



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**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**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.13.2023

Data ukończenia: 21.09.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (dane kosztowe) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy*

Wykaz wybranych skrótów

Agencja /AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	gen kodujący transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUD	dolar australijski
BRAF	gen kodujący białko będące enzymem należącym do grupy kinaz biorących udział w przekazywaniu sygnału do wzrostu i podziału komórki
BRCA 1/2	geny supresorowe nowotworu; mutacja charakterystyczna m.in. w raku piersi, jajnika
bTMB	próbka krwi obwodowej (ang. blood Tumor Mutational Burden)
CA-125	antygen nowotworowy 125 (ang. <i>cancer antigen 125</i>)
CDKN2A	Gen supresorowy w raku trzustki, czerniaka lub raka płuc
CGP	kompleksowe profilowanie genomowe (ang. Comprehensive Genomic Profiling)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
CT	dopuszczenie obrotu
ctDNA	Krążące we krwi DNA pochodzenia nowotworowego (ang. circulating tumor DNA)
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
EGFR	czynnik wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej
ERBB2 (HER2)	onkogen kodujący transbłonową glikoproteinę p185
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (ang. The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (fluorescence in situ hybridization)
HRD	ocena deficytu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency)
HRQoL	zależna od zdrowia jakość życia (ang. health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznej (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHC	Immunohistochemia
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
JPY	Jen japoński
KE4	Antygen nowotworowy (ang. <i>human epidymal protein 4</i>)
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRAS	protoonkogen kodujący białko z nadrodziny GTPaz
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31c ust. 2 ustawy o świadczeniach)
LOH	utrata heterozygotyczności (ang. loss heterozygosity)
LSz	leczenie szpitalne
MET	gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową, warunkującą przejście mezenchymalno-epitelialne (ang. mesenchymal to epithelial transition)
mOS	median overall survival, mediana przeżycia całkowitego

mPFS	mediana przeżycia wolnego od progresji (ang. median progression-free survival)
MSI	niestabilność mikrosatelitarna (ang. micro-satellite instability)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji (ang. Next-Generation Sequencing)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuc
NTRK1/2/3	geny odpowiadające za produkcję białek z rodziny TRK, rearanżacje w tych genach mogą skutkować niekontrolowanym wzrostem komórek.
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	overall response rate; obiektywna odpowiedź na leczenie (PR + CR)
p	poziom istotności
PARPi	inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)
PFS	przeżycie wolne od progresji
PFTC	Pierwotny rak jajnika (ang. primary fallopian tube carcinoma)
PLN	polski złoty
PPSC	Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (ang. primary peritoneal serous carcinoma)
PR	partial response; częściowa odpowiedź na leczenie
qPCR	reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. randomized controlled trial)
RET	gen kodujący receptor błonowy o aktywności kinazy tyrozynowej
RNA	kwas rybonukleinowy
ROS1	gen kodujący białko pełniące funkcję kinazy tyrozynowej
Rozporządzenie MZ AOS	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2013 poz. 1413)
Rozporządzenie MZ LSz	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2013 poz. 1520)
SOK	świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r poz. 784 z późn. zm.)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej
TMB	ocena ładunku mutacyjnego guza (ang. tumour mutational burden)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)
VHL	choroba von Hippel-Lindau
WES	sekwencjonowanie całoksomowe (ang. <i>whole exome sequencing</i>)
WGS	sekwencjonowanie całogenomowe (ang. <i>whole genome sequencing</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WOK	Wojewódzki Ośrodek Koordynujący
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	8
2. Streszczenie	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1 Weryfikacja wskazań klinicznych wg KŚOZ	14
3.2 Problem zdrowotny	15
3.3 Oceniana interwencja	19
3.4 Wytyczne kliniczne	20
3.5 Aktualny stan finansowania i dostępności	21
3.5.1 Świadczenia gwarantowane	21
3.5.1.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia	21
3.5.1.2 Zarządzenia Prezesa NFZ	23
3.5.2 Programy lekowe	26
3.6 Opinie ekspertów klinicznych	26
3.7 Podsumowanie diagnostyki i leczenia nowotworów	28
3.7.1 Ścieżki pacjenta	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne vs. dostępne opcje leczenia w Polsce	30
3.7.1.1. Rak płuca	30
3.7.1.2. Rak jajnika, jajowodu i otrzewnej	33
3.8. Alternatywne technologie medyczne	35
3.9. Punkty końcowe istotne dla problemu zdrowotnego	35
3.10. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem	36
4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.1. Metodyka analizy	37
4.2. Opis ocenianych punktów końcowych	38
4.3. Charakterystyka badań i ekstrakcja danych z badań włączonych do przeglądu	38
4.3.1. Badania włączone do przeglądu systematycznego	38
4.4. Podsumowanie dowodów naukowych	39
4.4.1. Zdolność wykrywania mutacji (Detection Capability)	39
4.4.2. Skuteczność kliniczna	39
4.5. Nieopublikowane badania kliniczne	40
5. Przegląd analiz ekonomicznych	41
6. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach	42
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	44
7.1. Stanowisko Prezesa NFZ	44
7.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	46
7.2.1. Oszacowanie wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej	46
7.2.2. Oszacowanie własne AOTMIT	47

7.2.2.1	Metodyka	47
7.2.2.2	Populacja docelowa	47
7.2.2.3	Koszt świadczenia	48
7.2.2.4	Wyniki	49
7.2.2.5	Ograniczenia	50
8.	Proponowane w KŚOZ warunki realizacji świadczenia	51
9.	Bibliografia	54
10.	Załączniki	56
10.1.	Strategia wyszukiwania	56
10.1.1.	MEDLINE przez PubMed	56
10.1.2.	Embase przez OVID	57
10.1.3.	Selekcja badań PRISMA	59
10.2.	Opis metodyki i ekstrakcja danych z badań	59
10.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	61
10.4.	Wytyczne praktyki klinicznej	61
10.5.	Wyniki wyszukiwania w clinicaltrials.gov	63
10.6.	Pełna treść opinii eksperckich	64
10.7.	Inne świadczenia obejmujące diagnostykę genetyczną	73

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

zlecenie Ministra Zdrowia z 31.07.2023 r. znak: DLG.741.45.2023.AT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

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

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
 - usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
 - realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**
 - leczenia szpitalnego**
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
-

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia na podstawie wniosku:

Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski Prezes (Przewodniczący) Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Prof. dr hab. nauk med. Anna Latos-Bieleńska – Konsultant Krajowa w dziedzinie Genetyki klinicznej

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

1. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: Pismem znak DLG.741.45.2023.AT z 31 lipca 2023 r., Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, ze zm.) zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego w terminie do 30 września 2023 r. Wraz z pismem przewodnim Minister Zdrowia przekazał Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy o świadczeniach, pismem znak WS.420.13.2023 z 25 sierpnia 2023 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie zasadności zakwalifikowania wyżej opisanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego. Odpowiedź otrzymano 13 września 2023 r. (znak NFZ-DSOZ-WLS.421.11.2023.283373.AUO).

Eksperti kliniczni. W toku prac analitycznych wystąpiono do ekspertów klinicznych oraz konsultantów krajowych w odpowiednich dziedzinach dla wnioskowanego świadczenia z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej, zgodnie z art. 31c ust.3 pkt 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie zasadności zakwalifikowania ww. świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

O ocenę zasadności finansowania ww. świadczenia ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

1. Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński - Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej
2. Prof. dr hab. Barbara Dołęgowska - Konsultant Krajowy w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej
3. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
4. Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska - Konsultant Krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej
5. Prof. dr hab. Andrzej Marszałek - Konsultant Krajowy w dziedzinie w patomorfologii

9. Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski - Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków NIO-PIB
10. Prof. dr hab. Marek Sanak - Kierownik Zakładu Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

12. Krystyna Wechmann - Prezes Zarządu Fundacji Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych
13. Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki - Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Diagnostyka onkologiczna oparta o badania molekularne ma na celu diagnostykę typu nowotworu, ocenę czynników predykcyjnych dla doboru terapii ukierunkowanej molekularnie, ocenę czynników prognostycznych i monitorowanie choroby resztkowej lub mutacji warunkujących oporność na prowadzoną terapię.

Wprowadzenie terapii celowanych, dobieranych na podstawie wyników oznaczeń molekularnych na etapie diagnostyki chorób nowotworowych, ma istotny wpływ na poprawę wyników leczenia pacjentów z nowotworami, m.in. na wydłużenie przeżycia całkowitego, czy przeżycia wolnego od progresji choroby (Tysarowski 2023).

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 jednoczesnej oceny wielu regionów genomu.

CGP NGS stanowi grupę technik diagnostycznych o zróżnicowanej czułości, specyficzności, zakresie sekwencjonowanych genów, które pozwalają na jednoczesną 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. Tego typu badania mają zasadność jedynie w określonych przypadkach klinicznych wybranych nowotworów.

Zgodnie z KŚOZ wnioskowane badanie dotyczy diagnostyki molekularnej pacjentów onkologicznych z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C34); raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48), lub innymi nowotworami.

Zaproponowane w KŚOZ warunki kwalifikacji pacjentów z innymi nowotworami, uwzględniają warunek uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego” (dalej: 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.

Opis stanu faktycznego

Na podstawie obecnych rozwiązań zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS; Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), *badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, **sekwencjonowanie i inne**)* można wnioskować, że technika NGS została ujęta jako sekwencjonowanie w wykazie świadczeń gwarantowanych dotyczących badań diagnostycznych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, lit. M. Badania genetyczne, l.p. 915 *Badania metodami biologii molekularnej*. W przepisach ww. rozporządzenia brak jest aktualnie precyzyjnego określenia rodzajów, zakresu i metod sekwencjonowania oraz wskazań do stosowania, w szczególności w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych.

Dotychczasowe zapisy regulujące zastosowanie i finansowanie badań genetycznych skonstruowano w oparciu o klasyczne metody biologii molekularnej i małe panele genowe NGS. Nie uwzględniają one możliwości wykorzystania i finansowania technologii CGP do zaawansowanych diagnostycznych badań genetycznych, rozliczanych w umowie na lecznictwo szpitalne jako kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych

W wykazie badań genetycznych finansowanych w ramach leczenia szpitalnego, stanowiącym załącznik Nr 7 do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, sekwencjonowanie NGS zostało wyszczególnione w kategorii: Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych dotyczy wybranych rozpoznań (wg kodu ICD-10), które obejmują m.in. wskazania wnioskowane, tj.: rak płuca (ICD-10 C34), rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48).

W przypadku kwalifikacji wnioskowanego badania/świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych, należy rozważyć wydzielenie CGP NGS jako osobnego badania diagnostycznego z wyszczególnieniem wskazań oraz warunków realizacji.

W niniejszym raporcie zastosowanie CGP NGS do diagnostyki nowotworów złośliwych, m.in. raka płuca, raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, analizowano pod kątem wykorzystania tej metody do kompleksowej diagnostyki molekularnej w aspekcie klinicznym i finansowym.

Wpływ potencjalnego finansowania CGP NGS na ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną pacjenta

Aktualnie badania genetyczne finansowane są w ramach świadczeń gwarantowanych w ramach AOS oraz leczenia szpitalnego, a także w niektórych programach lekowych.

W praktyce klinicznej stosowane mogą być różne strategie diagnostyczne profilowania genetycznego, obejmujące, m.in. diagnostykę sekwencyjną jedno- lub wielogenową, małe panele celowane lub ich kombinację.

W przypadku wprowadzenia świadczenia gwarantowanego obejmującego diagnostykę CGP NGS możliwe będzie jednorazowe, szerokie badanie molekularne w kierunku wszystkich mutacji, podobnie jak w przypadku małego panelu NGS celowanego w mutacje charakterystyczne dla danego nowotworu. W konsekwencji proces diagnostyczny, w szczególności na etapie interpretacji wyniku badania genetycznego, wymagać będzie coraz większej interdyscyplinarności, przede wszystkim w zakresie współpracy lekarzy różnych specjalności, diagnostów laboratoryjnych z dziedziny laboratoryjnej genetyki medycznej oraz bioinformatyków.

Zastosowanie CGP NGS ze względu na szeroki zakres badania będzie wiązało się z identyfikacją mutacji, których leczenie nie jest obecnie finansowane w Polsce, lub nie jest obecnie zarejestrowane w Polsce (potencjalny udział w badaniach klinicznych).

Zagrożenia związane z kwalifikacją świadczenia CGP NGS

Oprócz relatywnie wysokich kosztów diagnostyki molekularnej z zastosowaniem CGP NGS, kwalifikacja świadczenia może nieść za sobą zagrożenia i dylematy etyczne:

- wykrycie potencjalnych celów terapeutycznych (mutacji genetycznych), dla których nie są dostępne terapie celowane finansowane ze środków publicznych (brak refundacji),
- wzrost częstości stosowania terapii off-label w przypadku rzadszych nowotworów dzielących mutacje z nowotworami występującymi powszechnie (brak rejestracji),
- brak powszechnej umiejętności interpretacji wyników CGP NGS,
- nadużycia związane z wykorzystaniem świadczenia do celów innych niż diagnostyczne lub w innych populacjach (m.in. w monitorowaniu postępu choroby, we wczesnych stadiach choroby, itp.).

Problem zdrowotny

Epidemiologia

Nowotwory są drugą w kolejności przyczyną zgonów w Polsce (po chorobach układu krążenia), odpowiadając za około ¼ zgonów. Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi u mężczyzn w 2020 roku były: nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (19,6%), płuca (15,9%), okrężnicy (6,9%) i pęcherza moczowego (6,6%). U kobiet w 2020 roku najczęściej rejestrowane były: 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).

Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z nowotworami złośliwymi, u których mogą być stosowane terapie celowane. W szczególności, pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca oraz z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

W populacji pacjentów z chorobami nowotworowym w Polsce rak płuca stanowi 15,9% zachorowań w populacji mężczyzn i 9,9% zachorowań w populacji kobiet. Rak jajnika stanowi 4,1% zachorowań na nowotwory w populacji kobiet. W zakresie śmiertelności, rak płuca stanowi główną przyczynę zgonów wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi w Polsce, zarówno w populacji kobiet, jak i mężczyzn. Rak jajnika stanowi czwartą przyczynę zgonów wśród kobiet z chorobami nowotworowym w Polsce.

Diagnostyka i leczenie

Leczenie celowane we wnioskowanej populacji (pacjenci z rakiem płuca, raku jajnika, jajowodu lub otrzewnej) dobierane jest na podstawie wyników molekularnych badań diagnostycznych i zależnie od zidentyfikowanych u pacjenta mutacji genetycznych charakterystycznych dla danego nowotworu. W raku płuca diagnostyka genetyczna może 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).

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Rak płuca

- Diagnostyka molekularna za pomocą NGS zalecana jest u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) oraz obejmuje: eksony 18-21 (EGFR) oraz geny: ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14, RET (SITC 2022), ERBB2 (NCCN 2023, ESMO 2023).
- Identyfikacja genów fuzyjnych (ALK, ROS1) powinna opierać się o badanie materiału RNA pacjenta z użyciem NGS (NCCN 2023, ESMO 2023).
- Zalecane jest określenie ekspresji PD-L1 na drodze badania immunohistochemicznego w przypadku NSCLC (NCCN 2023, ESMO 2023 oraz SITC 2022).
- W przypadku drobnokomórkowego raka płuca, diagnostyka molekularna zalecana jest u niepalących (lub rzadko palących) pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuc lub gdy potrzebne jest uzupełnienie wyników patomorfologicznych o parametry molekularne (NCCN 2023).

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

- Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania lub zalecają diagnostykę techniką NGS w raku jajnika, raku jajowodu i pierwotnym raku otrzewnej. Żadne z wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do CGP i wskazują jedynie zakres mutacji, który powinien być testowany w wariantie minimalnym (tj. zakres mutacji charakterystycznych dla danego nowotworu) (NCCN 2023, ESMO 2023, ASCO 2020, ESMO-ESGO 2019, SITC 2023).
- Wytyczne zalecają analizę molekularną przed rozpoczęciem terapii zarówno w nowotworach pierwotnych, jak i w przypadku nawrotu (NCCN 2023, ASCO 2020).
- 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).
- Zalecane jest, aby sekwencjonowanie germinalne BRCA1 i BRCA2 przeprowadzać w kontekście panelu wielogenowego obejmującego co najmniej mutacje charakterystyczne dla raka jajnika (ASCO 2020).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu opublikowanych analiz HTA zidentyfikowano jeden raport (CADTH 2022), którego metodyka i cel pokrywają się z celem przeglądu w niniejszym opracowaniu. Systematyczny przegląd literatury (wyszukiwanie: 25.08.2023 r.) przeprowadzono zatem w formie aktualizacji wyszukiwania CADTH. Przegląd ukierunkowany był na odnalezienie badań pierwotnych najwyższej jakości (tj. RCT) oraz opublikowanych przeglądów systematycznych literatury (obejmujących RCT lub badania niższej jakości) i wytycznych praktyki klinicznej.

Do raportu CADTH włączono jeden przegląd systematyczny literatury oraz pierwotne badania walidacyjne. Aktualizacja wyszukiwania przez AOTMiT nie zidentyfikowała żadnych dodatkowych publikacji.

Zdolność detekcji CGP NGS w wykrywaniu mutacji oceniona została w pięciu badaniach komparatywnych. Jakość badań oceniono na niską, a ryzyko popełnienia błędu systematycznego na wysokie.

Skuteczność terapii przeciwnowotworowej u pacjentów diagnozowanych z zastosowaniem CGP NGS w porównaniu z pacjentami diagnozowanymi technikami standardowymi została oceniona tylko w jednym jednoosobowym badaniu bez randomizacji, do którego włączono 55 pacjentów z zaawansowanym NSCLC. Jakość badania oceniono na krytycznie niską, a ryzyko popełnienia błędu systematycznego na wysokie.

Tym samym nie odnaleziono żadnych dowodów skuteczności CGP NGS w populacjach pacjentów z innymi nowotworami. Nie odnaleziono jakichkolwiek RCT.

Zdolność wykrywania mutacji (Detection Capability)

Sprawność diagnostyczną CGP NGS oceniano na podstawie czterech komparatywnych badań klinicznych bez randomizacji jedynie w zakresie detekcji mutacji genu EGFR u pacjentów z rakiem płuca. CGP NGS wykazało porównywalną skuteczność względem metody PCR (Kim 2013, Jenkins 2017a) i wyższą lub porównywalną sprawność względem metody Sanger (De Biase 2013; Fernandes 2019). Szacuje się, że diagnostyka z wykorzystaniem technologii NGS (ogółem nie tylko CGP) charakteryzuje się wysoką zgodnością wyników w porównaniu z testowaniem celowanym (jednogenowym; CADTH 2022).

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono tylko jedno badanie (Lin 2019), w którym oceniano skuteczność kliniczną terapii przeciwnowotworowej wśród pacjentów diagnozowanych z użyciem CGP NGS vs. diagnozowanych standardowymi metodami diagnostyki molekularnej (FISH, IHC). Z uwagi na zastosowanie wielu technik diagnostycznych u tego samego pacjenta, wyniki skuteczności dla części pacjentów raportowane były w więcej niż jednym ramieniu badania.

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.

Przegląd analiz ekonomicznych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową CGP NGS. Z uwagi na niską dostępność oraz niską jakość dowodów klinicznych, ewentualne analizy ekonomiczne charakteryzowałyby się dużą niepewnością wyników.

Efektywność kosztowa małych paneli celowanych została oceniona przez Agencję Australijską (MSAC 2022) względem testowania sekwencyjnego dla pacjentów z NSCLC. W wariancie 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).

Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

Odnaleziono informacje o finansowaniu NGS ze środków publicznych w sześciu krajach (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Japonia i Australia).

We Francji zwrot kosztów NGS jest proporcjonalny do wielkości panelu testowego i wynosi od 4 tys. zł za mały panel (< 20 kb) do 10 tys. zł za duży panel (< 500 kb) i dotyczy ściśle określonych wskazań. W Niemczech ubezpieczenie publiczne automatycznie pokrywa koszty NGS u pacjentów z rakiem płuc do 13 tys. zł. W przypadku innych nowotworów refundacja jest możliwa na wniosek. We Włoszech refundacja testów genetycznych ma charakter regionalny. NGS jest refundowany w Lombardii, a koszty pokrywane są do 2 tys. zł. W Hiszpanii testy molekularne są refundowane w Katalonii, w ramach programu pilotażowego w określonych wskazaniach, maksymalnie do 4 tys. zł

W Japonii CGP NGS jest refundowane w ramach leczenia szpitalnego do 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 NSCLC, który otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną i jest finansowany w 75% (max koszt testu 3,5 tys. zł).

Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

Przygotowano dwa warianty oszacowań:

- Analiza podstawowa: założono, że diagnostyka genetyczna CGP NGS dostępna będzie dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca oraz rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, tj. pacjentów, którzy potencjalnie mogliby być kwalifikowani do leczenia w ramach programów lekowych.
- Analiza wrażliwości: założono, że diagnostyka genetyczna będzie dostępna wyłącznie dla pacjentów z zaawansowanym NSCLC (zgodnie z wytycznymi klinicznymi) i wyłącznie w zakresie mutacji charakterystycznych dla NSCLC (mały panel NGS, na wzór rozwiązań w Australii).

W analizie podstawowej koszty inkrementalne wprowadzenia CGP NGS wyniosły od 64 mln zł do 71 mln zł. W analizie wrażliwości koszty inkrementalne wprowadzenia małego panelu NGS celowanego dla NSCLC wyniosły od 3,9 mln zł do 4,3 mln zł.

Opinie ekspertów klinicznych

Według opinii eksperckich propozycja wprowadzenia CGP NGS pozwala na rozwiązanie obecnych problemów związanych z diagnostyką molekularną nowotworów, takich jak:

- „brak lub opóźnienie kwalifikacji chorych do nowoczesnych terapii już w I linii leczenia i negatywnym wpływem na rokowanie” (komentarz analityków: kwalifikacja do terapii celowanych zależy od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy i wykrytych mutacji),
- niekompletność (ocena tylko pojedynczych biomarkerów, niewystarczających do podjęcia optymalnej decyzji o wyborze leczenia),
- ograniczenia w dostępności materiału do badania (skąpy materiał biopsyjny i nieadekwatna jakość próbek, niepozwalające na przeprowadzenie pełnej sekwencji odrębnych testów),
- brak kompleksowości i długi czas oceny (ocena poszczególnych biomarkerów w różnych pracowniach diagnostycznych).
- jeden z ekspertów wskazuje, że diagnostyka CGP NGS ma sens, jeśli jej koszt nie jest wielokrotnie wyższy niż koszt małego panelu NGS

Wnioski

Ocena skuteczności CGP NGS wskazuje na niewystarczającą dostępność i niską jakość dowodów naukowych. Nie odnaleziono jakichkolwiek RCT, a skuteczność leczenia przeciwnowotworowego zależy od zastosowanej metody diagnostycznej została oceniona tylko w jednym niskiej jakości badaniu klinicznym do którego włączono 55 pacjentów.

Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści płynące z zastosowania CGP NGS, tj. oszczędność próbki biopsji tkankowej, możliwość wykonania badania z biopsji płynnej czy relatywnie szybszy czas uzyskania wyniku w porównaniu z testowaniem sekwencyjnym, wydaje się, że podobne cele terapeutyczne przy wielokrotnie niższym koszcie można uzyskać stosując mały panel NGS celowany dla mutacji w danym nowotworze.

Analiza wytycznych klinicznych wskazuje na zasadność diagnostyki NGS w populacji pacjentów z zaawansowanym NSCLC.

3. Problem decyzyjny

Wprowadzenie terapii celowanych, dobieranych na podstawie wyników oznaczeń molekularnych na etapie diagnostyki, wpłynęło na istotną poprawę wyników leczenia pacjentów z nowotworami, m.in. na wydłużenie przeżycia całkowitego, czy przeżycia wolnego od progresji choroby (Tysarowski 2023).

Opis stanu faktycznego

Na podstawie obecnych rozwiązań zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, **sekwencjonowanie i inne**) można wnioskować, że technika NGS została ujęta jako sekwencjonowanie w wykazie świadczeń gwarantowanych dotyczących badań diagnostycznych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, lit. M. Badania genetyczne, l.p. 915 *Badania metodami biologii molekularnej*. W przepisach ww. rozporządzenia brak jest precyzyjnego określenia rodzajów, zakresu i metod sekwencjonowania oraz wskazań do stosowania, w szczególności w **kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych**.

W związku z powyższym, w przypadku kwalifikacji świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych będzie istniała potrzeba wydzielenie badania NGS CGP, jako osobnej metody z podaniem wskazań oraz warunków realizacji.

Propozycja wnioskodawcy

Zgodnie z KŚOZ świadczenie będzie miało zastosowanie w diagnostyce pacjentów onkologicznych z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C34), raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48). KŚOZ wskazuje, że u pacjentów z rozpoznaniem innego nowotworu złośliwego będzie mogło być stosowane pod warunkiem uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego. Pełne warunki przedstawione w KŚOZ wraz z komentarzem analityków przedstawiono w rozdziale 7.

W niniejszym raporcie z uwagi na wnioskowane wydzielenie metody NGS do diagnostyki nowotworów złośliwych, m.in. raka płuca, raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, poddano analizie wykorzystanie tej metody w aspekcie klinicznym i finansowym.

Prace nad zleceniem ukierunkowane były na:

- 1) weryfikację wskazań klinicznych wg KŚOZ, w których zasadne jest profilowanie genetyczne z zastosowaniem CGP NGS;
- 2) analiza innych wskazań klinicznych, w których zasadne jest profilowanie genetyczne z zastosowaniem CGP NGS;
- 3) ocenę zakresu profilowania genetycznego dostępnego aktualnie w ramach świadczeń gwarantowanych;
- 4) analizę wytycznych praktyki klinicznej i ocenę zasadności stosowania CGP NGS w diagnostyce nowotworów;
- 5) przegląd systematyczny literatury i ocenę skuteczności terapii przeciwnowotworowej u pacjentów diagnozowanych z użyciem CGP NGS;
- 6) ocenę efektywności kosztowej zastosowania CGP NGS w diagnostyce nowotworów;
- 7) analizę rozwiązań refundacyjnych w innych krajach;
- 8) ocenę wpływu finansowania świadczenia na system ochrony zdrowia.

3.1 Weryfikacja wskazań klinicznych wg KŚOZ

Zaproponowane warunki kwalifikacji pacjenta do badania, uwzględniają dla części populacji warunek określony jako „uzyskanie pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego (*dalej: WOK*)”. Należy wskazać, iż warunkowość udzielania świadczeń uzależnionych od decyzji WOK nie jest standardową praktyką stosowaną w warunkach świadczeń gwarantowanych. Powoduje to uznaniowość przyznawania świadczeń, co implikuje ryzyko realizacji świadczeń na nierównym poziomie dostępności dla świadczeniobiorców. Należy określić stany i sytuację kliniczne, u których wnioskowana technologia

przyniesie wymierną korzyść ze stosowania. W ramach prac na niniejszym raporcie, prace zostały ukierunkowane na ocenę zasadności w populacjach wskazanych we wniosku, tj. rak płuca (ICD-10 C34), rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48) oraz podjęto próbę identyfikacji dodatkowych populacji, u których zasadnym byłoby rozważenie wprowadzenia diagnostyki z wykorzystaniem CGP NGS.

Identyfikację wykonano na podstawie analizy obecnego finansowania terapii celowanych w ramach programów lekowych onkologicznych oraz zakresu badań, które według wytycznych praktyki klinicznej powinny zostać przeprowadzone przed wdrożeniem leczenia celowego.

3.2 Problem zdrowotny

Wnioskowane świadczenie ma na celu usprawnienie procesu diagnostyczno-terapeutycznego i wsparcie decyzji klinicznych w zakresie doboru opcji terapeutycznych/leczenia farmakologicznego pacjentów z chorobami onkologicznymi. Świadczenie polegałoby na kompleksowym profilowaniu genomowym (CGP) pacjentów z chorobą nowotworową z wykorzystaniem wysokoprzepustowego NGS.

Technika NGS to narzędzie biologii molekularnej, dedykowane kompleksowej diagnostyce genetycznej, które umożliwia analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych, jak również scharakteryzowanie nowych zmian genetycznych istotnych do różnicowania i weryfikacji rozpoznania. Umożliwia jednoczesną detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tzw. sygnatur genomowych, takich jak niestabilność mikrosatelitarna (MSI), ocena ładunku mutacyjnego guza (TMB), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD) (Tysarowski 2023).

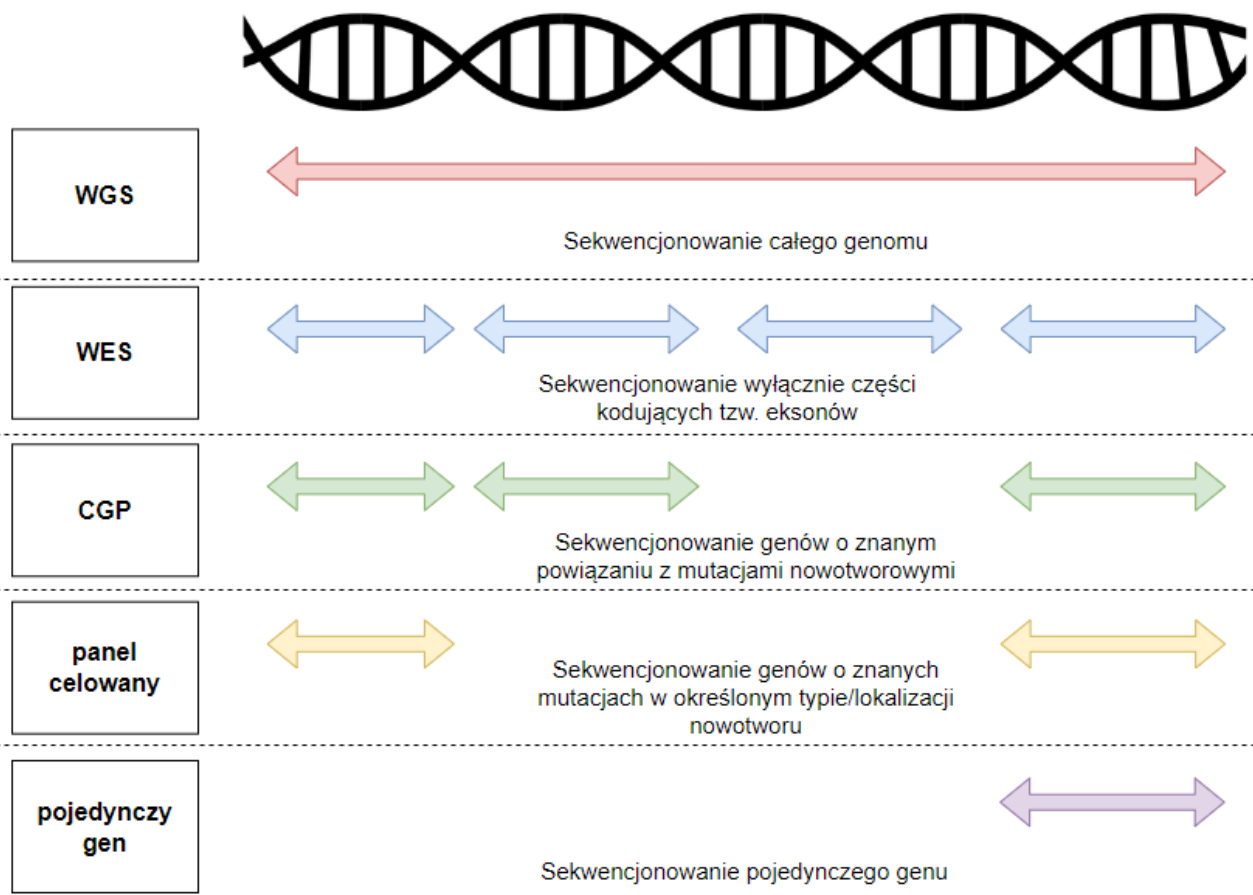
NGS pozwala uniknąć sekwencyjnego wykonywania pojedynczych testów genetycznych, zużywa mniej, co zużywa mniej próbek tkanek oraz może skracać czas oczekiwania pacjentów na wynik. W rzeczywistości NGS to grupa technik o zróżnicowanej czułości, specyficzności, rozmiaru analizowanych fragmentów oraz liczby sekwencjonowanych genów.

Pojęcie CGP odnosi się do testów badających szeroki zakres, obejmujący od kilkuset do kilku tysięcy genów. Zakres profilowania zależy jest od producenta danej technologii. Zwykle obejmuje panel badający geny i mutacje o znanym powiązaniu z procesami nowotworowymi (nie są ograniczone do poszczególnych typów nowotworów). CGP może wykrywać biomarkery z rozdzielczością na poziomie nukleotydów i zazwyczaj obejmuje wszystkie główne klasy wariantów genomowych (warianty pojedynczego nukleotydu, wcięcia, warianty liczby kopii, fuzje i warianty splicingu). Dodatkowo, CGP może wykrywać sygnatury genomowe, takie jak TMB i MSI. Podsumowując, CGP można określić szerokim, aczkolwiek kierunkowym sekwencjonowaniem, obejmującym najczęściej geny powiązane z procesami nowotworowymi (w zależności od panelu przygotowanego przez producenta). CGP stanowi rozwiązanie pośrednie pomiędzy sekwencjonowaniem całogenomowym/całоекsonowym, a panelami celowanymi.

Celowane panele (small panel) posiadają analogiczną zasadę działania, niemniej jednak ukierunkowane są na sekwencjonowanie węższego zakresu genów (najczęściej od kilkudziesięciu do kilkuset), powiązanych z określonym rodzajem nowotworu (np. rak szyjki macicy lub niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC)). Zakres sekwencjonowania mniejszych paneli również zależy jest od zakresu panelu przygotowanego przez producenta technologii.

Na poniższym schemacie przedstawiono zakres możliwego sekwencjonowania z wykorzystaniem NGS.

Rysunek 1. Zakresy sekwencjonowania z wykorzystaniem NGS (opracowanie własne).



Skróty: CGP, comprehensive genomic profiling, kompleksowe profilowanie genomowe; WES, whole exome sequencing, sekwencjonowanie całoeksonomowe; WGS, whole genome sequencing, sekwencjonowanie całogenomowe

Charakterystyka nowotworów

Rak płuca

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach może się ona różnicować w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej.

Rozwój i progresja raka płuca są związane z licznymi zaburzeniami molekularnymi, zwłaszcza z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych. Szczególnie często dochodzi do zwiększenia aktywności protoonkogenów (KRAS i MYC) i zmniejszenia aktywności genów supresorowych (P35, RB i CDKN2A). Typowa dla raka płuca jest też utrata heterozygotyczności (LOH) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q.A

Rak płuca stanowi obecnie w Polsce ~ 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i ~ 16% u kobiet; w obu grupach stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych (PTOK 2023).

Zapadalność na raka płuca w 2020 roku wynosiła 36,2 na 100 000, natomiast śmiertelność 32,8 na 100 000 (IARC 2021).

Rak jajnika

Rak jajnika stanowi heterogenną grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki nabłonkowej różnego pochodzenia, związanych z jajnikiem. Klasyfikacja raka jajnika wg WHO obejmuje 6 głównych typów histologicznych: surowiczny, śluzowy, endometrialny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy. Raki surowicze stanowią 75% raków, po 10% raki śluzowe i endometrialne.

Objawy raka jajnika są niecharakterystyczne, dlatego jest rozpoznawany najczęściej w stadium znacznego zaawansowania. Do przedoperacyjnego rozpoznania, oprócz stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym cech charakterystycznych dla guza złośliwego, pomocne jest również oznaczanie markerów: antygenu nowotworowego 125 (CA-125 i KE4) i obliczenia na ich podstawie ryzyka z wykorzystaniem algorytmu ROMA. Do przedoperacyjnego rozpoznania, oprócz stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym cech charakterystycznych dla guza złośliwego, pomocne jest również oznaczanie markerów: antygenu nowotworowego 125 (CA-125 i KE4) i obliczenia na ich podstawie ryzyka z wykorzystaniem algorytmu ROMA. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania histopatologicznego.

W Polsce rocznie notuje się 3 500 przypadków raka jajnika, a z powodu tego nowotworu umiera 2 500 kobiet. Najczęściej chorują kobiety w wieku 50-60 lat (Interna Szczeklika 2018).

Zapadalność na raka jajnika w 2020 roku wynosiła 12,7 na 100 000, natomiast śmiertelność 7,2 na 100 000 (IARC 2021).

Rak jajowodu

Pierwotny rak jajowodu (PFTC) jest chorobą rzadką i trudną do wyleczenia. Często zaliczany jest do grupy nabłonkowego raka jajnika, razem z pierwotnym rakiem jajnika i rakiem otrzewnej (Stasenکو 2019).

Rak jajowodu jest rozpoznawany w trakcie diagnostyki łagodnych zmian (mięśniaków) w narządach rodnych lub po wynikach histopatologicznych materiału pobranego od pacjentki z podejrzeniem raka jajnika. Najczęstszym typem tego nowotworu jest gruczolakorak, który występuje u ponad 95% rozpoznań, rak anaplastyczny oraz guz z komórek przejściowych.

Objawy guza nie są specyficzne, bardzo trudne jest odróżnienie ich od objawów raka jajnika. Najczęściej występuje ból podbrzusza, powiększenie obwodu brzucha, wodniste upławy lub krwawienie z dróg rodnych. Nowotwór jajowodu zazwyczaj rozpoznawany jest we wcześniejszych stadiach niż nowotwór jajnika, natomiast przeżycia 5-letnie są krótsze (Szubert 2010).

Częstość występowania pierwotnego raka jajowodu to 0,14-1,8% wszystkich nowotworów złośliwych żeńskiego narządu rodnego, natomiast zachorowalność wynosi około 3,6/mln kobiet. Średni wiek zachorowania to 55 rok życia (17-88 lat) (AOTMiT OT.4221.42.2021).

Rak otrzewnej

Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC) (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet (AOTMiT OT.4221.42.2021). Pierwotny surowiczy rak otrzewnej (PPSC) (synonimy: powierzchniowy surowiczy rak brodawkowy, pozajajnikowy pierwotny rak otrzewnej) jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika, który występuje prawie wyłącznie u kobiet (AOTMiT OT.4221.42.2021).

Liczba nowych przypadków zachorowań na raka otrzewnej w Polsce w 2020 roku wynosiła 180 pacjentów, natomiast zapadalność wynosiła 0,47 na 100 000. Zapadalność nie zmieniła się znacząco na przestrzeni ostatnich 10 lat i jest na podobnym poziomie. Rak otrzewnej występuje prawie dwa razy częściej u kobiet (117 zachorowań w 2020 roku) niż u mężczyzn (63 zachorowania w 2020 roku). Rak otrzewnej występuje prawie dwa razy częściej u kobiet (117 zachorowań w 2020 roku) niż u mężczyzn (63 zachorowania w 2020 roku) (KRN rak otrzewnej 2020).

Pozostałe

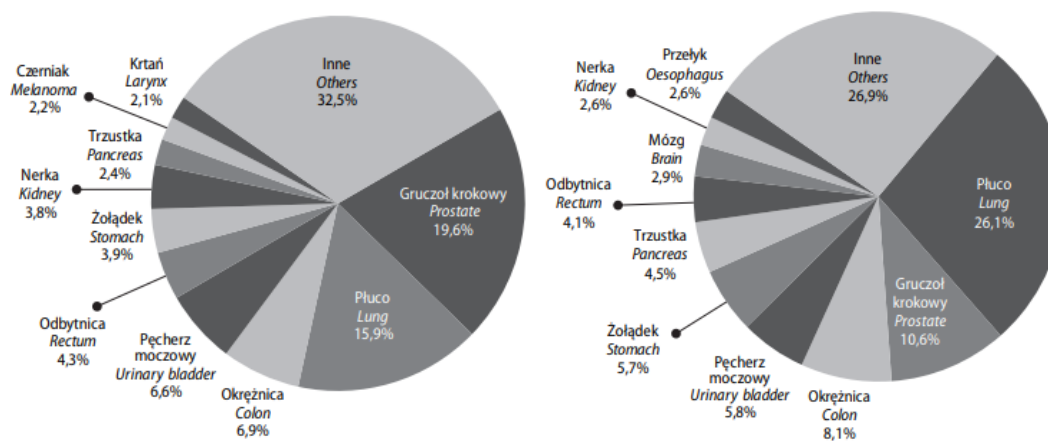
Można wyróżnić dwa rodzaje nowotworów: łagodne i złośliwe. Nowotwory łagodne charakteryzuje powolny wzrost oraz często bezobjawowy przebieg kliniczny. Od prawidłowej tkanki odróżnia je struktura, ale nie naciekają narządów i nie dają przerzutów. Zazwyczaj otoczone są torebką łącznotkankową, która ułatwia ich całkowite usunięcie. Szanse na wyleczenie i dalsze życie chorego są najczęściej duże. Nowotwory złośliwe znacznie różnią się budową histologiczną od zdrowej tkanki i nie posiadają torebki łącznotkankowej przez co naciekają okoliczne narządy. Cechą charakterystyczną jest szybko wzrost oraz wnikanie do naczyń krwionośnych i limfatycznych. Przebieg kliniczny nowotworów złośliwych jest ciężki ze względu na powstawanie przerzutów (PTOK 2023).

Nowotwory są drugą w kolejności przyczyną zgonu w Polsce (po chorobach układu krążenia) odpowiadając za około 1/4 zgonów. Najczęściej rejestrowanymi nowotworami złośliwymi u mężczyzn w 2020 roku były (Rysunek 2): nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (19,6%), płuca (15,9%), okrężnicy (6,9%) i pęcherza moczowego (6,6%). U kobiet w 2020 roku najczęściej rejestrowane były (Rysunek 3): 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).

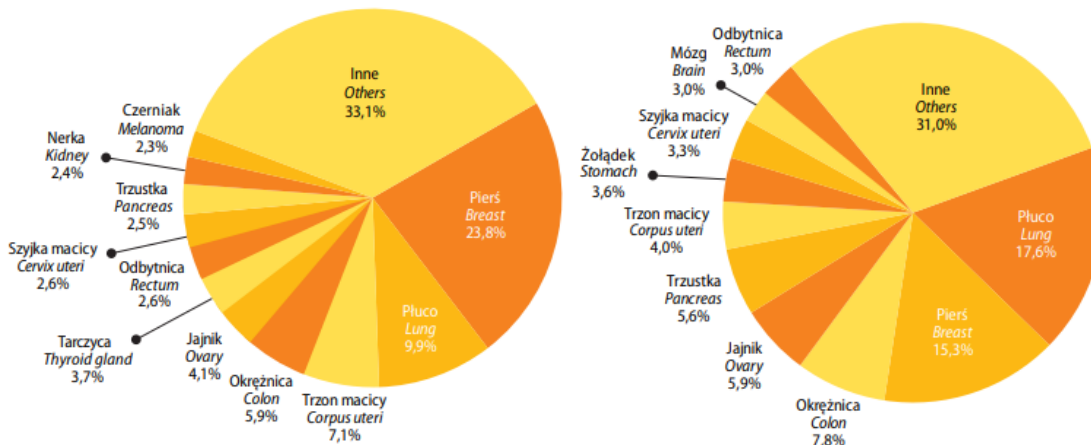
W populacji mężczyzn (Rysunek 4) w drugiej połowie XX wieku najszybciej wzrastało zagrożenie nowotworem płuca i znacząco przewyższał on pozostałe nowotwory, natomiast od około 2000 roku wzrost ten został zahamowany i śmiertelność znacznie się zmniejszyła wraz z upływem lat. Wśród kobiet (Rysunek 5) od połowy lat 70 do połowy pierwszej dekady XXI wieku, najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych był rak piersi, natomiast od ponad 10 lat głównym powodem zgonu nowotworowego pozostaje rak płuca, następnie rak piersi i rak jelita grubego (NIO, KRS 2022).

W Polsce notuje się ponad 171 tysięcy zachorowań i 100 tysięcy zgonów rocznie (Onkologia 2021). Niektóre nowotwory wykrywane są zazwyczaj dopiero w zaawansowanym stadium, przykładem jest m.in.: rak jajnika czy rak płuca (MP rak płuc 2021, Basta 2015).

