukierunkowanych molekularnie lub immunoterapii aktualnie objętych refundacją w Polsce lub zarejestrowanych w Unii Europejskiej u chorych z dowolnym nowotworem złośliwym
5. Możliwość oceny gęstości mutacji z próbki tkanki (TMB) lub z próbki krwi obwodowej (bTMB) stanowiącej ilościowy marker odpowiedzi na immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1.
6. Możliwość oceny biomarkerów odpowiedzi na inhibitory PARP u pacjentek z rakiem jajnika (LOH oraz HRD).
7. Możliwość oceny MSI, stanowiącej ilościowy marker odpowiedzi na immunoterapię anty-PD-1/anty-PD-L1.
8. Wyniki dostarczane w postaci raportu zawierającego wyszczególnienie zmian genomowych istotnych klinicznie (jednoznacznie odróżniony od wariantów o nieznanym znaczeniu) i sygnatur molekularnych.
9. Wskazanie opcji terapii ukierunkowanych molekularnie (niezależnie od producenta) odpowiadających profilowi genomowym guza badanego pacjenta.
10. Wskazanie terapii w fazie badań klinicznych, o ile badania są prowadzone.

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.

Podczas przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano jeden raport (CADTH 2022), którego metodyka i cel pokrywają się z celem przeglądu w niniejszym opracowaniu. Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono w formie aktualizacji wyszukiwania CADTH. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Zdolność detekcji NGS CGP

Zdolność detekcji NGS CGP oceniano w porównaniu ze standardowymi technikami diagnostycznymi oraz względem siebie (badanie z biopsji tkankowej vs. badanie z biopsji płynnej). Jakość dowodów naukowych była niska. Włączone badania obejmowały jedynie badania walidacyjne, bez randomizacji. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie (CADTH 2022, Torres 2021).

Dwa badania pierwotne włączone do analizy porównywały trafność CGP NGS z techniką PCR w detekcji mutacji genu EGFR u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (Kim 2013, Jenkins 2017a). Skuteczność diagnostyczna obu technik (NGS vs PCR) była porównywalna.

Kolejne dwa badania pierwotne porównywały zdolność detekcji mutacji przez CGP NGS względem techniki Sangera u pacjentów z rakiem płuca (De Biase 2013, Fernandes 2019 w detekcji mutacji genu EGFR. Była ona wyższa lub porównywalna z metodą Sangera.

Szacuje się, że diagnostyka z wykorzystaniem technologii NGS (ogółem nie tylko CGP) charakteryzuje się wysoką zgodnością wyników w porównaniu z testowaniem celowanym (jednogenowym), które sięga od 70% do 99% w przypadku raka płuca (CADTH 2022).

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono jedno badanie (Lin 2019) zgodnie z wyszukiwaniem CADTH (2022). W badaniu oceniano skuteczność kliniczną terapii przeciwnowotworowej porównując między sobą wyniki pacjentów diagnozowanych z użyciem CGP NGS vs FISH, IHC w zakresie mutacji genu ALK (kodującego transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej). Jakość dowodów naukowych została oceniona jako niska a ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako wysokie.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których wykryto mutację genu ALK za pomocą różnych technik molekularnych był zbliżony pomiędzy grupami i wynosił: 75% (NGS), 68,4% (IHC), 70,6% (FISH).

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby u pacjentów, u których wykryto mutację genu ALK za pomocą różnych technik molekularnych był zbliżony pomiędzy grupami i wynosił: 97,2% (NGS), 94,7% (IHC) oraz 94,1% (FISH).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Porównanie przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów u których wykryto mutację genu ALK za pomocą różnych technik molekularnych nie wskazało na istotną różnicę pomiędzy grupami, osiągając: 11,1 miesiąca (NGS), 8,8 miesiąca (FISH) oraz 10,3 miesiąca (IHC).

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową CGP NGS.

Efektywność kosztowa małych paneli celowanych została oceniona przez Agencję Australijską (MSAC 2022) względem testowania sekwencyjnego dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W wariantcie podstawowym analizy porównującym mały panel NGS z testowaniem sekwencyjnym jednogenowym, ICER wyniósł ok. 20 500 PLN (7 496 AUD). Wyniki analizy były wysoko wrażliwe na zmianę parametrów wejściowych, w analizie wrażliwości ICER wyniósł od dominującego do ok. 58 900 PLN (21 530 AUD).

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 2023 r. poz. 826);

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.