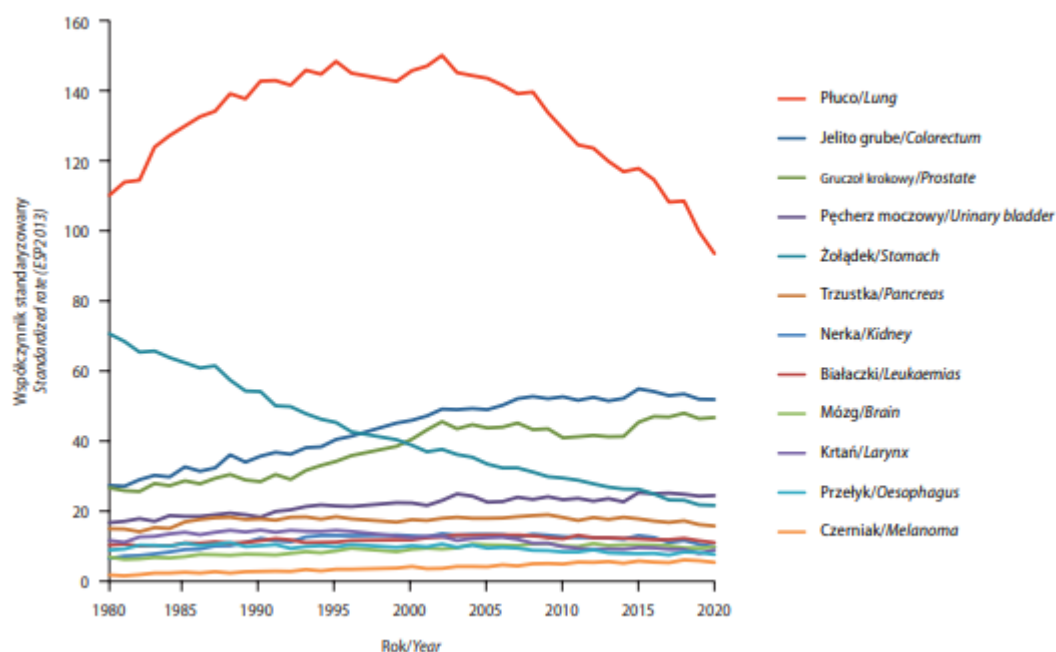
Rysunek 2. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u mężczyzn (NIO, KRS 2022).



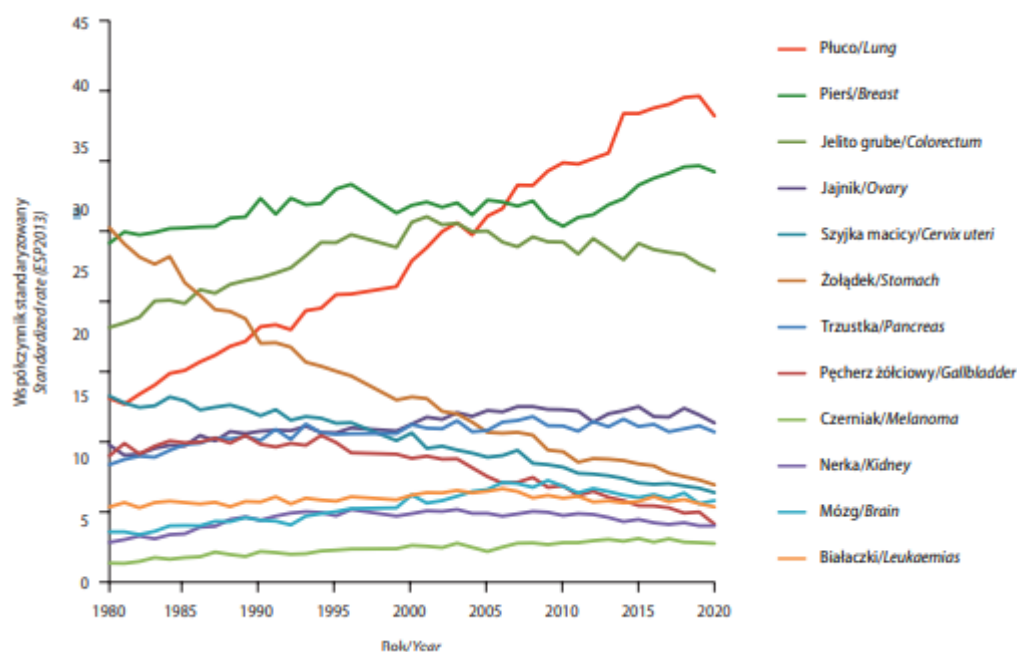
Rysunek 3. Struktura zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet (NIO, KRS 2022).



Rysunek 4. Trendy śmiertelności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2020 (NIO, KRS 2022).



Rysunek 5. Trendy śmiertelności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2020 (NIO, KRS 2022).



3.3 Oceniana interwencja

Świadczenie polega na kompleksowym profilowaniu genomowym. Jest to badanie wykonywane w technologii NGS, przeznaczone do kompleksowej diagnostyki genomowej, pozwalające na przeprowadzenie jednoczesowej oceny wielu regionów genomu.

Badania umożliwiają wykrywanie 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 (utrwałonej

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. Stąd też w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki.

Płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze. Są niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta.

Analiza oparta na NGS to proces wieloetapowy. Część laboratoryjna składa się z izolacji kwasów nukleinowych DNA/RNA, przygotowania bibliotek (pofragmentowania DNA i wzbogacenia – czyli wyselekcjonowania fragmentów DNA zawierających interesujące nas regiony) oraz samego procesu sekwencjonowania – odczytu kolejnych nukleotydów na sekwenatorze genomowym.

Uzyskane dane są następnie poddawane analizom bioinformatycznym (tzw. potok analizy danych). Na potrzeby rutynowej diagnostyki zmian germinalnych opartej na NGS najczęściej wykorzystuje się jednak analizę tzw. paneli genowych lub eksonów, natomiast do identyfikacji zmian somatycznych stosuje się obecnie panele genowe.

NGS umożliwia identyfikację znanych i nowych zmian punktowych (tj. substytucji nukleotydowych, insercji, delecji, zmian złożonych o długości od 1 do kilkuset nukleotydów).

Ważnym parametrem NGS jest liczba odczytów (inaczej pokrycie, ang. coverage) danego nukleotydu. Parametr ten odnosi się do liczby odczytanych fragmentów DNA, w których pojawił się dany nukleotyd. Im większe pokrycie, tym większa czułość badania. W przypadku analiz wariantów germinalnych średnie pokrycie wynosi przeważnie kilkadziesiąt – kilkaset razy (Diagnostyka molekularna 2023).

3.4 Wytyczne kliniczne

W dniach 17-24.08.23 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących diagnostyki molekularnej raka płuca, jajnika, jajowodu oraz otrzewnej na następujących stronach internetowych:

- National Comprehensive Cancer Network – <https://www.nccn.org/>;
- European Society for Medical Oncology – <https://www.esmo.org/>;
- Society for Immunotherapy of Cancer – <https://www.sitcancer.org/>;
- American Society of Clinical Oncology – <https://asco.org/>;
- Trip DataBase – <http://www.tripdatabase.com>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – <https://www.sign.ac.uk>.

W wyszukiwaniu użyto następujących słów kluczowych:

- Rak płuca: *lung cancer, lung cancer guidelines, lung carcinoma NGS, lung carcinoma next generation sequencing, small cell lung cancer guidelines, non-small cell lung cancer guidelines, lung cancer comprehensive genomic profiling, lung cancer CGP.*
- Rak jajnika, jajowodu i otrzewnej: *ovarian cancer guidelines, ovarian cancer, ovarian cancer comparative genomic profiling, non-epithelial ovarian cancer, rak jajnika, epithelial ovarian cancer, ngs, next generation sequencing, Comprehensive Genomic Profiling, CGP, fallopian tube cancer, peritoneal cancer, primary peritoneal cancer.*

Rak płuca:

- Diagnostyka molekularna za pomocą NGS zalecana jest u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz obejmuje: eksony 18-21 (*EGFR*) oraz geny: *ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14, RET* (SITC 2022), *ERBB2* (NCCN 2023, ESMO 2023).
- Identyfikacja genów fuzyjnych (*ALK, ROS1*) powinna opierać się o badanie materiału RNA pacjenta z użyciem NGS (NCCN 2023, ESMO 2023).

- Zalecane jest określenie ekspresji PD-L1 na drodze badania immunohistochemicznego w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc (NCCN 2023, ESMO 2023 oraz SITC 2022).
- W przypadku drobnokomórkowego raka płuca, diagnostyka molekularna zalecana jest u niepalących (lub rzadko palących) pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuc lub gdy potrzebne jest uzupełnienie wyników patomorfologicznych o parametry molekularne (NCCN 2023).

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej:

- Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania lub zalecają diagnostykę techniką NGS w raku jajnika, raku jajowodu i pierwotnym raku otrzewnej. Żadne z wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do CGP i wskazują jedynie zakres mutacji, który powinien być testowany w wariantach minimalnym (tj. zakres mutacji charakterystycznych dla danego nowotworu) (NCCN 2023, ESMO 2023, ASCO 2020, ESMO-ESGO 2019, SITC 2023).
- Wytyczne zalecają analizę molekularną przed rozpoczęciem terapii zarówno w nowotworach pierwotnych jak i w przypadku nawrotu (NCCN 2023, ASCO 2020).
- 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).
- Zalecane jest, aby sekwencjonowanie germinalne BRCA1 i BRCA2 przeprowadzać w kontekście panelu wielogenowego obejmującego co najmniej mutacje charakterystyczne dla raka jajnika (ASCO 2020).

Szczegółowe wyniki wyszukiwania zebrano w załącznikach (Tabela 29)

3.5 Aktualny stan finansowania i dostępności

3.5.1 Świadczenia gwarantowane

3.5.1.1 Rozporządzenia Ministra Zdrowia

Obecnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), *badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, **sekwencjonowanie** i inne)* dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji została ujęta w wykazie świadczeń gwarantowanych dotyczących badań diagnostycznych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, lit. M. Badania genetyczne, l.p. 915 Badania metodami biologii molekularnej.

Należy jednocześnie zaznaczyć, wskazane badanie genetyczne „*sekwencjonowanie*” implikuje niejasność co do interpretacji niniejszego zapisu. W przepisach ww. rozporządzenia brak jest precyzyjnego określenia rodzajów, zakresu i metod sekwencjonowania oraz wskazań do stosowania, w szczególności w **kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych**.

W związku z powyższym, w przypadku kwalifikacji świadczenia, będzie istniała potrzeba wydzielenie badania NGS CGP jako osobnej metody z podaniem wskazań oraz warunków realizacji.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U.2016.357 t.j. z dnia 2016.03.16)

Tabela 1. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji (Załącznik nr 1)

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
21.	Porada specjalistyczna - genetyka	Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej albo 2) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej.
		Dostępność badań lub procedur medycznych	Dostęp do: badań laboratoryjnych (w tym badań genetycznych, molekularnych cytogenetycznych, enzymatycznych i biochemicznych)

Tabela 2. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji; I. Badania laboratoryjne (Załącznik nr 2)

Kod Klasyfikacji	Nazwa świadczenia gwarantowanego
I. Wirusologia	
F38	Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) HPV-DNA
Warunki realizacji świadczenia (dla świadczenia F38)	
1) medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych; 2) wykonuje się w przypadku: a) wyniku badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy: ASC-US, LSIL, AGC oraz b) monitorowania stanu pacjentek po leczeniu raka szyjki macicy; 3) wymagane testy z certyfikatem - certyfikat Unii Europejskiej uprawniający do stosowania klinicznego.	
M. Badania genetyczne	
Brak kodu	Klasyczne badania cytogenetyczne (techniki prążkowe - prążki GTG, CBG, Ag-NOR, QFQ, RBG i wysokiej rozdzielczości HRBT z analizą mikroskopową chromosomów)
Brak kodu	Cytogenetyczne badania molekularne (obejmuje analizę FISH - hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji - do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor-FISH)
Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji
Brak kodu	Badania biochemiczne lub enzymatyczne
Warunki realizacji świadczeń (dla powyższych świadczeń: M. Badania genetyczne)	
1. Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych	
2. Personel: 1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej oraz diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, w przypadku prenatalnej i postnatalnej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych oraz nowotworów dziedzicznych lub 2) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej w przypadku diagnostyki genetycznej nabytych zmian nowotworowych lub innych chorób niewymienionych w pkt 1.	
3. Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: 1) mikroskop; 2) termocykler; 3) wirówka preparacyjna; 4) pipeta automatyczna; 5) sprzęt niezbędny do analizy kwasów nukleinowych.	
4. Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia: 1) w ramach badań prenatalnych dla kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów: a) wiek ciężarnej powyżej 35 lat, b) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka, c) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka, d) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową, e) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu; 2) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych; 3) w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych (dla określonych w Rozporządzeniu grup pacjentów).	

Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku innych świadczeń ambulatoryjnych oraz warunki ich realizacji (Załącznik nr 5) obejmuje następujące świadczenia:

- 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).

Warunki realizacji dla powyższych świadczeń wskazano w Załączniku nr 10.7.

Diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych finansowana w ramach leczenia szpitalnego podzielona jest na badania proste, złożone i zaawansowane, w zależności od złożoności użytych technik biologii molekularnej.

Wykaz badań genetycznych możliwych do rozliczenia w ramach leczenia szpitalnego określa załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Sekwencjonowanie NGS zostało wyszczególnione w kategorii Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Warto zwrócić uwagę, iż refundacja w ramach umowy leczenie szpitalne diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych jest zależna od rodzaju postawionego rozpoznania według kodu ICD-10, które obejmują wnioskowane wskazania, tj.: rak płuca (ICD-10 C34), rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48). Brak możliwości jest odniesienia się do warunkowej kwalifikacji do świadczenia na podstawie decyzji WOK.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.2023.870 t.j. z dnia 2023.05.09)

Informacja nt. badań genetycznych określono poprzez definiowanie warunków realizacji dla:

(1) profilu/rodzaju komórki organizacyjnej (Załącznik Nr 3), w tym:

- Hematologia: Zapewnienie realizacji badań: 2) dostęp do: badania biologii molekularnej;
- Radioterapia/ Brachyterapia: Zapewnienie realizacji badań: 2) dostęp do badań: c) molekularnych.

(2) dla świadczeniodawców realizujących świadczenia gwarantowane diagnostyki i leczenia onkologicznego poszczególnych grup nowotworów (Załącznik Nr 3a):

- Ośrodek raka piersi,
- Centrum kompetencji raka,
- Centrum kompetencyjne raka jelita grubego,
- Profilaktyczne usunięcie jajników i jajowodów redukujące ryzyko raka jajników i jajowodów u nosicieli patogennych mutacji w genach BRCA1/BRCA2
- Profilaktyczna mastektomia,
- Leczenie rekonstrukcyjne z wykorzystaniem endoprotez onkologicznych u pacjentów do ukończenia 18. roku życia,
- Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej metodą molekularną i metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej w ostrych białaczkach u dzieci.

3.5.1.2 Zarządzenia Prezesa NFZ

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (umowa AOS)

Tabela 3. Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych (Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z 30 marca 2023 r., Załącznik 5a)

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Załącznik	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
5.03.00.0000021	Wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)	309	Warunki realizacji zgodne z Rozp. AOS określone w: zał. Nr 2 I. (<i>l. Wirusologia</i>)	-

Istotne procedury medyczne według ICD-9 (wymagane do wskazania w raporcie statystycznym, jako jeden z warunków przy rozliczaniu diagnostycznych pakietów onkologicznych i produktów do sumowania) zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie zakresu niezbędnych informacji w ramach diagnostycznych pakietów onkologicznych: „99.9953 dermatoskopia FISH receptory HER”.

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (umowa SOK)

Tabela 4. Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod i nazwa produktu	Wartość (jedn. rozl.)	Podstawa prawna
11.1210.053.02 11.1210.160.02 (do ukończenia 18 r.ż.)	Badania genetyczne	5.10.00.0000041: Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	532,51 (punkt)	Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa NFZ z 18 kwietnia 2023 r. (Zał. 1)

*rozliczanie zgodnie z zasadami określonymi w poz. 32 załącznika nr 5 do rozporządzenia; **rozliczanie z zgodnie z zasadami określonymi w poz. 33 załącznika nr 5 do rozporządzenia; ***rozliczanie zgodnie z zasadami określonymi w poz. 34 załącznika nr 5 do rozporządzenia.

Leczenie szpitalne (umowa LSz oraz LSz – świadczenia wysokospecjalistyczne)

Tabela 5. Katalog produktów do sumowania (Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z 3 stycznia 2022 r., Załącznik 1c.)

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Tryb realizacji	Uwagi
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	tryb amb. tryb jednodn. hospitalizacja	<ul style="list-style-type: none"> obejmuje zakres badań określonych w lp.1 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003 tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	tryb amb. tryb jednodn. hospitalizacja	<ul style="list-style-type: none"> obejmuje zakres badań określonych w lp. 2 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005003 tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511
5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	tryb amb. tryb jednodn. hospitalizacja	<ul style="list-style-type: none"> obejmuje zakres badań określonych w lp. 3 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), - nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002 tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511

Możliwość sumowania: kat. 1a

Produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d: 5.52.01.0001511

Zakresy świadczeń: chirurgia dziecięca; chirurgia klatki piersiowej/chirurgia klatki piersiowej dla dzieci/ chirurgia klatki piersiowej specjalistyczna; chirurgia ogólna; chirurgia onkologiczna/ chirurgia onkologiczna specjalistyczna/ chirurgia onkologiczna dla dzieci; choroby płuc/choroby płuc dla dzieci/choroby płuc specjalistyczna; choroby płuc dla dzieci specjalistyczna; endokrynologia/endokrynologia specjalistyczna/ endokrynologia dla dzieci; gastroenterologia/ gastroenterologia specjalistyczna/gastroenterologia dla dzieci; ginekologia onkologiczna; hematologia; neonatologia/neonatologia - drugi p.ref / neonatologia - trzeci p. ref.; neurochirurgia/ neurochirurgia dla dzieci; okulistyka/okulistyka dla dzieci; onkologia i hematologia dziecięca; onkologia kliniczna/ onkologia kliniczna specjalistyczna; ortopedia i traumat narz ruchu/ ortopedia i traumat narz ruchu dla dzieci; otorynolaryngologia/ otorynolaryngologia dla dzieci; pediatria; położnictwo i ginekologia/ poł. i gin. - drugi p. ref / poł. i gin. - trzeci p. ref.; urologia/urologia specjalistyczna/ urologia dla dzieci.

Poniżej zamieszczono „Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych” określony w ramach Załącznik Nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r.

Tabela 6. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych		
(ICD-10: C15 – C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 - z rozszerzeniami do pięciu znaków)		
Lp.	Zakres badań	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej.
		1.2. FISH2)/ISH3) (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym.
		1.3. Prosty test - badanie molekularne.
		Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR1)/ sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych
		lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).
2.	Złożone badanie genetyczne	2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych
		2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH2) z użyciem 1-2 zestawów sond lub z prostym badaniem molekularnym
		2.3 FISH2)/ISH3) do komórek nowotworowych z zastosowaniem kilku sond (od 2 do 3 zestawów sond)
		2.4. FISH2) do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym
		2.5. C-Ig-FISH 2) (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytoz (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi)
		2.6. Złożony test - badanie molekularne
		Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS
		lub analiza kilkudziesięciu mutacji przy użyciu prostej reakcji PCR1) z wykorzystaniem 2 - 3 prostych zestawów diagnostycznych lub jednego złożonego zestawu diagnostycznego do oceny statusu co najmniej 2 - 3 genów.
		lub badanie mutacji dynamicznych
		lub analiza duplikacji/delecji
		lub analiza metylacji
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 zestawów sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)
		3.2. FISH/ISH2),3) do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 4) zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym
		3.3. Test zaawansowany - badanie molekularne
		Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) - różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom
		lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

1) - badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne).

2) - oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację in situ.

3) - oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację in situ (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

4) - trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych.

Tabela 7. Katalog produktów odrębnych (Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r., Załącznik 1b)

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Tryb realizacji	Wartość punktowa	Uwagi
1.	5.52.01.0001511	Badanie genetyczne materiału archiwalnego	tryb amb.	0	<ul style="list-style-type: none"> do rozliczenia wyłącznie z produktem: 5.53.01.0005001 lub 5.53.01.0005002 lub 5.53.01.0005003, w sytuacji konieczności modyfikacji ustalonego planu leczenia; konieczność sprawozdania pierwotnej daty pobrania materiału do badań; realizowane w trybie ambulatoryjnym; zgodnie z § 26 pkt 21 zarządzenia

Zakresy świadczeń: chirurgia dziecięca; chirurgia klatki piersiowej/ chirurgia klatki piersiowej dla dzieci; chirurgia klatki piersiowej specjalistyczna; chirurgia onkologiczna/ chirurgia onkologiczna dla dzieci; chirurgia onkologiczna specjalistyczna; choroby płuc/ choroby płuc dla dzieci; choroby płuc specjalistyczna; endokrynologia/ endokrynologia dla dzieci; endokrynologia dla dzieci specjalistyczna; gastroenterologia/ gastroenterologia dla dzieci; gastroenterologia specjalistyczna; geriatria; ginekologia onkologiczna; hematologia; neurochirurgia/ neurochirurgia dla dzieci; onkologia i hematologia dziecięca; onkologia; kliniczna onkologia kliniczna specjalistyczna; otorynolaryngologia/ otorynolaryngologia dla dzieci; położnictwo i ginekologia/ poł. i gin. - drugi p. ref / poł. i gin. - trzeci p. ref.; urologia/ urologia dla dzieci; urologia specjalistyczna.

Według informacji zawartych w KŚOZ wycena w/w produktów rozliczeniowych nie dają możliwości wykonywania kompleksowego profilowania genomowego, umożliwiające bardziej kompleksową, jednoczesną analizę wielu genów i ocenę gęstości mutacji, co jest niezbędne szczególnie przy ograniczonej dostępności tkanki nowotworowej.

3.5.2 Programy lekowe

Profilowanie genetyczne może być finansowane również jako element badań diagnostycznych stanowiących podstawę kwalifikacji pacjentów do programów lekowych. Analiza opisów onkologicznych programów lekowych wskazała, że badania genetyczne dostępne są w ramach następujących programów:

- B.4. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
- **B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)** oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
- B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
- B.14. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)
- B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
- B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)
- B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)
- B.89. Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyżściłkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) ICD-10 Q85.1
- B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)
- B.115. Leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)
- B.144. Leczenie pacjentów z guzami litymi z fuzją genu receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (NTRK)

Dodatkowo pięć programów lekowych (w tym wskazany w KŚOZ program lekowy obejmujący leczenie raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej) wymaga uwzględnienia diagnostyki genetycznej w celu dobrania odpowiedniej terapii celowanej, lecz nie zapewnia finansowania badań genetycznych w ramach kwalifikacji do programu lekowego:

- **B.50. Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)**
- B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)
- B.85. Leczenie pacjentów gruczolakorakiem trzustki (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9)
- B.108.FM. Leczenie pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy (ICD-10: C73)
- B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)

3.6 Opinie ekspertów klinicznych

Opinia Konsultant Krajowej w dziedzinie Genetyki Klinicznej

[uzupełniająca kartę świadczenia „Badanie kompleksowego profilowania genomowego, wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”]

„Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jest badaniem, które wysoko rekomenduję, jednak proszę o uwzględnienie następujących uwag.

1. Wprowadzenie CGP do koszyka świadczeń gwarantowanych w diagnostyce genetycznej w onkologii (jako tzw. „czwarty koszyk”) powinno być połączone z wydaniem rekomendacji przez Zespół Ekspertów PTO, PTGC i KK. Ważne jest, żeby badanie było stosowane we wszystkich sytuacjach, kiedy wynik przekłada się na zastosowaną terapię, ale nie nadużywane tj. stosowane bez jego zastosowania klinicznego.

2. Punkt 9 Karty Świadczenia - Koszt refundacji CGP w całej przewidywanej populacji nowotworów złośliwych wyniesie w 2026 roku 414 343 000 PLN, to obrazuje, jakie mogłyby być koszty badania, jeśli nie byłoby nad nim kontroli. Dlatego konieczne są rekomendacje, a następnie nadzór nad ich przestrzeganiem. Ten wysoki potencjalny koszt CGP był przedmiotem największych obaw i dyskusji.
3. Przed wprowadzeniem CGP na listę badań gwarantowanych, należy poprawić logistykę przepływu materiału biologicznego z jednostek onkologicznych do laboratoriów onkogenetycznych dla lepszego wykorzystania już istniejących badań genetycznych (m.in. udostępnienie możliwości zlecenia diagnostyki genetycznej zmian somatycznych także w ramach AOS).
4. CGP powinno być prowadzone w certyfikowanych laboratoriach. Certyfikacja laboratoriów genetycznych, zwłaszcza wykonujących diagnostykę genetyczną opartą o NGS, jest zaplanowana w NSO na rok 2023. Obecnie, w związku z brakiem ustawy o testach genetycznych, nie ma podstawy legislacyjnej dla certyfikacji laboratoriów genetycznych. Nie może to jednak być przeszkodą we wprowadzeniu CGM. PTGC przeprowadzi jeszcze w 2023 roku certyfikację laboratoriów genetycznych, w tym pracujących metodą NGS. Do czasu wprowadzenia CGP mogą być także laboratoria NGS posiadające międzynarodowe certyfikaty.
5. Koszt badań genetycznych metodą NGS spada. Jednostkowy koszt badania 8000,- PLN wskazany w Karcie Świadczenia jest obecnie zawyżony.

Opinie ekspertów klinicznych

Do 15.09.2023 r. otrzymano cztery opinie eksperckie dotyczące ocenianej technologii (patrz tabela poniżej). Stanowisko ekspertów dot. zasadności kwalifikacji CPG NGS jako świadczenia gwarantowanego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Podsumowanie:

- Wszyscy eksperci wskazują, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii wpłynie korzystnie na pacjentów z nowotworami płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej.
- Większość ekspertów (trzech z czterech) uznają CGP za najbardziej efektywną oraz rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce.
- Eksperci wskazują na przewagę CGP NGS nad „small gene panel” NGS, która wynika z większej kompleksowości diagnostyki oraz możliwości jednoczesnej oceny sygnatur genomowych. Dwóch ekspertów wskazuje, że koszt CGP NGS nie powinien przewyższać kosztów małego panelu NGS.
- Eksperci uważają, że zasadne jest finansowanie technologii do badania zarówno próbek z biopsji tkankowej jak i płynnej, ponieważ technologie te są wobec siebie komplementarne, dodatkowo jeden z ekspertów wskazuje, że w przypadku biopsji płynnej sens ma przede wszystkim stosowanie „small gene panel” NGS. Jeden z ekspertów wskazuje, że nie ma udokumentowanej przez EBM wartości uzyskanej z analiz biopsji płynnej, są to poszukiwania wczesnych markerów guza.
- Dwóch z czterech ekspertów uważa za zasadne finansowanie wykonywanie badań na podstawie RNA, w indywidualnych przypadkach np. po uzyskaniu niejednoznacznych wyników analizy DNA, natomiast jeden z ekspertów twierdzi, że na chwilę obecną ocena mutacji RNA nie ma ugruntowanego znaczenia praktycznego.

Pełna treść otrzymanych opinii eksperckich umieszczono w załącznikach do niniejszego raportu (Rozdział 10.6).

Tabela 8. Zestawienie opinii eksperckich.

Ekspert	Stanowisko
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</p>	<p>Stanowisko eksperta: pozytywne w określonych wskazaniach. Ekspert wskazuje, że oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniu: rak płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej, ponieważ jest ona niezbędna z uwagi na refundację terapii ukierunkowanych molekularnie adresowanych dla chorych z konkretnymi zaburzeniami genetycznymi, których wykrycie wymaga przeprowadzenia diagnostyki NGS. Natomiast oceniana technologia nie powinna być finansowana w przypadku innego nowotworu złośliwego, ponieważ nie ma możliwości stosowania refundowanych terapii celowanych w oparciu o leki stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi/refundacyjnymi oraz brakuje specjalistów posiadających odpowiednią wiedzę w obszarze onkologii precyzyjnej, w większości ośrodków onkologicznych, które miałyby pełnić rolę WOK.</p>

Ekspert	Stanowisko
<p>Krystyna Wechmann Prezes Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych</p>	<p>Stanowisko eksperta: pozytywne. Ekspert wskazuje, że oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych ze względu na jej nowoczesność, możliwość trafniejszej diagnozy i dobór skutecznego leczenia. Dodatkowo oceniana technologia pozwala na uzyskanie kompleksowej charakterystyki molekularnej nowotworu po jednorazowym pobraniu materiału do badania, przez co pacjent nie jest narażony na kolejne, obciążające procedury biopsyjne. Ekspert wskazał, że nie ma argumentów przemawiających za niefinansowaniem ze środków publicznych ocenianej technologii.</p>
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski Przewodniczący Polskiego Towarzystwa Onkologicznego</p>	<p>Stanowisko eksperta: pozytywne. Ekspert wskazuje, że finansowanie badań diagnostycznych CGP NGS wpłynie korzystnie na sytuację pacjentów z chorobą nowotworową: dzięki zwiększonej wykrywalności istotnych klinicznie aberracji i sygnatur molekularnych proponowana technologia diagnostyczna zwiększy liczbę chorych, którym będzie można zaoferować leczenie ukierunkowane molekularnie, wykazujące większą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa od chemioterapii.</p>
<p>Prof. dr hab. Marek Sanak Kierownik Zakładu Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej</p>	<p>Stanowisko eksperta: pozytywne. Ekspert wskazuje, że oceniana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych i powinna mieć zastosowanie po konsultacji ustalającej celowość wykonania badania, natomiast opiniować powinien onkolog z doświadczeniem w zakresie onkogenetyki. Ekspert wskazuje, że koszt sekwencjonowania WES w dobrych i certyfikowanych niemieckich laboratoriach wynosi obecnie 340 Euro, wraz z raportem Bfx. Koszt sekwencjonowania BRCA1/2 NGS w Polsce to 2 100 zł (Genomed). Porównanie zakresu uzyskanej informacji genetycznej przemawia za WES.</p>

3.7 Podsumowanie diagnostyki i leczenia nowotworów

Na podstawie wytycznych klinicznych diagnostyki i leczenia nowotworów oraz dostępności w Polsce terapii finansowanych ze środków publicznych, podsumowano zalecane oraz możliwe do zrealizowania w Polsce ścieżki diagnostyki i leczenia pacjenta z nowotworami płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej.

W przypadku raka niedrobnokomórkowego płuc, refundowana jest większość opcji terapeutycznych w ramach leczenia dla pacjentów z mutacjami: *EGFR*, *MET*, *KRAS* oraz z rearanżacją genów: *ALK*, *ROS1* i *NTRK1/2/3*. Leczenie rekomendowane dla pacjentów z mutacjami *BRAF*, *RET* oraz *ERBB2 (HER2)* nie jest obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu.

W leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu oraz otrzewnej refundowane jest leczenie olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem.

W przypadku nawrotowego raka jajnika, jajowodu oraz otrzewnej, olaparyb oraz bewacyzumab również są refundowane.

3.7.1 Ścieżki pacjenta

Aktualnie badania genetyczne (patrz również rozdz. 3.5) finansowane są w ramach świadczeń gwarantowanych w ramach AOS oraz leczenia szpitalnego a także w niektórych programach lekowych (Rysunek 6).

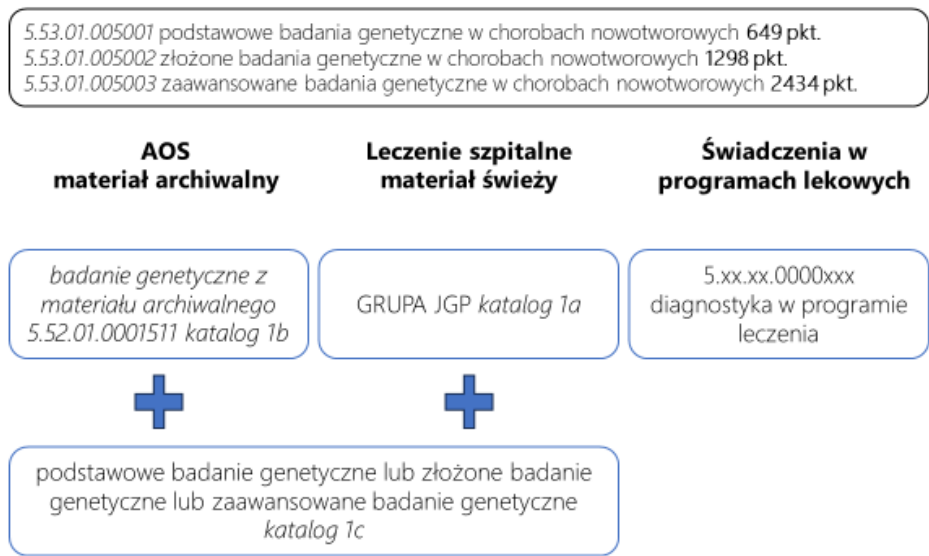
Obecnie w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357, z późn. zm.), badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, **sekwencjonowanie** i inne) można wnioskować, że technika NGS została ujęta jako sekwencjonowanie w wykazie świadczeń gwarantowanych dotyczących badań diagnostycznych w załączniku nr 2 do rozporządzenia, lit. M. Badania genetyczne, l.p. 915 Badania metodami biologii molekularnej.

Należy jednocześnie zaznaczyć, wskazane badanie genetyczne „sekwencjonowanie” implikuje niejasność co do interpretacji niniejszego zapisu. W przepisach ww. rozporządzenia brak jest precyzyjnego określenia rodzajów, zakresu i metod sekwencjonowania oraz wskazań do stosowania, w szczególności w kompleksowej diagnostyce genetycznej chorób nowotworowych. Rozporządzenie MZ nie definiuje preferowanego standardu diagnostyki genetycznej pacjentów onkologicznych.

W związku z powyższym w praktyce klinicznej stosowane mogą być aktualnie różne strategie diagnostyczne profilowania genetycznego, obejmujące m.in. diagnostykę sekwencyjną jedno- lub wielogenową, małe

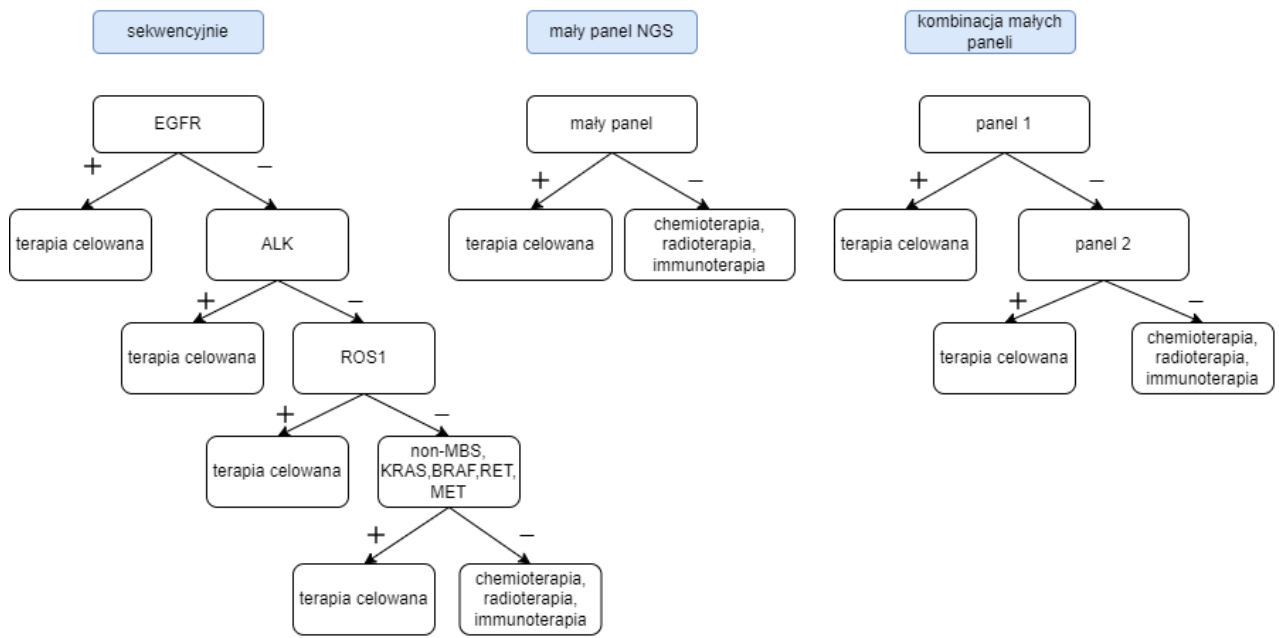
panele celowane, lub ich kombinację (patrz również Rysunek 7). W przypadku wprowadzenia świadczenia gwarantowanego obejmującego diagnostykę CGP NGS możliwe będzie badanie jednorazowe w kierunku wszystkich mutacji, podobnie jak w przypadku małego panelu NGS celowanego w mutacje charakterystyczne dla danego nowotworu. Zastosowanie CGP NGS ze względu na szerszy zakres badania będzie wiązało się z identyfikacją mutacji, których leczenie nie jest obecnie finansowane w Polsce, lub nie jest obecnie zarejestrowane w Polsce (badania kliniczne).

Rysunek 6. Aktualny stan finansowania diagnostyki genetycznej.



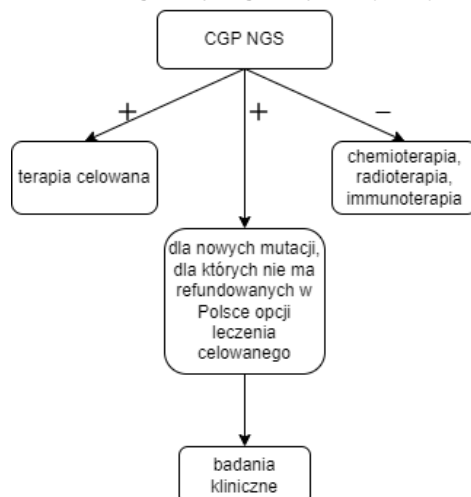
Objaśnienia: JGP, Jednorodne Grupy Pacjentów

Rysunek 7. Aktualne ścieżki diagnostyki genetycznej pacjenta na przykładzie pacjentów z NSCLC.



Objaśnienia: ALK, gen kodujący transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej; BRAF, gen kodujący białko będące enzymem należącym do grupy kinaz biorących udział w przekazywaniu sygnału do wzrostu i podziału komórki; EGFR, czynnik wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej, wytwarzany przez komórki nabłonkowe; KRAS, protoonkogen kodujący białko z nadrodziny GTPaz; MET, gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową, warunkującą przejście mezenchymalno-epitelialne; RET, gen kodujący receptor błonowy o aktywności kinazy tyrozynowej; ROS1, gen kodujący białko pełniące funkcję kinazy tyrozynowej;

Rysunek 8. Proponowana w KŚOZ ścieżka diagnostyki genetycznej pacjenta.



Objaśnienia: CGP; kompleksowe profilowanie genomowe; NGS, sekwencjonowanie następnej generacji

3.7.1. Wytyczne kliniczne vs. dostępne opcje leczenia w Polsce

3.7.1.1. Rak płuca

W przypadku raka drobnokomórkowego płuca, po potwierdzeniu diagnozy (za pomocą biopsji lub badania cytologicznego) diagnostyka molekularna zalecana jest u pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuca (niepalących lub rzadko palących). Celem dodatkowej diagnostyki molekularnej może być potrzeba uzupełnienia wyników badania patomorfologicznego. W dokumencie wytycznych nie sprecyzowano metod diagnostyki molekularnej.

Obecnie refundowana jest część opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych: leczenie dla mutacji *EGFR* (w ramach chemioterapii oraz programu lekowego B.6), *MET*, *KRAS* oraz dla rearanżacji genów *ALK*, *ROS1* oraz *NTRK1/2/3* (w ramach programu lekowego B.6). Brak jest refundacji dla leków rekomendowanych przy mutacjach *BRAF*, *RET* oraz *ERBB2 (HER2)*.

Na poniższych schematach przedstawiono ścieżki diagnostyczno-lecznicze pacjentów z NSCLC z uwzględnieniem poszczególnych mutacji. Diagnostyka molekularna mutacji charakterystycznych dla NSCLC może obejmować NGS. Wytyczne nie wskazują maksymalnego zakresu panelu.

EGFR. Mutacje w genie *EGFR* związane są z podatnością pacjenta na doustną terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). NCCN zaleca stosowanie afatynibu, dakomitynibu, osimetrynibu (leki refundowane w ramach programu lekowego B6) erlotynibu oraz gefitynibu (leki refundowane w ramach chemioterapii) (Rysunek 9). Mutacje w obrębie eksonu 20 genu *EGFR* mogą wiązać się z brakiem odpowiedzi na leczenie TKI pierwszej generacji, z pewnymi wyjątkami (np. p.A763_Y764insFQEA), niektóre mutacje mogą być podstawą do leczenia celowanego (np. mutacja T790M, powodująca oporność na 1 i 2 generację TKI. W tym przypadku zalecane jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej trzeciej generacji, takie jak np. osimetrynib). Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie amiwantamabu oraz mobocertynibu (obydwa leki nie podlegają refundacji).

ALK. NCCN w wytycznych klinicznych zaleca terapię alektynibem, brygatynibem, ceritynibem, lorlatynibem lub crizotynibem (wszystkie leki refundowane są w ramach programu lekowego B6) (Rysunek 10).

ROS1. Detekcja rearanżacji *ROS1* związana jest z podatnością na leczenie doustnymi TKI, w związku z tym rekomendowanymi opcjami leczenia są: ceritynib, crizotynib, entrectynib oraz lorlatynib (wszystkie leki refundowane są w ramach programu lekowego B6) (Rysunek 11).

BRAF. Mutacje punktowe w obrębie protoonkogenu B-raf wiążą się z nieprawidłowościami w przebiegu szlaku sygnałowego MAP/ERK, a w konsekwencji - wpływają na przebieg terapii doustnymi inhibitorami *BRAF* oraz *MEK* (Rysunek 12). Zalecana terapia obejmuje leki: dabrafenib (lub trametynib) oraz wemurafenib i nie jest refundowana w raku niedrobnokomórkowym płuca.

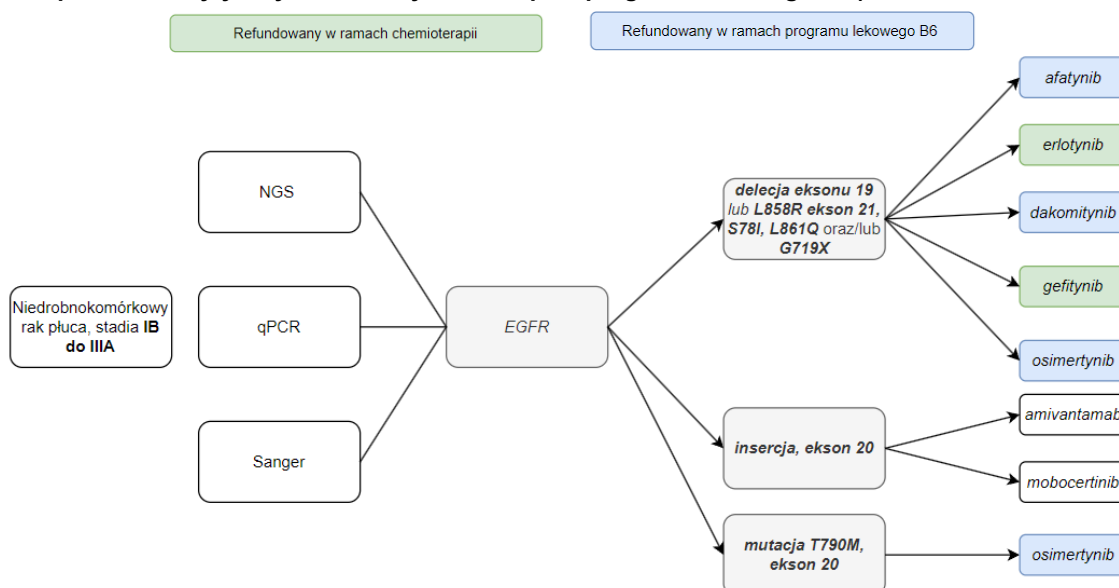
MET, RET. Mutacja pomijania eksonu 14 w genie MET wiąże się z podatnością na leczenie doustnymi TKI MET. W przypadku stwierdzenia mutacji, zalecany lekiem, refundowanym w ramach programu lekowego jest crizotyńb. W przypadku potwierdzenia rearanżacji genu RET, zalecane są: selperkatyńb, pralsetyńb czy kabozatyńb, nierefundowane aktualnie w Polsce w ramach analizowanego wskazania (Rysunek 13).

NTRK1/2/3. NSCLC z fuzjami NTRK1/2/3 powinno być leczone larotrektyńbem (brak refundacji) lub entrektyńbem (refundowany w ramach programu lekowego) (Rysunek 14).

KRAS. Mutacje (zazwyczaj w kodonie 12) protoonkogenu KRAS związane są ze zmniejszoną odpowiedzią na terapię TKI EGFR. Aktualnie, w ramach programu lekowego refundowany jest sotorasyb – inhibitor KRAS G12C (Rysunek 15).

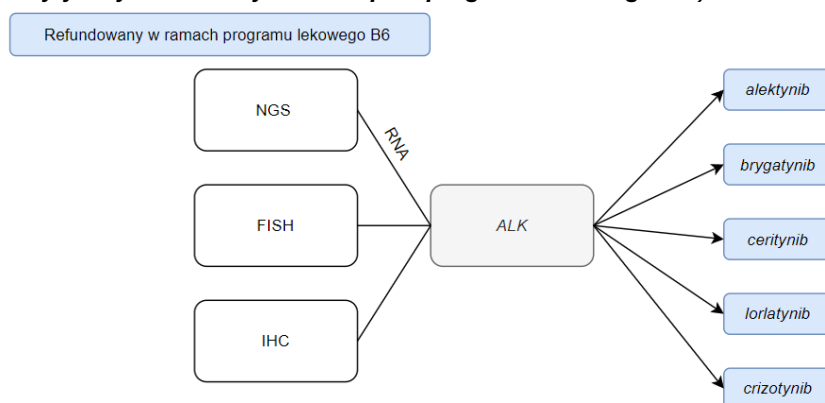
ERBB2 (HER2). W przypadku genotypu HER2, lekami z wyboru są trastuzumab derukstekan oraz trastuzumab emtazyńa – obydwa nie są finansowane w omawianym wskazaniu (Rysunek 16).