Przygotowano dwie analizy:

Analiza podstawowa, w której założono, że diagnostyka genetyczna CGP NGS dostępna będzie dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, tj. dla pacjentów, którzy potencjalnie mogliby być kwalifikowani do leczenia w ramach programów lekowych.

Analiza wrażliwości, w której założono, że diagnostyka genetyczna będzie dostępna wyłącznie dla pacjentów

z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (zgodnie z wytycznymi klinicznymi) i wyłącznie w zakresie mutacji charakterystycznych dla tego nowotworu (mały panel NGS).

Analiza podstawowa wykazała, iż koszty inkrementalne wprowadzenia CGP NGS wyniosą od 64 mln zł do 71 mln zł.

Analiza wrażliwości wykazała, iż koszty inkrementalne wprowadzenia małego panelu NGS celowanego dla niedrobnokomórkowego raka płuca wyniosą od 3,9 mln zł do 4,3 mln zł.

Ograniczenia oszacowań wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet mogą być niedoszacowane ze względu na ograniczenia sprawozdawczości i specyficzności aktualnie dostępnych świadczeń z zakresu diagnostyki genetycznej i dotyczyć mogą liczebności populacji docelowej, kosztów badań genetycznych oraz krotności wykonywanych badań (np. badanie z biopsji tkankowej + płynnej, itp.).

Ponadto, w warunkach rzeczywistych koszty proponowanego świadczenia mogą być wyższe z uwagi na możliwość stosowania badań genetycznych nie tylko w diagnostyce nowotworów, ale także w zakresie monitorowania postępów terapii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów

Według opinii ekspertów propozycja wprowadzenia CGP NGS pozwala na rozwiązanie obecnych problemów związanych z diagnostyką molekularną nowotworów, takich jak opóźnienie lub brak kwalifikacji do nowoczesnych terapii celowanych, ze względu na ograniczoną liczbę ocenianych biomarkerów, ograniczenia związane ze zbyt małą ilością materiału do wykonania sekwencji oddzielnych badań, długi czas oceny poszczególnych markerów. Dwóch ekspertów wskazuje, że koszt CGP NGS nie powinien przewyższać kosztów małego panelu NGS.

Uwagi do opisu świadczenia

Ze względu na fakt, iż wskazane w KŚOZ warunki realizacji wnioskowanego świadczenia nie zostały prawidłowo określone, w przypadku kwalifikacji badania CGP NGS jako świadczenia gwarantowanego, należy określić jego warunki realizacji w sposób analogiczny i zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), według kryteriów określonych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, lit. M. Badania genetyczne.

Zaproponowane w KŚOZ warunki kwalifikacji pacjentów z innymi nowotworami, uwzględniają warunek uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego (WOK). Warunkowanie udzielania świadczeń od decyzji WOK nie jest standardową praktyką opisu warunków świadczeń gwarantowanych. Może to powodować uznaniowość przyznawania świadczeń i nierówny dostęp do świadczenia. Opis świadczenia gwarantowanego wymaga jednoznacznego opisu stanów i sytuacji klinicznych, u których wnioskowana technologia przyniesie wymierną korzyść zdrowotną.

Ponadto, należy mieć na uwadze, iż kwalifikacja świadczenia może nieść za sobą zagrożenia i dylematy etyczne, takie jak np. wykrycie mutacji genetycznych dla których nie są dostępne terapie celowane finansowane ze środków publicznych.

Uwagi Rady Przejrzystości do warunków realizacji świadczenia:

- należy rozdzielić wymogi dla poradni genetycznych i pracowni molekularnych,

- należy usunąć zapis „dostęp do baz dysmorfologicznych – London Dysmorphology Database lub Possum”, ze względu na brak bezpośredniego zastosowania baz w badaniu CGP NGS nowotworów,
- brak zasadności posiadania pracowni cytogenetycznej i cytogenetyki molekularnej w badaniach CGP NGS nowotworów,
- brak zasadności posiadania sprzętu do cytogenetyki klasycznej w przypadku badań CGP NGS, natomiast należy uzupełnić opis świadczenia o konieczność posiadania sekwenatora NGS,
- zapis "w lokalizacji", należy zastąpić "w strukturze organizacyjnej",
- badania CGP NGS mogą być zlecane przez lekarzy ze specjalizacją w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii, ginekologii onkologicznej lub chirurgii onkologicznej,
- należy dopuścić do realizacji świadczenia, laboratoria akredytowane wg normy PN-EN ISO/IEC 17025 lub 15189 lub certyfikowane przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka w zakresie jakości laboratoriów oraz usunąć zapis o konieczności realizacji szkoleń.
- Bazując na odnalezionych wytycznych klinicznych i dowodach naukowych, a także oceniając wpływ wprowadzenia metody CGP NGS do świadczeń gwarantowanych, rekomendowane jest rozpoczynanie diagnostyki nowotworów złośliwych od porównywalnych w zakresie skuteczności (detekcji mutacji) metod jednogennych lub małego panelu NGS, obejmującego ocenę genów których mutacje prowadzą do rozwoju procesu nowotworowego.