Rysunek 9. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, mutacja w obrębie genu EGFR (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



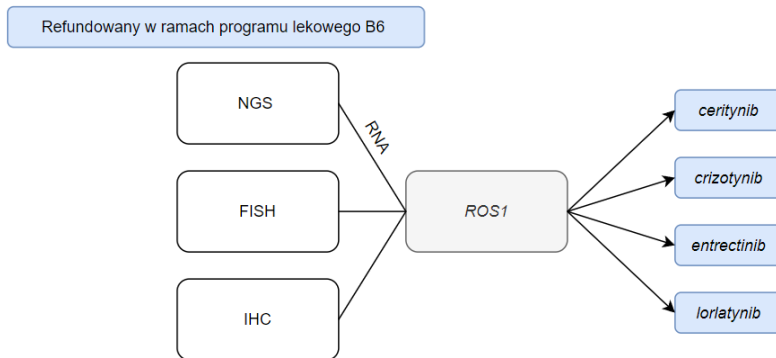
Objaśnienia: EGFR, czynnik wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej, wytwarzany przez komórki nabłonkowe; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; qPCR, reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym; Sanger, sekwencjonowanie metodą Sanger’a.

Rysunek 10. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, rearanżacja genu ALK (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



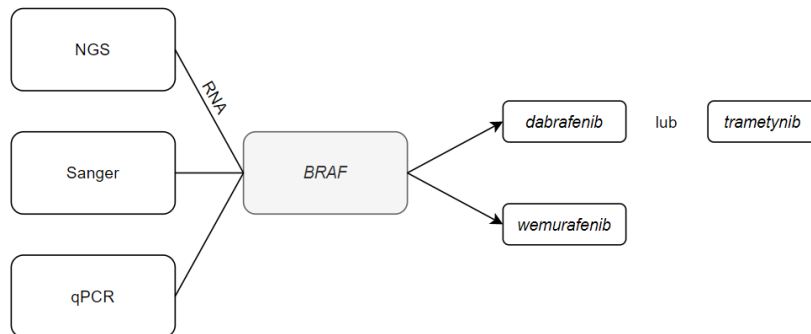
Objaśnienia: ALK, gen kodujący transbłonowy receptor kinazy tyrozynowej; FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; IHC, immunohistochemia; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; RNA, kwas rybonukleinowy.

Rysunek 11. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, rearanżacja genu *ROS1* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



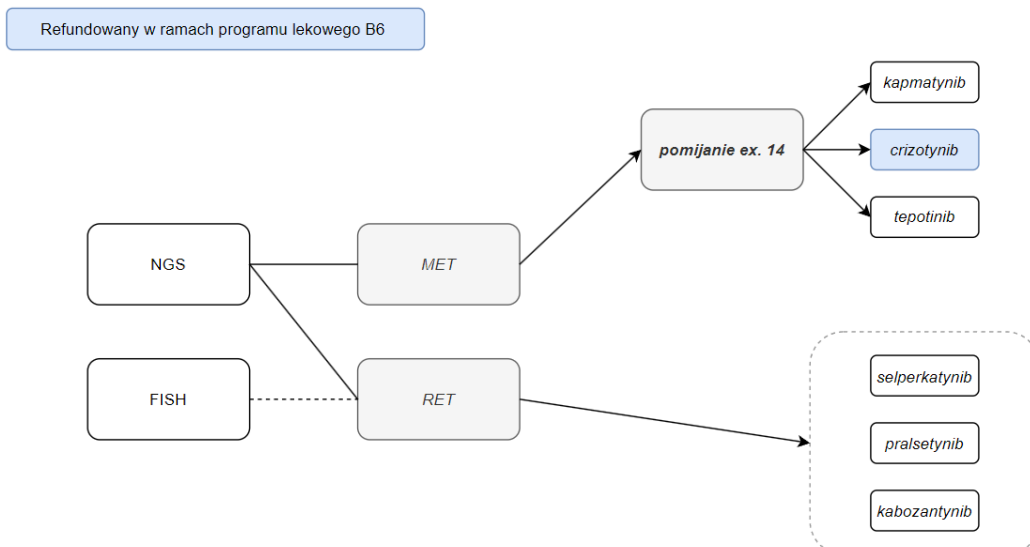
Objaśnienia: FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; IHC, immunohistochemia; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; RNA, kwas rybonukleinowy; *ROS1*, gen kodujący białko pełniące funkcję kinazy tyrozynowej.

Rysunek 12. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, rearanżacja genu *BRAF* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych).



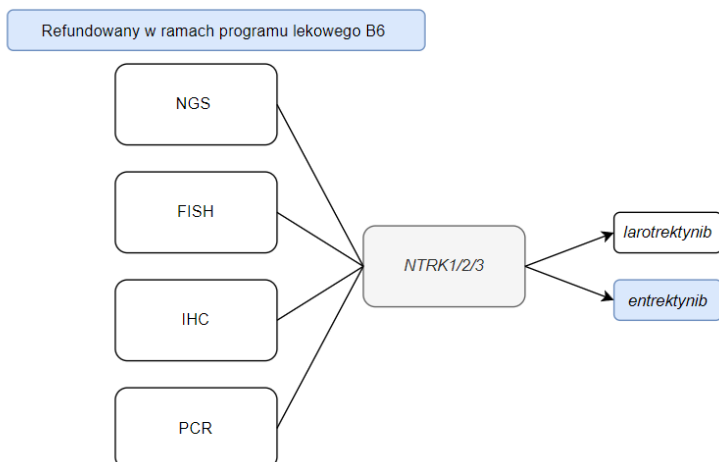
Objaśnienia: *BRAF*, gen kodujący białko będące enzymem należącym do grupy kinaz biorących udział w przekazywaniu sygnału do wzrostu i podziału komórki; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; qPCR, reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym; RNA, kwas rybonukleinowy; Sanger, sekwencjonowanie metodą Sangera.

Rysunek 13. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, mutacja w genie *MET* lub rearanżacja genu *RET* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



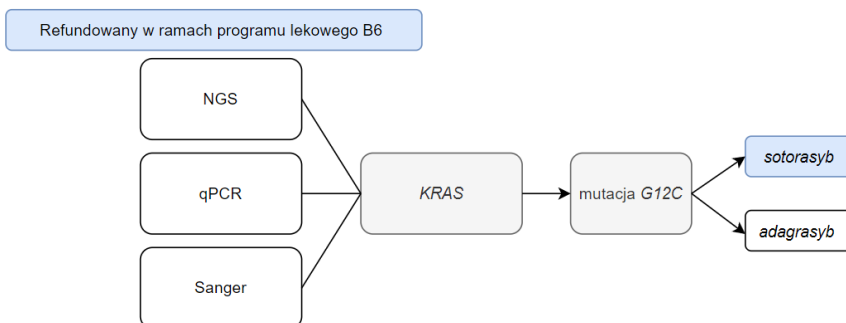
Objaśnienia: *MET*, gen kodujący receptorową kinazę tyrozynową, warunkującą przejście mezenchymalno-epitelialne; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; *RET*, gen kodujący receptor błonowy o aktywności kinazy tyrozynowej.

Rysunek 14. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, rearanżacja genów *NTRK1/2/3* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



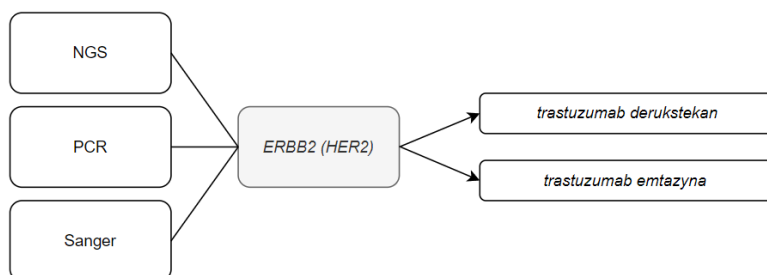
Objaśnienia: FISH, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (*fluorescence in situ hybridization*); NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; *NTRK1/2/3*, geny odpowiadające za produkcję białek z rodziny TRK, rearanżacje w tych genach mogą skutkować niekontrolowanym wzrostem komórek.

Rysunek 15. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, mutacja w genie *KRAS* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych oraz opisu programu lekowego B.6).



Objaśnienia: *KRAS*, protoonkogen kodujący białko z nadrodziny GTPaz; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; Sanger, sekwencjonowanie metodą Sanger; qPCR, reakcja łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym.

Rysunek 16. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: NSCLC, mutacja w genie *HER2* (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych).



Objaśnienia: *ERBB2 (HER2)*, onkogen kodujący transbłonową glikoproteinę p185; NGS, sekwencjonowanie nowej generacji; PCR, reakcja łańcuchowej polimerazy; Sanger, sekwencjonowanie metodą Sanger.

3.7.1.2. Rak jajnika, jajowodu i otrzewnej

Na poniższych schematach przedstawiono ścieżki leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowanym (Rysunek 17) i nawrotowym (Rysunek 18) rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej.

W przypadku nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej (Rysunek 17) wytyczne kliniczne (NCCN 2023) zalecają leczenie pierwotne schematem chemioterapia +/- bewacyzumab. Dalsza terapia zależna jest od wcześniejszego użycia bewacyzumabu, obecności mutacji *BRCA 1/2* oraz jej typu (mutacja typu dzikiego/nieznanej vs. mutacja germinalna/somatyczna). W ramach Programu Lekowego

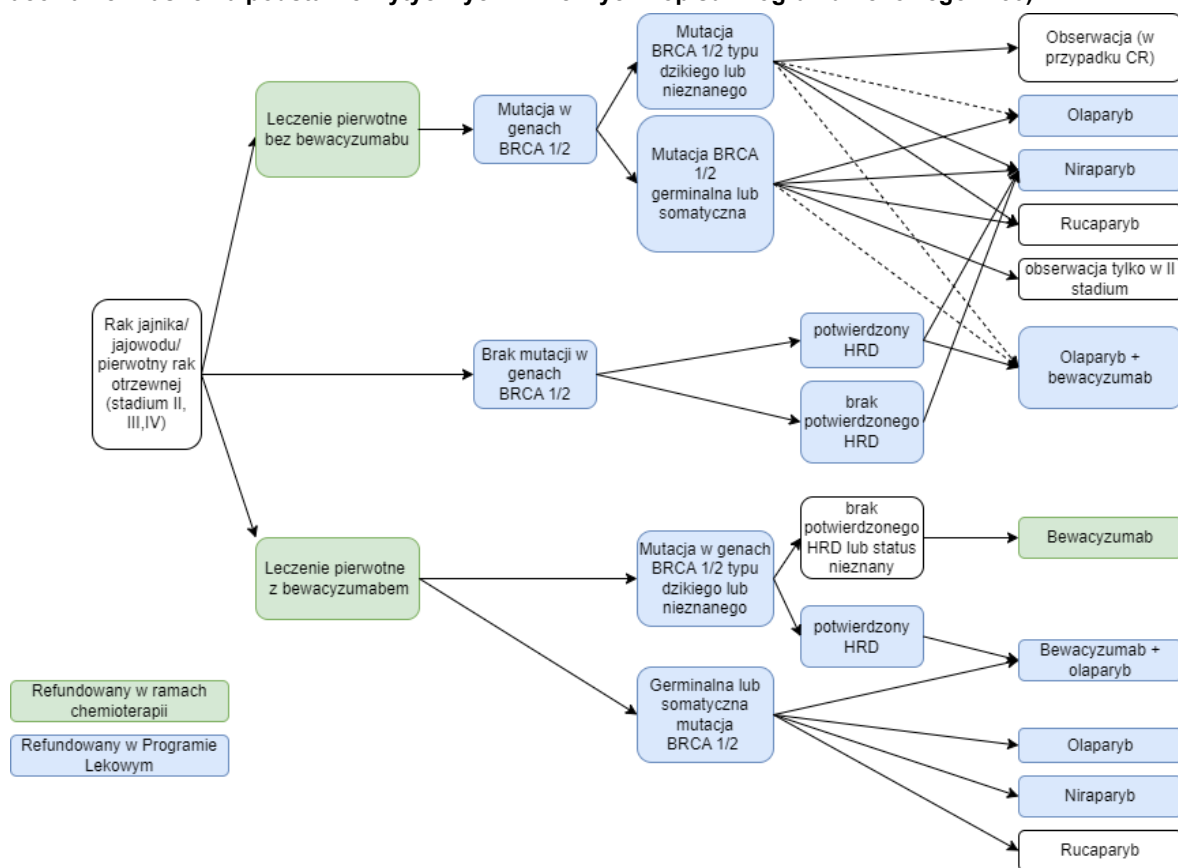
„B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)” w Polsce niezależnie od rodzaju mutacji BRCA1/2 refundowane jest leczenie olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacuzymabem (przerywane linie na schemacie) lub w przypadku braku mutacji BRCA1/2 nirabarybem lub olaparybem w skojarzeniu z bewacuzymabem zależnie od statusu HRD. Jedynie rucaparyb nie jest finansowany ze środków publicznych.

W wytycznych nie określono rodzaju testów molekularnych zalecanych do badań.

W przypadku nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej (Rysunek 18) wytyczne kliniczne (NCCN 2023) zalecają dalsze leczenie zależnie od wrażliwości nowotworu na leczenie platyną (nowotwór platynoodporny vs. platynowrażliwy). W leczeniu nowotworu platynoodpornego zalecana jest chemoterapia, terapia celowana (m.in.: bewacuzumab – refundowany w ramach chemioterapii), leczenie hormonalne (tamoksyfen – refundowany w aptece) oraz immunoterapia (brak refundacji). Zalecenia dotyczące nowotworu platynowrażliwego obejmują terapię podtrzymującą, która wskazuje w pierwszej kolejności na chemioterapię skojarzoną opartą o pochodne platyny, a w następnej linii na bewacuzumab (jeśli wcześniej stosowano chemioterapię z bewacuzymabem), inne inhibitory PARP lub terapię olaparybem (refundowany w ramach Programu Lekowego B.50).

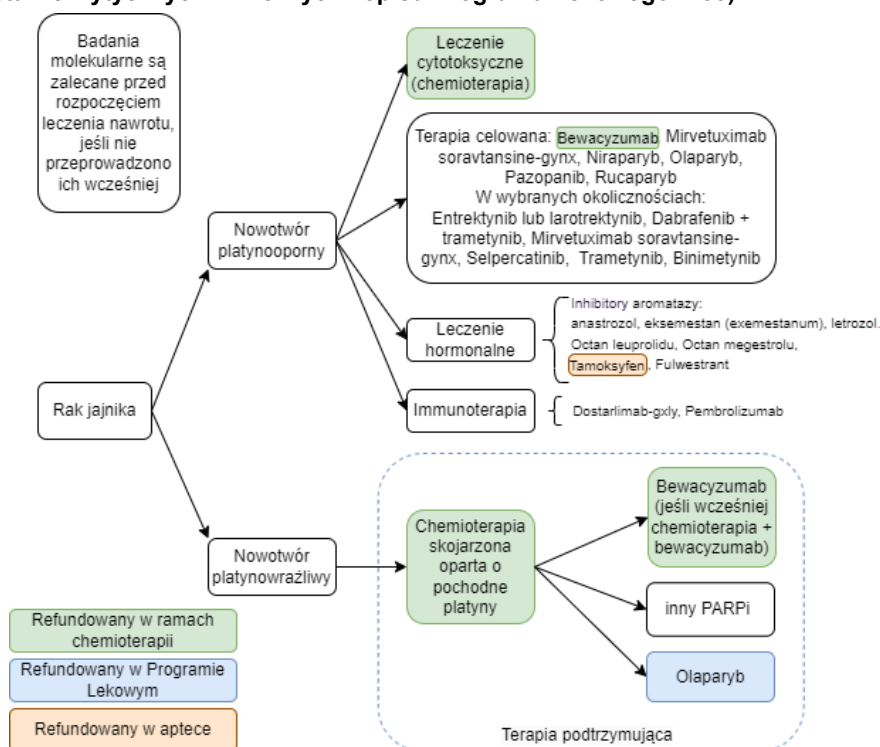
Badania molekularne są zalecane w wytycznych przed rozpoczęciem leczenia nawrotu, jeśli nie wykonano ich wcześniej, natomiast nie ma wskazanych rodzajów testów molekularnych.

Rysunek 17. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: nowo zdiagnozowany rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych i opisu Programu Lekowego B.50)



Objaśnienia: CR, całkowita odpowiedź na leczenie; BRCA 1/2, geny supresowe nowotworu; mutacja charakterystyczna m.in. w raku piersi, jajnika; HRD, deficyt rekombinacji homologicznej; stadium II, III, IV, klasyfikacja stadium raka określona wg Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO)

Rysunek 18. Ścieżka diagnostyczno-terapeutyczna: nawrotowy rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (opracowanie własne na podstawie wytycznych klinicznych i opisu Programu Lekowego B.50)



Objaśnienia: PARPi, inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)

3.8. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przekazanych opinii eksperci z dziedziny genetyki klinicznej wskazują, iż na moment obecny technologiami równoległymi dla CGP NGS pozostają badania jednogenowe oparte o technologie PCR (w tym RT-PCR), metody immunohistochemiczne oraz FISH. W zależności od zaleceń, zakres wykonywanych badań (zazwyczaj biomarkerów) może wymagać rozszerzenia w kontekście ewentualnego opracowania oraz objęcia refundacją kolejnych leków ukierunkowanych molekularnie. Eksperti w udzielonych opiniach nie powołują się na określony komparator, ponieważ jedynie metoda sekwencjonowania następnej generacji umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu zaburzeń molekularnych, skraca czas wykonania pełnego zakresu badań genetycznych i znacząco ogranicza zużycie materiału tkankowego. Natomiast, w uznawanych również w Polsce wytycznych NCCN u chorych na zaawansowanego NDRP (w szczególności – niepłaskonabłonkowego) zaleca się dokonywanie oceny molekularnej w ramach szerokiego profilowania molekularnego (ang. *broad molecular profiling*). Sekwencjonowanie metodą Sangera, zalecane w wytycznych NCCN nie jest wspomniane przez żadnego z ekspertów, co wynika z faktu iż jest to metoda o bardzo ograniczonych możliwościach (biorąc pod uwagę chociażby długość fragmentów możliwych do sekwencjonowania za pomocą tej metody).

3.9. Punkty końcowe istotne dla problemu zdrowotnego

Punkty kliniczne istotne dla problemu zdrowotnego obejmują wszelkie wyniki oceniające skuteczność terapii u pacjentów z chorobami onkologicznymi, u których CGP NGS zostało zastosowane w diagnostyce nowotworu i identyfikacji mutacji dla których dostępne jest leczenie celowane (AOTMiT 2016), tj.:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (*mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (*morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (*health related quality of life, HRQoL*).

3.10. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Diagnostyka nowotworów z zastosowaniem CGP NGS nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W poniżej tabeli przedstawiono merytorycznie powiązane technologie, które stanowiły przedmiot oceny Agencji:

Tabela 9. Powiązane merytorycznie technologie, które stanowiły przedmiot oceny Agencji

Nr BIP	Opis	Rekomendacja Prezesa Agencji
30/2018	Przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych, w tym opinię w sprawie modelu finansowania badań genetycznych oraz propozycję warunków realizacji zgodną z rekomendowanym modelem organizacji i finansowania badań genetycznych z zakresu leczenia ambulatoryjnej opieki zdrowotnej: [...] 5) Badanie całokosmowe z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych, [...] 8) Badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych, [...]	Badanie eksomu klinicznego [...]: Pozytywna warunkowa Badanie całokosmowe [...]: Pozytywna warunkowa

4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

4.1. Metodyka analizy

Podczas przeglądu opublikowanych analiz HTA 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, celem odnalezienia dodatkowych badań, opublikowanych po dacie wyszukiwania.

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.08.2023 r. w bazach publikacji medycznych: MEDLINE i EMBASE, z datą odcięcia odpowiednio 15 marca 2022 i marzec 2022. Wyszukiwanie ukierunkowano na odnalezienie badań pierwotnych najwyższej jakości (tj. RCT) oraz opublikowanych przeglądów systematycznych literatury (obejmujących RCT lub badania niższej jakości) i wytycznych praktyki klinicznej. Z uwagi na nieproporcjonalnie wyższą liczbę trafień w bazie Cochrane Library, odstąpiono od włączenia wyników wyszukiwania z tej bazy.

Strategię wyszukiwania wraz z diagramem selekcji badań PRISMA zamieszczono w aneksie (Tabela 25 i Tabela 26). Selekcja została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Tabela 10. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nowotworem płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej lub innym 	Populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
Interwencja	CGP NGS	Interwencja niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia.
Komparatory	Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań pierwotnych): <ul style="list-style-type: none"> Inny zakres lub metoda diagnostyki genetycznej Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań wtórnych): <ul style="list-style-type: none"> Inny zakres lub metoda diagnostyki genetycznej Brak komparatora 	-
Punkty końcowe	Analiza kliniczna i bezpieczeństwa (co najmniej jeden punkt końcowy kluczowy do oceny skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji), tj.: <ul style="list-style-type: none"> Bez ograniczeń 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań pierwotnych): poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> randomizowane badania kontrolowane; Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań wtórnych): <ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz Wytyczne praktyki klinicznej	Badania ukierunkowane na ocenę epidemiologii Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań pierwotnych): <ul style="list-style-type: none"> badania bez grupy kontrolnej, badania bez randomizacji; Do analizy klinicznej i bezpieczeństwa (przegląd badań wtórnych): <ul style="list-style-type: none"> jeden autor, wyszukiwanie tylko w jednej bazie danych, artykuły poglądowe,
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w innych językach, abstrakty/postery konferencyjne.

Do oceny ryzyka błędu systematycznego w jedynym włączonym do analizy badaniu literatury użyto narzędzia ROBIS-I.

4.2. Opis ocenianych punktów końcowych

Badania włączone do jedynego przeglądu systematycznego literatury uwzględnionego w raporcie CADTH (2022) oceniały następujące punkty końcowe:

- odsetek próbek biopsji z pozytywnym wynikiem dla mutacji związanych leczeniem celowanym
- mediana przeżycia wolnego od progresji (mPFS)
- mediana przeżycia całkowitego (mOS)
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR)
- odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR)
- odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)

Punktom końcowym przypisano wagi odpowiadające ich potencjalnemu wpływowi na ostateczną decyzję, dzieląc je na:

- krytyczne dla podejmowania decyzji
- istotne, ale nie krytyczne dla podejmowania decyzji
- małym znaczeniu dla podejmowania decyzji.

Do oceny użyto klasyfikacji punktów końcowych zgodnie z metodyką GRADE, gdzie każdemu z nich przypisuje się wartość od 1 do 9. Oceny od 1 do 3 oznaczają punkty końcowe o małym znaczeniu dla podejmowania decyzji, oceny od 4 do 6 – punkty końcowe istotne, ale nie krytyczne dla podjęcia decyzji, a oceny od 7 do 9 – punkty końcowe krytyczne dla podjęcia decyzji (**Tabela 11**).

Krytyczne i istotne punkty końcowe oceniane były wyłącznie w badaniach niekomparatywnych co uniemożliwia porównanie ocenianej technologii z technologiami alternatywnymi dostępnymi obecnie dla pacjentów.

Tabela 11. Zestawienie punktów końcowych i ich klasyfikacja.

Predefiniowane istotne klinicznie punkty końcowe	Punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach	Klasyfikacja
punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności	mediana przeżycia całkowitego (mOS)	8 – krytyczne
punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby	mediana przeżycia wolnego od progresji (mPFS)	7 – krytyczne
	odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR)	6 – istotne
	odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR)	6 – istotne
punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia	odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR)	4 – istotne
	-	-
pozostałe	odsetek próbek biopsji z pozytywnym wynikiem dla mutacji związanych leczeniem celowanym	3 – małe znaczenie

4.3. Charakterystyka badań i ekstrakcja danych z badań włączonych do przeglądu

4.3.1. Badania włączone do przeglądu systematycznego

Podczas przeglądu opublikowanych analiz HTA 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, celem odnalezienia dodatkowych badań, opublikowanych po dacie wyszukiwania.

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.09.2023 r. Odnaleziono 394 publikacji, z których 16 włączono do przeglądu pełnych tekstów. Ani jedna z publikacji nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu; zatem ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto wyłącznie o wyniki raportu CADTH (2022).

W zakresie skuteczności klinicznej, do analizy włączono jedno badanie (Lin 2019) z raportu CADTH (2022). Analiza zdolności wykrywania mutacji przy pomocy CGP została przeprowadzona na podstawie danych zawartych w raporcie CADTH.

4.4. Podsumowanie dowodów naukowych

4.4.1. Zdolność wykrywania mutacji (Detection Capability)

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 oraz badania bez randomizacji. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono na wysokie (CADTH 2022, Torres 2021).

Dwa badania pierwotne włączone do analizy porównywały sprawność CGP NGS z techniką PCR w detekcji mutacji genu EGFR u pacjentów z NSCLC (Kim 2013, Jenkins 2017a). Sprawność obu technik (NGS vs. PCR) była porównywalna. Kolejne dwa badania pierwotne porównywały sprawność CGP NGS względem techniki Sangera u pacjentów z rakiem płuca (De Biase 2013; Fernandes 2019). Sprawność CGP NGS w detekcji mutacji genu EGFR była wyższa lub porównywalna z metodą Sangera. Ogółem 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).

Większość włączonych badań porównywała sprawność CGP NGS z biopsji płynnej z CGP NGS z biopsji tkankowej. Wyniki badań wskazują, że dostępne komercyjnie test CGP z biopsji płynnej wykazują wysoką zgodność z testami z biopsji tkankowej. Szacuje się, że wynosi ona ponad 90% dla raka prostaty i raka jelita grubego oraz ok. 78% dla NSCLC. Badania wskazują poprawę detekcji mutacji w przypadku połączenia biopsji płynnej z tkankową. Wyniki wskazują, że mimo iż CGP NGS z biopsji tkankowej skutecznie wykrywa mutacje pomocne w doborze terapii celowanych, CGP NGS z biopsji tkankowej wykazuje się wyższą czułością i zdolności wykrywania mutacji (CADTH 2022).

4.4.2. Skuteczność kliniczna

W zakresie skuteczności klinicznej, do analizy włączono jedno badanie (Lin 2019) z raportu CADTH (2022). W badaniu oceniano skuteczność kliniczną terapii przeciwnowotworowej porównując między sobą wyniki pacjentów diagnozowanych z użyciem CGP NGS vs. standardowe metody diagnostyki molekularnej (FISH, IHC). Jakość dowodów naukowych została oceniona jako niska a ryzyko popełnienia błędu systematycznego jako wysokie. Pełną ekstrakcję danych przedstawiono w załącznikach (Tabela 27. Opis metodyki i wyników badań komparatywnych).

Zgodność metod diagnostycznych.

W poniższej tabeli przedstawiono zgodność w diagnostyce pomiędzy NGS oraz FISH/IHC u pacjentów w badaniu Lin 2019. Zgodność pomiędzy NGS oraz FISH wynosi 82%. Zgodność pomiędzy NGS oraz IHC wynosi 87%.

Tabela 12. Zgodność NGS-FISH (Lin 2019).

Technologia	FISH +	FISH -	suma
NGS +	28	6	34
NGS -	0	0	0
suma	28	6	34

Tabela 13. Zgodność NGS vs IHC (Lin 2019).

Technologia	IHC +	IHC -	suma
NGS +	48	3	51
NGS -	4	0	4
suma	52	3	55

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie był zbliżony pomiędzy grupami ALK pozytywny i wynosił odpowiednio 75% (NGS), 68,4% (IHC), 70,6% (FISH).

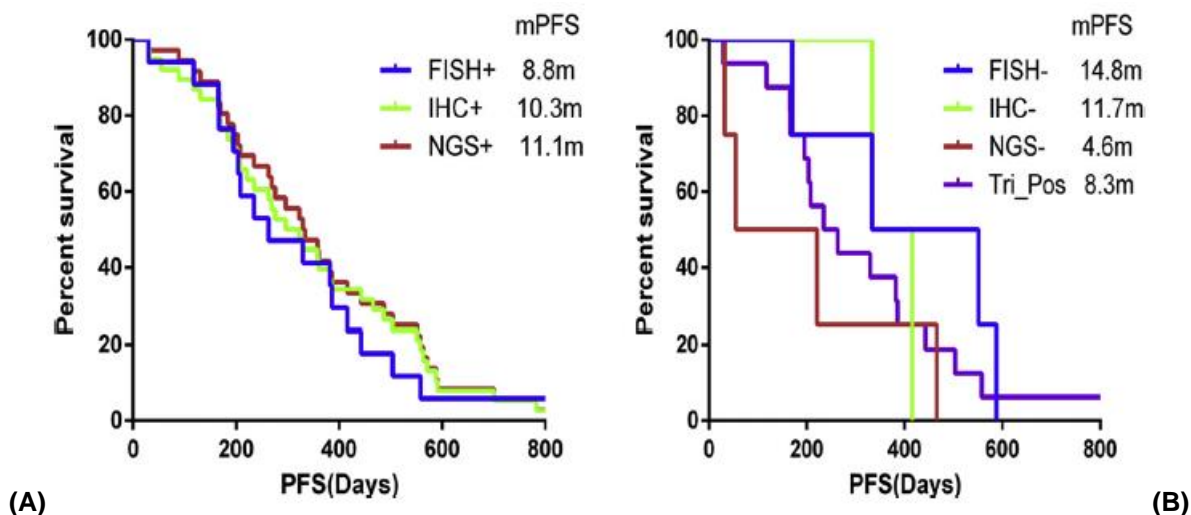
Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby był zbliżony pomiędzy grupami ALK pozytywny i wynosił odpowiednio: 97,2% (NGS), 94,7% (IHC) oraz 94,1% (FISH).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Porównanie przeżycia wolnego od progresji choroby wśród przypadków ALK pozytywnych nie wskazało na istotną różnicę pomiędzy grupami, osiągając odpowiednio 11,1 miesiąca (NGS), 8,8 miesiąca (FISH) oraz 10,3 miesiąca (IHC). Przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS był podobny dla poszczególnych metod detekcji mutacji genetycznych. Z uwagi na fakt, iż pacjenci badani byli wieloma testami genetycznymi jednocześnie i znaczna część pacjentów analizowana była w ramach więcej niż jednej kohorty odstąpiono od cytowania wyników analizy statystycznej. W przypadku pacjentów ALK negatywnych wyniki nie są miarodajne z uwagi na niską liczebność pacjentów w analizowanych kohortach.

Rysunek 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (miesiące) (Lin 2019)



4.5. Nieopublikowane badania kliniczne

W celu identyfikacji nieopublikowanych jeszcze badań klinicznych oraz analizy przyszłych zastosowań NGS CGM przeszukiwano bazę clinicaltrials.gov przy użyciu słów kluczowych: „NGS” oraz „next-generation sequencing” w zakresie technologii oraz „oncology” w zakresie populacji.

Spośród 138 badań klinicznych 43 dotyczyły różnych zastosowań diagnostyki techniką NGS w chorobach onkologicznych. Wybrane badania zestawiono w Tabeli 30 w Aneksie. Oprócz stosowania NGS w celu identyfikacji mutacji i doboru leczenia celowanego u pacjentów z nowotworami płuca, jajnika odnaleziono badania obejmujące diagnostykę mutacji u pacjentów z innymi nowotworami, m.in. nowotwory przewodu pokarmowego, układu nerwowego, trzustki, prostaty, tarczycy czy krwi. W odnalezionych badaniach NGS stosowane było również na innych etapach terapii pacjentów, m.in. do oceny progresji choroby lub jej wyleczenia czy w profilaktyce.

5. Przegląd analiz ekonomicznych

Do identyfikacji opublikowanych analiz ekonomicznych korzystano z wyszukiwania wolnotekstowego w medycznych bazach informacji oraz ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych. Posługiwano się słowami kluczowymi, m.in.: *CPG*, *comprehensive genome testing* oraz *cost-effectiveness analysis*, *cost-utility analysis*, *economic evaluation*.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego dnia 29.08.2023 r. nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających efektywność kosztową CGP względem innych dostępnych metod diagnostycznych jak np. celowany panel NGS charakterystyczny dla mutacji w danym nowotworze (small panel NGS) czy z metodami diagnostyki sekwencyjnej. Odnalezione publikacje oceniały jedynie skuteczność kosztową paneli celowanych.

Odnalezione raporty HTA (CADTH 2022, INESSS 2022) wskazują na wysoką niepewność wyników skuteczności klinicznej CGP NGS i niepewność możliwości stosowania diagnostyki CGP NGS pomiędzy różnymi nowotworami. Oba raporty HTA wskazują na ograniczone możliwości opracowania wiarygodnych analiz ekonomicznych dla CGP NGS.

Efektywność kosztowa paneli celowanych została oceniona przez Agencję Australijską (MSAC 2022) względem testowania sekwencyjnego dla pacjentów z NSCLC. W wariantcie podstawowym analizy porównującym celowany panel NGS z testowaniem sekwencyjnym jednogenomowym, 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).

6. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych w innych krajach dokonano wyszukania wolnotekstowego na stronach internetowych następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/>,
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>; <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>,
- Portugalia – <https://dre.pt/>,
- Litwa – <https://e-seimas.lrs.lt>,
- Estonia – <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>,
- Chorwacja – <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/>.
- USA – <https://www.medicare.gov/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dniach 7-9.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych związanych z CGP oraz „small gene panel” NGS. Odnaleziono informację o refundacji i warunkach realizacji badań molekularnych w Australii, Japonii, Francji, Niemczech, Włoszech i Hiszpanii.

CGP NGS jest refundowane w Japonii w ramach leczenia szpitalnego. Zatwierdzono trzy testy ze zwrotem kosztów w przeliczeniu na PLN w wysokości ok. 16 tys. złotych dla pacjentów rozpoczynających drugą linię leczenia. W Australii ocena finansowania CGP została zawieszona. Nie wydano rekomendacji refundacyjnej dla CGP NGS i rozpoczęto nową ocenę dla małego panelu w zaawansowanym NSCLC, który otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną.

NGS jest refundowany we Francji, Niemczech, Włoszech oraz Hiszpanii, ale z pewnymi ograniczeniami. We Francji Ministerstwo Zdrowia finansuje zwrot kosztów NGS proporcjonalnie do wielkości panelu testowego w ramach dedykowanego kodowania – w przeliczeniu na PLN 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. We Włoszech refundacja testów genetycznych jest inna w różnych częściach kraju. 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, na czterech poziomach, maksymalnie do około 4 tys zł. Francja, Hiszpania i Włochy finansują NGS jedynie w określonych wskazaniach onkologicznych. W Niemczech zwrot kosztów jest automatyczny w przypadku raka płuc, wymaga wniosku w przypadku innych wskazań. Dane szczegółowe zebrano w tabeli poniżej (Tabela 14.Podsumowanie rozwiązań refundacyjnych w innych krajach.**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 14.Podsumowanie rozwiązań refundacyjnych w innych krajach.

Kraj	Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne
Australia (MSAC 2020, MSAC 2022, DHAC 2023, Omico 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych dla CGP NGS została zawieszona. Nie wydano rekomendacji refundacyjnej (MSAC 2020). • Skuteczność małego celowanego panelu NGS oceniano u pacjentów z NSCLC. MSAC wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla badań z biopsji tkankowej (panel DNA + panel RNA) (MSAC 2022). • Finansowany ze środków publicznych Program ProSPeCT wesprze kompleksowe profilowanie genomowe ponad 23 000 australijskich pacjentów z zaawansowanymi i nieuleczalnymi nowotworami (DHAC 2023) • Ze środków publicznych finansowany jest program ProSPeCT (Platforma precyzyjnych badań przesiewowych w onkologii umożliwiająca badania kliniczne). Jest to program firmy Omico, który polega na udostępnieniu pacjentom badań z zakresu onkologii precyzyjnej. Jego celem jest wykorzystanie CGP NGS do diagnozowania pacjentów z trudnymi do wyleczenia nowotworami i powiązania ich z badaniami klinicznymi dotyczącymi nowatorskich terapii zależnych od biomarkerów. (Omico 2023) • Mały panel finansowany w 75% (max koszt testu 3,5 tys. zł).

Kraj	Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne																												
Japonia (Kanai 2022)	<ul style="list-style-type: none"> Zatwierdzono trzy testy CGP NGS (ze zwrotem kosztów w wysokości 560 000 JPY (16 300 PLN) niezależnie od typu panelu): <ul style="list-style-type: none"> panel łączony z biopsji tkankowej i ciekłej (<i>tissue–blood paired panel</i>) panel wyłącznie z biopsji tkanki (<i>tissue-only panel</i>) panel z biopsji ciekłej (<i>liquid-based panel</i>) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OncoGuide NCC™ Oncopanel System</th> <th>FoundationOne®CDx</th> <th>FoundationOne®CDx Liquid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba genów</td> <td>124</td> <td>324</td> <td>324</td> </tr> <tr> <td>Rodzaj biopsji</td> <td>panel łączony z biopsji tkankowej i ciekłej</td> <td>panel wyłącznie z biopsji tkankowej</td> <td>panel z biopsji ciekłej</td> </tr> <tr> <td>Wynik MSI-H, TMB-H, CNV</td> <td colspan="2">Dostępne do użytku klinicznego</td> <td>Niedostępne do użytku klinicznego</td> </tr> <tr> <td>Dodatkowe ustalenia</td> <td colspan="2">Nie są wymagane dodatkowe testy</td> <td>Wymagane potwierdzające badanie germinalne</td> </tr> <tr> <td>Zwrot</td> <td colspan="3">560 000 JPY (16 300 PLN)</td> </tr> <tr> <td>Data:</td> <td colspan="2">Od czerwiec 2019</td> <td>Od sierpnia 2021</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Zlecenie testów CGP przed rozpoczęciem pierwszej linii leczenia jest niedozwolone Zwrot kosztów badań CGP może być rozliczony u danego pacjenta wyłącznie jednokrotnie. Testy CGP są świadczone w ramach systemu refundacji szpitalnej (od września 2022 r.) Wyniki CGP NGS są weryfikowane przez komisję ds. nowotworów molekularnych zwaną „panelem ekspertów” w celu uzyskania zwrotu kosztów. 		OncoGuide NCC™ Oncopanel System	FoundationOne®CDx	FoundationOne®CDx Liquid	Liczba genów	124	324	324	Rodzaj biopsji	panel łączony z biopsji tkankowej i ciekłej	panel wyłącznie z biopsji tkankowej	panel z biopsji ciekłej	Wynik MSI-H, TMB-H, CNV	Dostępne do użytku klinicznego		Niedostępne do użytku klinicznego	Dodatkowe ustalenia	Nie są wymagane dodatkowe testy		Wymagane potwierdzające badanie germinalne	Zwrot	560 000 JPY (16 300 PLN)			Data:	Od czerwiec 2019		Od sierpnia 2021
	OncoGuide NCC™ Oncopanel System	FoundationOne®CDx	FoundationOne®CDx Liquid																										
Liczba genów	124	324	324																										
Rodzaj biopsji	panel łączony z biopsji tkankowej i ciekłej	panel wyłącznie z biopsji tkankowej	panel z biopsji ciekłej																										
Wynik MSI-H, TMB-H, CNV	Dostępne do użytku klinicznego		Niedostępne do użytku klinicznego																										
Dodatkowe ustalenia	Nie są wymagane dodatkowe testy		Wymagane potwierdzające badanie germinalne																										
Zwrot	560 000 JPY (16 300 PLN)																												
Data:	Od czerwiec 2019		Od sierpnia 2021																										
Francja (Hedblom 2022)	<ul style="list-style-type: none"> Scentralizowany system refundacji leczenia nowotworów obejmuje NGS w uzasadnionych przypadkach. Wskazania te są określane przez INCA i DGOS Koszty NGS nie są objęte ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym, ale mogą być finansowane na podstawie katalogu RIHN dla niektórych paneli mutacji somatycznych i germinalnych Ministerstwo Zdrowia finansuje zwrot kosztów NGS proporcjonalnie do wielkości panelu testowego w ramach dedykowanego kodowania: <ul style="list-style-type: none"> mały Panel (< 20 kb) - 883 EUR (4 061 PLN) średni Panel (< 100 kb) - 1 504 EUR (6 918 PLN) duży Panel (< 500 kb) - 2 206 EUR (10 148 PLN) 																												
Niemcy (Hedblom 2022)	<ul style="list-style-type: none"> W Niemczech ustawowy zwrot kosztów testu NGS jest ograniczony do testów max 25 kb (mały panel) Zwrot kosztów za dłuższe sekwencje możliwy jest na wniosek i po zatwierdzeniu przez ubezpieczyciela. Zwrot kosztów jest automatyczny w przypadku raka płuc, wymaga wniosku w przypadku innych wskazań Ustawowe ubezpieczenie zdrowotne obejmuje testy NGS stosowane zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej. NGS jest finansowany zarówno dla mutacji somatycznych jak i germinalnych: <ul style="list-style-type: none"> Ubezpieczenie publiczne: 2 771 EUR (12 748 PLN) Ubezpieczenie prywatne: 6 528 EUR (30 028 PLN) 																												
Włochy (Hedblom 2022)	<ul style="list-style-type: none"> NGS jest obecnie refundowany tylko w niektórych regionach Włoch, a sposób określenia refundacji (np. konkretnie mutacje) jest różny Każdy region określa, jakie koszty testów należy pokryć, np.: w Emilia Romagna zwracane są koszty na podstawie liczby genów, w Lazio refundowana jest cała sekwencja, a w Lombardia jest określona cena dla każdego podtypu genu. Stawki refundacji: <ul style="list-style-type: none"> Sekwencjonowanie 400 bp: 116 EUR (533 PLN) Panel lokalny (> 200 genów) – 1 248 EUR (5 740 PLN) Mały panel (ograniczona liczba genów) – 1 027 EUR (4 722 PLN) NGS (tylko Lombardia) – 2 073 EUR (2 073 PLN) 																												
Hiszpania (Hedblom 2022)	<ul style="list-style-type: none"> W Hiszpanii finansowanie zapewniane jest przez płatników publicznych, prywatnych ubezpieczycieli i przemysł farmaceutyczny. Prywatne firmy ubezpieczeniowe niechętnie zwracają koszty NGS, ze względu na niewystarczające dowody dotyczące kosztów i korzyści. Katalonia od lipca 2021 r. w ramach programu pilotażowego refunduje NGS w leczeniu nowotworu: czerniaka, glejaka, płuc, jajnika, endometrium i jelita grubego. Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (SEOM) opowiada się za włączeniem NGS do krajowej opieki zdrowotnej Nie ma krajowej listy refundacyjnej dla diagnostyki genetycznej Szpitala kupują środki diagnostyczne poprzez przetargi publiczne lub w bezpośrednie negocjacje z producentami Finansowanie farmaceutyczne jest powszechne, biorąc pod uwagę brak ustalonych kodowania i refundacji Testy molekularne NGS są refundowane w Katalonii na czterech poziomach: <ul style="list-style-type: none"> Nowotwór dziedziczny – 380 EUR (1 748 PLN) Hematologia i guzy lite – 680 EUR (3 128 PLN) Nowotwór u dzieci - 900 EUR (4 140 PLN) 																												

Objaśnienia: 1 EUR =4,6019 PLN; średni kurs NBP na 08.09.2023 r.; 100 JPY = 2,9087 PLN; średni kurs NBP na 08.09.2023 r.

Skróty: DGOS, Generalna Dyrekcja ds. Zaopatrzenia Opieki Zdrowotnej we Francji (Direction g'én'erale de l'Offre de soins); INCA, Narodowy Instytut Raka (Institut National Du Cancer); RIHN, wykaz niestandardowych procedur innowacyjnych (Referential of the Innovative acts Outside of the Nomenclature)

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Stanowisko Prezesa NFZ

W odpowiedzi na pismo AOTMiT, znak: WS.420.13.2023.JrG z dnia 24.08.2023 r. w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” (CGP NGS), Prezes NFZ przekazał poniższe informacje w przedmiotowym zakresie.

„Zgodnie z opisem populacji w załączonej do pisma karcie świadczenia opieki zdrowotnej (KŚOZ) proponowane świadczenie jest skierowane przede wszystkim do pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34), raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48). Ponadto badanie CGP NGS ma być wykonywane u pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi np. mięsaki tkanek miękkich i kości lub nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia w przypadku pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego.

Odnosząc się do oszacowania kosztów należy zauważyć, że w KŚOZ nie zostały precyzyjnie określone warunki włączenia do badania oraz metodyka obliczeń kosztów w poszczególnych latach. W pozycji „Kryteria włączenia” (str. 6 KŚOZ) wymienione zostały wyłącznie rozpoznania nowotworów złośliwych: rak płuca (ICD-10 C 34), rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48) lub inny nowotwór złośliwy, pod warunkiem uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego. Nie przyjęto innych, dodatkowych kryteriów. Jednocześnie w przedstawionych analizach koszt badań CGP metodą NGS w kolejnych latach istotnie wzrasta, szczególnie w czwartym roku – 414 343 000 zł. Przy uwzględnieniu kosztów świadczenia (8 000 zł) liczba badań wykonanych w czwartym roku miałyby wynosić 51 793 – co znacząco wykracza poza liczbę nowych zachorowań w danym roku w przyjętych do analiz rozpoznaniach wg ICD-10 C34, C56, C57, C48. Z opisu populacji docelowej nie wynika skąd miałyby wynikać tak liczna grupa chorych objętych badaniem w kolejnych latach – czy wzrost populacji miałby być spowodowany zwiększonym udziałem pacjentów leczonych z powodu innych rozpoznań nowotworu złośliwego, o których mowa w KŚOZ?”