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

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono dziewięć dokumentów, odnoszących się do diagnostyki molekularnej za pomocą NGS u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i z pierwotnym rakiem otrzewnej:

- The National Comprehensive Cancer Network,
 - National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (2023)
 - National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer (2023)
 - National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (2023)
- European Society for Medical Oncology,

- European Society of Medical Oncology, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2023)
- European Society for Medical Oncology, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2023)
- European Society for Medical Oncology and European Society of Gynaecological Oncology (ESMO-ESGO 2019) – European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology, ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2022, SITC 2023),
 - Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lung cancer and mesothelioma (2022)
 - Society for Immunotherapy of Cancer, Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer (2023)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2020) – American Society of Clinical Oncology, Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline.

Diagnostyka molekularna zalecana jest u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, obejmuje eksony 18-21 (EGFR), geny: ALK KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14, RET (SITC 2022), ERBB2 (NCCN 2023, ESMO 2023). W przypadku drobnokomórkowego raka płuca rekomendowana jest u pacjentów niepalących (lub rzadko palących) w zaawansowanym stadium raka płuc lub gdy potrzebne jest uzupełnienie wyników patomorfologicznych o parametry molekularne (NCCN 2023).

Wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania diagnostyki molekularnej w diagnostyce raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Żadne z wytycznych nie odnoszą się jednak bezpośrednio do CGP NGS, wskazując jedynie zakres mutacji charakterystycznych dla danego nowotworu. W analizie molekularnej guza w raku jajnika, raku jajowodu i pierwotnym raku otrzewnej zaleca się uwzględnienie przynajmniej mutacji BRCA1/2, statusu HR, MSI, MMR, TMB, FRa, RET i NTRK (NCCN 2023, ESMO 2023, ESMO-ESGO 2019), natomiast w przypadku braku mutacji BRCA zaleca się zbadanie statusu HR (NCCN 2023, ESMO 2023).

Wytyczne zalecają analizę molekularną przed rozpoczęciem terapii zarówno w nowotworach pierwotnych, jak i w przypadku nawrotu (NCCN 2023, ASCO 2020).

Rozwiązania w innych krajach

NGS jest refundowany z ograniczeniami we Francji, Niemczech, Włoszech oraz Hiszpanii.

We Francji Ministerstwo Zdrowia finansuje NGS proporcjonalnie do wielkości panelu testowego w ramach dedykowanego kodowania – od ok. 4 tys. zł za mały panel (< 20 kb) do ok. 10 tys. zł za duży panel (< 500 kb).

W Niemczech ubezpieczenie publiczne pokrywa koszty NGS do ok. 13 tys. zł, natomiast ubezpieczenie prywatne do ok. 30 tys. zł. Zwrot kosztów jest automatyczny w przypadku raka płuc, a w przypadku innych wskazań wymaga złożenia wniosku.

We Włoszech refundacja testów genetycznych różni się pomiędzy regionami. NGS jest refundowany wyłącznie w Lombardii, a koszty pokrywane są do wartości ok. 2 tys. zł.

W Hiszpanii testy molekularne są refundowane w Katalonii, w ramach programu pilotażowego w określonych wskazaniach, maksymalnie do około 4 tys. zł.

CGP NGS jest refundowane w Japonii w leczeniu szpitalnym do wartości 16 tys. zł dla pacjentów rozpoczynających drugą linię leczenia. W Australii ocena finansowania CGP została zawieszona. W 2022 r. rozpoczęto nową ocenę dla małego panelu w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, który otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną i jest finansowany w 75% (maks. koszt testu 3,5 tys. zł).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z 31 lipca 2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: DLG.741.45.2023.AT) w sprawie zasadności wprowadzenia do świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „Badania kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywanego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 111/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jako świadczenia gwarantowanego.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jako świadczenia gwarantowanego,
2. Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr WS.420.13.2023 pn. „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi – ocena zasadności kwalifikacji świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej”, data ukończenia: 21 września 2023 r.