Ponadto rozpatrując sprawę należy zaznaczyć, że informacje dotyczące szacunku kosztów dla Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w KŚOZ są niespójne. Zgodnie z danymi w pkt 9: „Koszt refundacji badań kompleksowego profilowania genomowego dla Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w pierwszym pełnym roku finansowania (2023) wstępnie oszacowano, w całej przewidywanej populacji chorych z nowotworami złośliwymi, na 26 400 000 zł, a w trzech kolejnych latach na 69 948 000 zł (2024), 156 218 000 zł (2025) oraz 414 343 000 zł (2026)”. Natomiast w dalszej części dokumentu wskazano, że kwota 26 400 000 zł odnosi się do roku 2024 r. Również liczba pacjentów, którzy mają zostać objęci badaniem oraz koszty badania dla poszczególnych nowotworów mają różne wartości w tym samym roku, np. w raku płuca ICD-10 C34 dla 2024 r. wymieniono:

- 900 pacjentów rocznie (koszt badania 7 200 000 zł),
- 992 pacjentów rocznie (co przy kwocie za badanie 8 000 zł daje wartość 7 936 000 zł)
- koszt 11 398 000 zł rocznie (co przy kwocie za badanie 8 000 zł daje liczbę pacjentów 1 425)

Biorąc pod uwagę powyższe precyzyjna ocena przyjętych założeń realizacji świadczenia nie jest możliwa. Poniżej przedstawiam natomiast zasadnicze uwagi dotyczące skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w sytuacji kwalifikacji świadczenia badania kompleksowego profilowania genomowego (CGP) metodą NGS w zaproponowanym kształcie:

- Wysoki koszt jednostkowy badania CGP metodą NGS – 8 000 zł oraz bardzo wysoki szacunkowy łączny koszt świadczenia – jak wykazano wyżej w czwartym roku udzielania świadczenia ma on wynieść 414 343 000 zł. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia są zatem bardzo poważne, a dotyczą one jednego badania w wąskiej populacji pacjentów. Ponadto na przestrzeni najbliższych lat, w związku z rozwojem terapii molekularnych, należy spodziewać rozszerzenia wskazań do wykonania ww. badania, a tym samym dalszego wzrostu kosztów realizacji świadczenia.
- Badania genetyczne u pacjentów z nowotworem złośliwym wykonywane są co do zasady w związku z leczeniem w programach lekowych, które mają ściśle określone kryteria kwalifikacji, w tym dotyczące wykonania określonych badań genetycznych. Wobec powyższego istnieje ryzyko dublowania kosztochłonnnych badań genetycznych CGP realizowanych metodą NGS oraz jednostkowych badań genetycznych realizowanych w związku z kwalifikacją do programów lekowych. Kwestia realizacji badań CGP NGS powinna być zatem ściśle doprecyzowana w kontekście wymagań realizacji badań genetycznych w programach lekowych oraz spełnienia innych kryteriów, które umożliwią leczenie chorych w programie lekowych. W innym przypadku możliwe są sytuacje, gdy u pacjenta wykonano badanie CGP NGS, natomiast nie będzie on spełniał innych kryteriów klinicznych, a tym samym nie będzie mógł rozpocząć leczenia warunkowanego obecnością określonej mutacji genetycznej.
- Wydaje się, że wskazany w KŚOZ argument realizacji badań CGP NGS w celu wskazania terapii w fazie badań klinicznych nie znajduje uzasadnienia. Diagnostyka onkologiczna realizowana ze środków publicznych ma na celu podjęcie właściwego leczenia realizowanego w ramach umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej, a nie komercyjnych badań klinicznych.”

Prezes NFZ przedstawił również szacunkowe roczne koszty związane z zakwalifikowaniem wskazanego badania CGP metodą NGS w oparciu o wybrane założenia przyjęte w KŚOZ i dane sprawozdawcze Narodowego Funduszu Zdrowia dla rozpoznania raka płuca (ICD-10 C 34) oraz raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48). Jednocześnie zaznaczył, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie gromadzi w systemie informatycznym pełnych danych klinicznych dotyczących np. wskazanego w opisie populacji stopnia zaawansowania nowotworu. Do analiz przyjęto 2 warianty, które uwzględniają dane z SI NFZ oraz koszt jednostkowy badania CGP NGS wskazany w KŚOZ (8000 zł).

Wariant 1

W analizach uwzględniono liczbę pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34), raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48), którym wykonano badania genetyczne rozliczone poprzez produkty rozliczeniowe wskazane w KŚOZ. Koszty badania (kolumna 5 i 6) wyliczono na podstawie danych za 2022 r.

Tabela 15. Wariant 1. Koszty badania CGP metodą NGS na podstawie danych z 2022 r. dotyczących badań genetycznych wykonanych u pacjentów z nowotworami złośliwymi płuca (icd10 C34), oraz jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48)

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów	Liczba świadczeń	Koszty badania CGP NGS wg liczby pacjentów	Koszty badania CGP NGS wg liczby świadczeń
5.03.00.0000021	wykrywanie ma/dna za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)	76	109	608 000	872 000
5.53.01.0005001	podstawowe badanie genetyczne w ch. nowotworowych	1 673	2 443	13 384 000	19 544 000
5.53.01.0005002	złożone badanie genetyczne w ch. nowotworowych	3 765	3 596	22 120 000	28 768 000
5.53.01.0005002	zaawansowane badanie genetyczne w ch. nowotworowych	4 147	5 363	33 176 000	42 904 000
5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna ch. nowotworowych	469	574	3 752 000	4 592 000
Razem		9130	12085	73 040 000	96 680 000

Objaśnienia: Dane z SI NFZ (stan na dzień 05.09.2023 r.)

Wariant 2

Uwzględnia dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, dla których w 2021 roku sprawozdano świadczenia z kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 C34, C56, C57, C48 po raz pierwszy oraz uwzględnia kryteria dotyczące stopnia zaawansowania nowotworu i typ histologiczny – określone w KŚOZ.

Tabela 16. Wariant 2. Koszty badania CGP metodą NGS na podstawie danych NFZ dotyczących pacjentów, dla których w 2021 roku sprawozdano świadczenia z kodem ICD-10 C34, C56, C57, C48 po raz pierwszy oraz przy uwzględnieniu kryteriów dotyczących stopnia zaawansowania nowotworu i typu histologicznego.

Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba pacjentów	ICD-10 C34 % NDRP	ICD-10 C34 % pacjentów w stadium zaawansowanym nowotworu	ICD-10 C48, C56, C57 % chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu różnicowania	Liczba potencjalnych pacjentów w badaniu CGP NGS	Koszty badania CGP NGS wg liczby pacjentów
C34	30 061	85%	75%	nd	19 164	153 311 100
C48, C56, C57	8 578	nd	nd	68%	5 833	46 664 320
Razem						199 975 420

Objaśnienia: Dane z SI NFZ – liczba pacjentów dotyczy nowych rozpoznań w 2021 r.

Na podstawie przekazanych analiz oraz biorąc pod uwagę dotychczasową sprawozdawczość Narodowego Funduszu Zdrowia szacunkowy koszt badań genetycznych CGP realizowanych metodą NGS może różnić się istotnie w zależności od przyjętych kryteriów do jego realizacji. Celowe jest zatem precyzyjne określenie wskazań do wykonywania ww. świadczenia w ramach systemu ubezpieczenia zdrowotnego.

7.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowanie przewidywanych wydatków związanych z ewentualnym zakwalifikowaniem świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Badanie kompleksowego profilowania genomowego, wykonywane metodą wysokoprzepustowego NGS w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” z perspektywy płatnika publicznego.

7.2.1. Oszacowanie wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

W Karcie Świadczenia Zdrowotnego została przedstawiona analiza wpływu na budżet ukierunkowana na diagnostykę pacjentów dla całej przewidywanej populacji chorych z nowotworami złośliwymi oraz największych subpopulacji (rak płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej).

Scenariusz oszacowań przedstawionych w KŚOZ

- Koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta: **8 000 zł**.

Na ten koszt składać się będą testy umożliwiające wykrywanie czterech głównych klas zmian genomowych, o znanym związku z rozwojem nowotworów złośliwych: substytucji, insercji i delekcji i 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 (FFPE) lub w krążącym we krwi DNA pochodzenia nowotworowego

- Populacja, która ma zostać objęta świadczeniem: pacjenci z rozpoznaniem raka płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej (wg ICD-10, C56, C57, C48) oraz pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi np. takimi jak mięsaki tkanek miękkich i kości lub nowotworami o nieznanym punkcie wyjścia – **odpowiednio w latach 2024, 2025 i 2026 – 5 366, 10 696 i 23 636 pacjentów**.
- Minimalna populacja: pacjenci z rakiem płuca (populacja wg ICD-10:C34) – **odpowiednio w latach 2024, 2025, 2026 – 992, 1 956, 4 275 pacjentów**
- Krotność badań w roku – nie podano
- W ramach szacowania powyżej populacji uwzględniono:
 - Pacjentów z rozpoznaniem jajnika, jajowodu i otrzewnej (wg ICD-10, C56, C57, C48)
 - Pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi np. takimi jak mięsaki tkanek miękkich i kości lub nowotworami o nieznanym punkcie wyjścia przedmiotowe świadczenie będzie mogło zostać wykonane w przypadku pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka

Koordynującego (powoływanego w oparciu o zapisy programu Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 lub powołanego centralnie w ramach realizacji tego świadczenia) przy założeniu poddawania diagnostyce molekularnej 73,3%, 81,4%, 89,4% i 97,1% pacjentów w stadium zaawansowanym odpowiednio 1,2,3 i 4 roku finansowania.

- Pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca przy założeniu poddawania diagnostyce molekularnej 81,4%, 89,4% i 97,1% pacjentów i udziału paneli CGP NGS w diagnostyce molekularnej na poziomie 7,0%, 12,5% i 25,0% w kolejnych latach analizowanego horyzontu czasowego
- Szacowany skutek finansowy:
 - Dla całej populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi **26 400 000 zł (2023), 69 948 000 zł (2024), 156 218 000 zł (2025), 414 343 000 zł (2026)**
 - Dla pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C34): **5 709 000 zł (2023), 11 398 000 zł (2024), 25 165 000 zł (2025) i 66 004 000 zł (2026)**

Komentarz AOTMiT:

Oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawione w KŚOZ są niespójne. Agencja podziela wnioski zawarte w Stanowisku Prezesa NFZ dotyczące braku precyzyjnego oszacowania warunków realizacji świadczenia oraz błędów w szacowaniu populacji docelowej, co uniemożliwia precyzyjną ocenę przyjętych założeń realizacji świadczenia. W scenariuszach przedstawionych w KŚOZ nie uwzględniono krotności wykonywanych badań diagnostycznych. Nie przedstawiono informacji o tym, co obejmuje wycena świadczenia (np. koszt odczynników do przygotowania i wzbogacania biblioteki DNA, koszt analizy bioinformatycznej, sporządzenia raportu, czy inne koszty związane ze świadczeniem). Nie przedstawiono precyzyjnie warunków realizacji świadczenia, w tym kryteriów włączania pacjentów do badania ani metodyki obliczeń kosztów w poszczególnych latach. Podane obliczenia są niespójne. Wstępny koszt oszacowania skutków finansowych dla płatnika publicznego w kwocie 26 400 000 zł, wynikający z treści KŚOZ, odnosi się do roku 2023 lub 2024 dla całej populacji pacjentów z nowotworami złośliwymi lub subpopulacji pacjentów z nowotworami płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej (szczegółowy opis w rozdziale 6.1 Stanowisko Prezesa NFZ).

7.2.2. Oszacowanie własne AOTMiT

7.2.2.1 Metodyka

Liczebność potencjalnej populacji pacjentów, która będzie objęta wnioskowanym świadczeniem oszacowano w oparciu o dane sprawozdawcze SWIAD-NFZ (nowi pacjenci włączani do programów lekowych leczenia raka płuca i raka jajnika, jajowodu oraz otrzewnej) i koszty procedury diagnostycznej przedstawione w KŚOZ.

Oszacowanie przedstawiono w formie kosztów inkrementalnych jako różnicę oszacowań w scenariuszu nowym i aktualnym przy uwzględnieniu obecnych form finansowania profilowania genetycznego (rozdział 3.3 Aktualny stan finansowania i dostępność). Zapotrzebowanie na diagnostykę genetyczną wśród pacjentów chorych na nowotwory złośliwe jest zabezpieczone, natomiast obecne dane sprawozdawcze nie umożliwiają określenia dokładnej liczby pacjentów, u których wykonywane dotychczasowo było badanie NGS. Ponadto oszacowany w KŚOZ koszt CGP NGS znacznie odbiega od obecnego poziomu finansowania badań genetycznych.

Założenia niniejszej analizy wpływu na budżet obejmują próbę zidentyfikowania potencjalnej populacji pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34), raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48), która będzie objęta wnioskowanym świadczeniem oraz oszacowanie przewidywanych wydatków dla płatnika publicznego.

Założono, że w przypadku wprowadzenia do wykazu świadczeń CGP NGS wszyscy pacjenci w ocenianych wskazaniach będą diagnozowani tym świadczeniem.

7.2.2.2 Populacja docelowa

Zgodnie z danymi zawartymi w KŚOZ, wnioskowane świadczenie znajduje zastosowanie w procesie diagnostyczno-terapeutycznym pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego. Skierowane przede

wszystkim do pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34), raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48), którzy mają zapewnione opcje terapeutyczne ukierunkowane molekularnie w ramach programów lekowych.

Populację podstawową stanowią pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) ze względu na największy wskaźnik zachorowań w populacji Polski, zalecany szeroki zakres diagnostyki molekularnej oraz dużą i dynamicznie wzrastającą liczbę terapii celowanych, ukierunkowanych na liczne punkty uchwytu. Dodatkowo, zgodnie z zapisami KŚOZ, uwzględniono populację pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu oraz otrzewnej.

Tabela 17. Liczba nowych pacjentów w programach lekowych (dane ŚWIAD)

Program lekowy	ICD-10	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
B.6 leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	C 34	12	1572	1095	1141	1267	1027	2454	2568	4152	4574
B.50 leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika	C56, C57, C48	2	380	414	488	557	546	577	571	1047	940
Suma:		14	1952	1509	1629	1824	1573	3031	3139	5199	5514

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych przypadków w latach 2023-2026 z zastosowaniem arkusza prognozy w programie Excel na podstawie rzeczywistych danych dotyczących świadczeń zrealizowanych w latach 2013-2022 wg. bazy danych ŚWIAD. Z uwagi na fakt, iż do programu lekowego włączani są jedynie pacjenci z pozytywnym wynikiem testu genetycznego, liczebność populacji diagnozowanej, u której będzie stosowany test genetyczny oszacowano na podstawie epidemiologii występowania mutacji genetycznych. Przy założeniu, że mutacje genetyczne dla których istnieją terapie celowane w raku płuca występują u ok. 40% pacjentów (Kerr 2018), liczebność populacji diagnozowanej z użyciem testów genetycznych będzie ok. dwa razy większa.

Tabela 18. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (lata 2023-2026)

Program lekowy	ICD-10	2023	2024	2025	2026
Prognozowana liczebność pacjentów włączanych do programu lekowego B.6 leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca	C34	4 270	4 696	5 122	5 543
Prognozowana liczebność pacjentów włączanych do programu lekowego B.50 leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika	C56, C57, C48	1 043	1 129	1 215	1 302
Suma:		5 313	5 825	6 337	6 849
Stosunek liczebności pacjentów diagnozowanych do włączanych do programu lekowego (oszacowanie własne na podstawie epidemiologii mutacji związanych z leczeniem celowanym w raku płuca)		2			
Pacjenci z zaawansowanym NSCLC kierowani na badania genetyczne	C 34	8 539	9 391	19 243	11 095
Pacjenci z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej kierowani na badania genetyczne	C56, C57, C48	2 086	2 259	2 431	2 603
Suma		10 626	11 650	12 674	13 698

7.2.2.3 Koszt świadczenia

Zgodnie z KŚOZ szacunkowy koszt realizacji świadczenia na jednego pacjenta (jedno badanie) wynosić będzie **8 000 zł**. Zdaniem Konsultant Krajowej koszt badania jest zawyżony (opinia uzupełniająca do KŚOZ bez oszacowania rzeczywistego kosztu badania). W ocenie analityków Agencji, precyzyjne określenie kosztu badania na podstawie warunków realizacji świadczenia opisanych w KŚOZ nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na brak informacji, czy oszacowane koszty obejmują koszt analizy bioinformatycznej.

Przed zakwalifikowaniem świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, koniecznym będzie przeprowadzenie formalnego procesu taryfikacji świadczenia.

W niniejszej analizie przyjęto arbitralne założenie, iż wskazana powyżej szacunkowa populacja pacjentów będzie objęta badaniem NGS jednokrotnie.

Koszt małego panelu celowanego na mutacje występujące u pacjentów z NSCLC oszacowano na podstawie kosztów testów komercyjnych na poziomie: 1 900 zł.

Koszt badania genetycznego: podstawowe, zaawansowane, złożone oszacowano na podstawie bazy danych ŚWIAD na poziomie: 1647 PLN.

Tabela 19. Oszacowanie kosztów badań genetycznych.

Rodzaj testu (analiza)	Koszt [PLN]	Źródło
CGP NGS (analiza podstawowa)	8 000	KŚOZ
Mały panel NGS dla NSCLC (analiza wrażliwości)	1 900	https://warsawgenomics.pl/panel-grupa/nowotwory
Badanie genetyczne: podstawowe, zaawansowane, złożone (analiza podstawowa)	1 674	Dane ŚWIAD (szczegółowe obliczenia Tabela 20)

Tabela 20. Oszacowanie aktualnego średniego kosztu badania genetycznego zrealizowanego w 2022 r.

Rodzaj badania genetycznego	Koszt średni [PLN]	Liczba wykonanych badań ¹
Badanie podstawowe	668	478
Badanie zaawansowane	2 480	1053
Badanie złożone	1 328	1064
Średnia ważona liczbą badań	1 674	

Odniesienia: 1) liczba wykonanych badań genetycznych zrealizowanych w 2022 r. w ramach produktów kontraktowych dla chorób płuc, ginekologii onkologicznej oraz położnictwa i ginekologii.

7.2.2.4 Wyniki

Przygotowano dwa warianty oszacowań:

- Analiza podstawowa: założono, że diagnostyka genetyczna CGP NGS dostępna będzie dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca oraz rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, tj. pacjentów, którzy potencjalnie mogliby być kwalifikowani do leczenia w ramach programów lekowych
- Analiza wrażliwości: założono, że diagnostyka genetyczna będzie dostępna wyłącznie dla pacjentów z zaawansowanym NSCLC (zgodnie z wytycznymi klinicznymi) i wyłącznie w zakresie mutacji charakterystycznych dla NSCLC – tak zwany mały panel NGS (na wzór rozwiązań międzynarodowych, m.in. Australii)

W analizie podstawowej koszty inkrementalne wyniosły od 64 492 509 zł (dane dla pierwszego roku) do 70 800 831 zł (dla drugiego roku). W analizie wrażliwości koszty inkrementalne wyniosły od 3 870 298 zł do 4 256 369 zł.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej: diagnostyka molekularna z zastosowaniem CGP NGS w populacji pacjentów z rakiem płuca (NSCLC), rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

Parametr	Koszty - scenariusz prawdopodobny [zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz obecny		
Rak płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej	17 432 805	19 084 503
Rak płuca	12 354 748	13 587 161
Scenariusz nowy		
Rak płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej	81 925 314	89 885 334
Rak płuca	68 315 985	75 130 655
Wyniki inkrementalne		
Rak płuca, jajnika, jajowodu i otrzewnej	64 492 509	70 800 831
Rak płuca	55 961 237	61 543 493

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości: diagnostyka molekularna z zastosowaniem małego panelu NGS w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (NSCLC).

Parametr	Koszty - scenariusz prawdopodobny [zł]	
	I rok	II rok
Scenariusz obecny		
Zaawansowany rak płuca	12 354 748	13 587 161
Scenariusz nowy		
Zaawansowany rak płuca	16 225 046	17 843 530
Wyniki inkrementalne		
Zaawansowany rak płuca	3 870 298	4 256 369

7.2.2.5 Ograniczenia

Ograniczenia niniejszej analizy wynikają głównie z nieprecyzyjnych danych zawartych w KŚOZ oraz ograniczeń sprawozdawczości i specyficzności aktualnie dostępnych świadczeń z zakresu diagnostyki genetycznej. Ograniczenia obejmują m.in. dokładność oszacowania liczebności populacji docelowej, kosztów badań genetycznych oraz krotności wykonywanych badań (np. badanie z biopsji tkankowej + płynnej, itp.).

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

8. Proponowane w KŚOZ warunki realizacji świadczenia

Należy zauważyć, iż wskazane w KŚOZ warunki realizacji w części dotyczącej „wymagań formalnych” „personelu”, „wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną” odwołują się bezpośrednio do „Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 sierpnia 2016 r. w sprawie szczegółowych kryteriów wyboru ofert w postępowaniu w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (z późn. zm.)”, natomiast w części dotyczącej zakresu świadczenia i organizacji jego udzielania odnoszą się odpowiednio do 15 dziedzin medycyny mających zastosowanie w ochronie zdrowia (zakres świadczenia) i 20 kodów resortowych charakteryzujących specjalność komórki organizacyjnej zakładu leczniczego (oddziały szpitalne).

Komentarz AOTMiT

Wskazane w KŚOZ warunki realizacji wnioskowanego badania /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.

W związku z nieprawidłowościami w zakresie proponowanych warunków realizacji, zdecydowano się wyłącznie na przedstawienie załączonej propozycji, uzupełnionej o wskazane dane źródłowe.

Warunki udzielania świadczenia

- 1) Ambulatoryjna opieka specjalistyczna:
 - a) Personel:
 - lekarze specjaliści w dziedzinie genetyki klinicznej, do 25% czasu pracy mogą stanowić lekarze odbywający szkolenie specjalizacyjne.
 - b) Sprzęt i aparatura medyczna:
 - dostęp do baz dysmorfologicznych – London Dysmorphology Database lub Possum.^{1,2}
 - c) Zapewnienie badań i zabiegów:
 - pracownie genetycznych badań laboratoryjnych: cytogenetycznych, molekularnych i cytogenetyki molekularnej w lokalizacji lub dostęp do tych badań,
 - realizacja umowy w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie,
- 2) Leczenie szpitalne:
 - a) Personel:
 - specjaliści w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej, specjaliści w dziedzinie genetyki klinicznej.
 - b) Sprzęt i aparatura:
 - sprzęt do badań z zakresu cytogenetyki klasycznej, z komputerowym systemem do analizy chromosomów: inkubator lub inkubator z przepływem CO₂, mikroskop optyczny z komputerowym systemem do analizy chromosomów, komplet pipet automatycznych, łaźnia wodna, płyta grzejna lub hybrydyzator, komora laminarna, wyciąg chemiczny, lodówka, zamrażarka, lampa UV - w miejscu udzielania świadczeń lub
 - Sprzęt do badań z zakresu cytogenetyki molekularnej: mikroskop fluorescencyjny, inkubator lub hybrydyzator, wyciąg chemiczny, łaźnia wodna lub termoblok, komplet pipet automatycznych, płyta grzejna, lodówka, zamrażarka w miejscu udzielania świadczeń lub
 - Sprzęt do badań z zakresu genetyki molekularnej: termocykler, aparat do elektroforezy oraz system do analizy obrazów lub analizator kwasów nukleinowych, komora laminarna, spektrofotometr, komplet pipet automatycznych, łaźnia wodna lub termoblok, wortex, lodówka, zamrażarka, lampa UV w miejscu udzielania świadczeń.
 - c) Zapewnienie badań i zabiegów:
 - Realizacja w ciągu 12 ostatnich miesięcy poprzedzających o 2 miesiące miesiąc, w którym ogłoszono postępowanie, co najmniej:
 - o 300 badań cytogenetycznych lub 300 badań molekularnych lub
 - o cytogenetycznych badań molekularnych (analiza FISH – hybrydyzacja in situ z wykorzystaniem fluorescencji – do chromosomów metafazowych i prometafazowych oraz

¹ London Dysmorphology Database (LDM) to kompleksowe źródło informacji i zdjęć o zespołach, genach i fenotypach klinicznych; użytkownicy mogą wyszukiwać syndromy, geny i fenotypy, aby tworzyć recenzowane przez ekspertów treści wspierające oceny kliniczne, edukację i badania [London Medical Databases \(LMD\) - Face2Gene](#) (dostęp 7 września 2023 r.)

² Baza danych POSSUM zawiera informacje o wadach rozwojowych, nieprawidłowościach chromosomalnych, dysplazji szkieletowych, zaburzeniach metabolicznych, powiązana z obrazami, np. zdjęciami rentgenowskimi [Home - POSSUMweb](#) (dostęp 7 września 2023 r.)

- do jąder interfazowych z sondami molekularnymi centromerowymi, malującymi, specyficznymi, telomerowymi, Multicolor–FISH) – co najmniej 100 badań lub
 - o badań metodami cytogenetyki klasycznej – co najmniej 300 badań lub
 - o badań metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) – co najmniej 100 badań lub
 - realizacja wszystkich rodzajów badań genetycznych w ramach kompleksowej diagnostyki genetycznej chorób nienowotworowych; kompleksowej diagnostyki genetycznej nowotworów nabytych; kompleksowej diagnostyki genetycznej nowotworów dziedzicznych.
- d) Poradnie/oddziały/pracownie:
- zapewnienie udokumentowanej współpracy z poradnią genetyczną realizującą umowę w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, w zakresie: świadczenia w zakresie genetyki przed i po wykonaniu świadczeniobiorcom genetycznego badania laboratoryjnego (testów genetycznych) w przypadku chorób nienowotworowych i nowotworów dziedzicznych,
 - realizacja umowy w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna w zakresie genetyki – w lokalizacji.
- e) Czas pracy laboratorium: 3-4 dni w tygodniu.
- f) Zewnętrzna ocena – systemy zarządzania:
- akredytacja według normy PN–EN ISO lub IEC 17025 lub 15189,
 - certyfikat Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka w zakresie jakości laboratoriów.
- g) Pozostałe warunki:
- medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane w rejestrze, prowadzące szkolenie specjalizacyjne dla diagnostów laboratoryjnych w laboratoryjnej genetyce medycznej, na podstawie porozumienia zawartego z jednostką szkolącą, o której mowa w art. 30 b ust. 1 ustawy z dnia 27 lipca 2001 r. o diagnostyce laboratoryjnej (Dz.U. 2014 r. poz. 1384, ze zm.), wpisaną na listę jednostek akredytowanych do prowadzenia szkolenia specjalizacyjnego
- 3) Zakres i organizacja udzielania świadczeń

Tabela 23. Zakres i organizacja udzielania świadczeń

Zakres świadczenia	Organizacja udzielania świadczeń-kody resortowe
Chirurgia dziecięca	4520 Oddział chirurgii klatki piersiowej
Chirurgia klatki piersiowej; chirurgia klatki piersiowej dla dzieci	4500 Oddział chirurgiczny ogólny
Chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dla dzieci	4540 Oddział chirurgii onkologicznej
Choroby płuc / choroby płuc dla dzieci	4270 Oddział gruźlicy i chorób płuc
Gastroenterologia / gastroenterologia dla dzieci	4272 Oddział chorób płuc
Onkologia kliniczna	4050 Oddział gastroenterologiczny
Ginekologia onkologiczna	4240 Oddział onkologiczny
Hematologia	4242 Oddział onkologii klinicznej/chemioterapii
Neurochirurgia / neurochirurgia dla dzieci	4080 Oddział immunologii klinicznej
Onkologia i hematologia dziecięca	4460 Oddział ginekologii onkologicznej;
Otorynolaryngologia / otorynolaryngologia dla dzieci	4070 Oddział hematologiczny
Urologia, urologia dla dzieci	4072 Oddział nowotworów krwi
Endokrynologia / endokrynologia dla dzieci	4249 Oddział onkologii i hematologii dziecięcej
Położnictwo i ginekologia / poł. i gin. - drugi p. ref. / poł. i gin. - trzeci p. ref	4610 Oddział otorynolaryngologiczny
Neonatologia / neonatologia - drugi p.ref. / neonatologia - trzeci p. ref	4640 Oddział urologiczny
	4401 Oddział pediatryczny
	HC.1.1. Leczenie stacjonarne;
	HC.1.2. Leczenie stacjonarne "jednego dnia"
	4670 Oddział leczenia jednego dnia;
	4910 Blok operacyjny
	4244 Oddział radioterapii

- 4) Opinia Konsultanta Krajowego w zakresie warunków udzielania proponowanego świadczenia
- a) CGP powinno być prowadzone w certyfikowanych laboratoriach. Certyfikacja laboratoriów genetycznych, zwłaszcza wykonujących diagnostykę genetyczną opartą o NGS, jest zaplanowana w NSO na rok 2023. Obecnie, w związku z brakiem ustawy o testach genetycznych, nie ma podstawy legislacyjnej dla certyfikacji laboratoriów genetycznych. Nie może to jednak być przeszkodą we wprowadzeniu CGP. PTGC przeprowadzi jeszcze w 2023 roku certyfikację laboratoriów genetycznych, w tym pracujących metodą NGS. Do czasu wprowadzenia CGP mogą być także laboratoria NGS posiadające międzynarodowe certyfikaty;
- b) Przed wprowadzeniem CGP na listę badań gwarantowanych, należy poprawić logistykę przepływu materiału biologicznego z jednostek onkologicznych do laboratoriów onkogenetycznych dla lepszego wykorzystania już istniejących badań genetycznych (m.in. udostępnienie możliwości zlecenia diagnostyki genetycznej zmian somatycznych także w ramach AOS).

Kryteria jakościowe świadczenia

Szczegółowo zdefiniowano kryteria/wskaźniki jakości proponowanego typu oznaczeń genetycznych.

- 5) Duży zakres pokrycia genów zaprojektowany w celu dostosowania oznaczeń do najnowszych zaleceń klinicznych, wymagań co do podjęcia decyzji terapeutycznej nt. stosowania innowacyjnych leków czy też założeń trwających badań klinicznych.
 - a) CE-IVD (np. dla TMB, MSI) lub RUO (dla nowych biomarkerów np. HRD).
 - b) Stosowanie testów RUO powinno być zgodne z wymaganiami art. 5 (5) IVDR.
 - c) Wykrywanie wariantów DNA i RNA oraz sygnatur biomarkerów, takich jak TMB, MSI i HRD, dla wielu typów guzów litych.
 - d) Konsolidacja wielu indywidualnych biomarkerów w jeden raport z badania typu Comprehensive Genomic Profiling.
 - e) Zwiększenie prawdopodobieństwa zidentyfikowania zmiany, która może być przedmiotem zainteresowania w kontekście nowego celu terapeutycznego.
 - f) Umożliwienie efektywnego wykorzystania tkanek biopsyjnych oraz zebrania z minimalnej objętości materiału utrwalonego znacznej ilości danych molekularnych.
 - g) Możliwość prowadzenia zaawansowanych analiz molekularnych w lokalnych Laboratoriach Diagnostyki Molekularnej w danym ośrodku klinicznym:
 - w laboratoriach, które wdrożyły oznaczenia typu CGP, wykwalifikowani pracownicy służby zdrowia poprzez aktywny udział w radach ds. nowotworów (tzw. Tumour Boards) wykazują większe zaangażowanie w proces prowadzenia ścieżki diagnostyczno-terapeutycznej pacjentów,
 - laboratoria wdrażające testowanie CGP w wysokospecjalistycznych ośrodkach onkologicznych mają zazwyczaj co najmniej kilkuletnie doświadczenie w dziedzinie zaawansowanych badań molekularnych. Jakość ich funkcjonowania może być dodatkowo zabezpieczona i potwierdzona poprzez uzyskanie akredytacji laboratoryjnej (tj. normy ISO 15189), co zapewnia pacjentom bezpieczne i wysokiej jakości standardowe badania. Wymagania dotyczące badań CGP są zgodne ze zharmonizowanymi normami ustanowionymi przez Komisję Europejską, co pozwala na wykazanie zgodności,
 - w szpitalach akademickich internalizacja badań CGP przekłada się na wzrost wiedzy molekularnej oraz wykorzystanie najnowocześniejszych technologii genomowych w nauczaniu oraz projektach naukowych,
 - procedury oznaczeń typu CGP możliwe są do sprawnego wdrożenia w Zakładach/Laboratoriach Diagnostyki Molekularnej danych ośrodków klinicznych,
 - testy molekularne wykonywane w miejscowym laboratorium skracają czas ich realizacji,
 - testy molekularne prowadzone w lokalnym laboratorium pozwalają na uniknięcie ryzyka utraty próbek (np. zaginięcie próbki w trakcie transportu do zamiejscowego laboratorium diagnostyki molekularnej),
 - czas dostarczenia wyniku do 21 dni.
- 6) Zachowanie danych genomowych wewnątrz instytucji tworzy wewnętrzną bazę danych do przyszłych wytycznych, jak również potencjalne narzędzie badawcze dla instytucji.
- 7) Biorąc pod uwagę fakt, że poufność danych osobowych pacjenta odgrywa istotną rolę, zachowanie danych na temat profilu genetycznego pacjenta w zasobach danej instytucji leczniczej ma ogromne znaczenie.

Kryteria testów genetycznych objętych świadczeniem

- 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 anti-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 anti-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.

9. Bibliografia

Tabela 24. Bibliografia

Badania pierwotne włączone do przeglądu	
Lin 2019	Lin, Chen, Xun Shi, Shao Yang, Jun Zhao, Qiong He, Ying Jin, i Xinmin Yu. „Comparison of ALK Detection by FISH, IHC and NGS to Predict Benefit from Crizotinib in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer”. Lung Cancer 131 (maj 2019): 62–68. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.018 .
Przegląd Analiz Ekonomicznych	
MSAC 2022	Medical Services Advisory Committee (MSAC). Public Summary Document. Application No. 1721 Small gene panel testing for NSCL. 24-25 November 2022
Rekomendacje refundacyjne	
DHAC 2023	Department of Health and Aged Care, Genomic profiling offers hope for 23,000 cancer patients, 2023, Źródło: https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-emma-mcbride-mp/media/genomic-profiling-offers-hope-for-23000-cancer-patients [Data dostępu: 14.09.2023 r.]
Hedblom 2022	Hedblom A. H., Cancer patient management: Current use of next-generation sequencing in the EU TOP4, 2022.
Kanai 2022	Kanai M., Current Clinical Practice of Precision Medicine Using Comprehensive Genomic Profiling Tests in Biliary Tract Cancer in Japan, 2022.
MSAC 2020	Medical Services Advisory Committee, Comprehensive genomic profiling of non-small cell lung cancer tumour tissue specimens using next generation sequencing assays. 2020, Źródło: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1634-public [Data dostępu: 14.09.2023 r.]
MSAC 2022	Medical Services Advisory Committee, Small gene panel testing for NSCLC, 2022.
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2020	American Society of Clinical Oncology, Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline, 2020
ESMO 2023	European Society for Medical Oncology, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023, Źródło: https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(23)00797-4/fulltext , [Data dostępu: 14.09.2023]
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. 2019, Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046081/ , [Data dostępu: 14.09.2023]
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, 2023, Źródło: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf , [Data dostępu: 14.09.2023 r.]
SITC 2023	Society for Immunotherapy of Cancer, Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer, 2023, Źródło: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295818/ , [Data
Inne	
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0, AOTMiT
Basta 2015	Basta P. et al. Leczenie chirurgiczne raka jajnika z zachowaniem płodności, Ginekol Pol. 2015, 86, 759-764, DOI:10.17772/gp/59560
CADTH 2022	Basharat, Sinwan, i Kelly Farah. „An Overview of Comprehensive Genomic Profiling Technologies to Inform Cancer Care”. Canadian Journal of Health Technologies 2, nr 8 (10 sierpień 2022). https://doi.org/10.51731/cjht.2022.414 .
Diagnostyka molekularna 2023	Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów. Raport. Źródło: Diagnostyka-Molekularna-w-leczeniu-nowotworow-raport.pdf (b-cdn.net) [Data dostępu: 7.09.2023]
IARC 2021	International Agency for Research on Cancer, Globocan 2020. Raport.
KRN rak otrzewnej 2020	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Źródło: https://onkologia.org.pl/pl/raporty [Data dostępu: 12.09.2023 r.]
MP rak płuc 2021	Medycyna praktyczna. Rak płuca. Źródło: https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436,rak-pluca , [Data dostępu: 12.09.2023 r.]
NIO, LRN 2022	Narodowy Instytut Onkologii, Krajowy Rejestr Nowotworów, Wojciechowska U. et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku, 2022, ISSN 0867-8251, Źródło: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf , [Data dostępu: 11.09.2023]
Omico 2023	Omico, The Precision Oncology Screening Platform Enabling Clinical Trials (ProSPeCT), Źródło: https://www.omico.com.au/prospect/ , [Data dostępu: 14.09.2023 r.]
Onkologia 2021	Epidemiologia. Źródło: https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-epidemiologia , 2021 [Data dostępu: 11.09.2023 r.]

<i>Onkologia 2022</i>	Nowotwory złośliwe w Polsce, Źródło: https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/nowotwory-zlosliwe-w-polsce;2022 [Data dostępu: 11.09.2023 r.]
<i>PTOK 2023</i>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Informacje ogólne. Źródło: https://ptok.pl/wazne-informacje-informacje-ogolne [Data dostępu: 11.09.2023 r.]
<i>Tysarowski 2023</i>	Tysarowski A., Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Nowotwory, Diagnostyka molekularna nowotworów – podejście praktyczne, 2023, ISSN: 2543–5248

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania

10.1.1. MEDLINE przez PubMed

Tabela 25. Strategia wyszukiwania MEDLINE

ID	Kwerenda	Wyniki
#45	#43 or #42 or #41 or #39 Filters: Guideline, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2022/3/15 - 3000/12/12	162
#44	#43 or #42 or #41 or #39	153 666
#43	#33 and #35	2 761
#42	(#23 or #24) and #18	3 543
#41	((next generation[Title/Abstract] AND sequencing[Title/Abstract])) AND ((Multi-cancer*[Title/Abstract] OR multi-gene*[Title/Abstract] OR multi-tumor*[Title/Abstract] OR multi-tumour*[Title/Abstract] OR pan-cancer*[Title/Abstract] OR pan-gene*[Title/Abstract] OR pan-genomic[Title/Abstract] OR pan-tumor*[Title/Abstract] OR pan-tumour*[Title/Abstract] OR simultaneous detection[Title/Abstract] OR multiple genes[Title/Abstract] OR multiple cancer*[Title/Abstract]) OR ((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR complex[Title/Abstract] OR CPG[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR molecular test*[Title/Abstract]))) AND ((((((Precision Medicine[MeSH Terms]) OR (P-health[Title/Abstract] OR Theranostic*[Title/Abstract])) OR (((Personalized[Title/Abstract] OR precision[Title/Abstract] OR predictive[Ti le/Abstract] AND (medicine[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]))) OR ((Companion diagnostic*[Title/Abstract] OR CDx[Title/Abstract])) OR ((Guide*[Title/Abstract] OR guiding[Title/Abstract] OR select*[Title/Abstract] OR targeted) AND (Treat[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract] OR immunotherapy*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract] OR Pharmaceutical*[Title/Abstract] OR medicines[Title/Abstract] OR medication*[Title/Abstract]))) OR ((confirmed[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]))) OR (Molecular Targeted Therapy[MeSH Terms])) OR (Pharmacogenomic*[Title/Abstract]))	3 058
#40	(next generation[Title/Abstract] AND sequencing[Title/Abstract])	61 425
#39	((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR broad[Ti le/Abstract] OR complex[Title/Abstract] AND (genomic[Title/Abstract] OR gene[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract] OR molecular[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Ti le/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract]))) OR ((Canexia[Title/Abstract] OR Guardant360*[Title/Abstract] OR FoundationOne*[Title/Abstract] OR F1CDx[Title/Abstract] OR (Oncomine*[Title/Abstract] AND (comprehensive[Title/Abstract] OR pan-cancer[Title/Abstract] AND Assay*[Title/Abstract])))	149 172
#38	(Canexia[Title/Abstract] OR Guardant360*[Title/Abstract] OR FoundationOne*[Title/Abstract] OR F1CDx[Title/Abstract] OR (Oncomine*[Ti le/Abstract] AND (comprehensive[Title/Abstract] OR pan-cancer[Title/Abstract] AND Assay*[Title/Abstract]))	474
#37	((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR broad[Title/Abstract] OR complex[Title/Abstract] AND (genomic[Title/Abstract] OR gene[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract] OR molecular[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract]))	148 901
#36	((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR broad[Title/Abstract] OR complex) AND (genomic[Title/Abstract] OR gene[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract] OR molecular[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract])) OR ((Molecular profiling[Ti le/Abstract] OR (Genomics-Guided[Ti le/Abstract] AND Treatment[Title/Abstract]))	183 437
#35	(Molecular profiling[Title/Abstract] OR (Genomics-Guided[Title/Abstract] AND Treatment[Title/Abstract]))	5 326
#34	((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR broad[Title/Abstract] OR complex) AND (genomic[Title/Abstract] OR gene[Title/Abstract] OR genome[Title/Abstract] OR molecular[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR test*[Title/Abstract]))	179 459
#33	(((((Precision Medicine[MeSH Terms]) OR (P-health[Title/Abstract] OR Theranostic*[Title/Abstract])) OR (((Personalized[Title/Abstract] OR precision[Title/Abstract] OR predictive[Title/Abstract] AND (medicine[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]))) OR ((Companion diagnostic*[Title/Abstract] OR CDx[Title/Abstract])) OR ((Guide*[Title/Abstract] OR guiding[Title/Abstract] OR select*[Title/Abstract] OR targeted) AND (Treat[Title/Abstract] OR treated[Ti le/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract] OR immunotherapy*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract] OR Pharmaceutical*[Title/Abstract] OR medicines[Title/Abstract] OR medication*[Title/Abstract]))) OR ((confirmed[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]))) OR (Molecular Targeted Therapy[MeSH Terms])) OR (Pharmacogenomic*[Title/Abstract]))	2 184 730
#32	Pharmacogenomic*[Title/Abstract]	9 563
#31	Molecular Targeted Therapy[MeSH Terms]	34 829
#30	(confirmed[Title/Abstract] AND (cancer[Ti le/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]))	181 133
#29	(Guide*[Title/Abstract] OR guiding[Title/Abstract] OR select*[Title/Abstract] OR targeted) AND (Treat[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR herapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic*[Title/Abstract] OR immunotherapy*[Title/Abstract] OR chemotherap*[Title/Abstract] OR Pharmaceutical*[Ti le/Abstract] OR medicines[Title/Abstract] OR medication*[Title/Abstract])	1 978 312
#28	(Companion diagnostic*[Title/Abstract] OR CDx[Ti le/Abstract])	2 791
#27	((Personalized[Title/Abstract] OR precision[Title/Abstract] OR predictive[Title/Abstract] AND (medicine[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract]))	60 598
#26	P-health[Title/Abstract] OR Theranostic*[Title/Abstract]	12 465

ID	Kwerenda	Wyniki
#25	Precision Medicine[MeSH Terms]	29 767
#24	(Canexia[Title/Abstract] OR Guardant360*[Title/Abstract] OR FoundationOne*[Title/Abstract] OR F1CDx[Title/Abstract] OR OmniSeq*[Title/Abstract] OR (Oncomine*[Title/Abstract] AND (comprehensive[Title/Abstract] OR pan-cancer[Title/Abstract]) AND Assay*))	479
#23	(Multi-cancer*[Title/Abstract] OR multi-gene*[Title/Abstract] OR multi-tumor*[Title/Abstract] OR multi-tumour*[Title/Abstract] OR pan-cancer*[Title/Abstract] OR pan-gene*[Title/Abstract] OR pan-genomic[Title/Abstract] OR pan-tumor*[Title/Abstract] OR pan-tumour*[Title/Abstract] OR simultaneous detection[Title/Abstract] OR multiple genes[Title/Abstract] OR multiple cancer*[Title/Abstract] OR ((comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR complex[Title/Abstract] OR CPG[Title/Abstract] OR CPG[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR molecular test*[Title/Abstract]))	232 881
#22	(comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR complex[Title/Abstract] OR CPG[Title/Abstract] AND (profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR molecular test*[Title/Abstract])	200 538
#21	profiling[Title/Abstract] OR sequencing[Title/Abstract] OR panel[Title/Abstract] OR panels[Title/Abstract] OR assay*[Title/Abstract] OR molecular test*[Title/Abstract]	1 941 117
#20	comprehensive[Title/Abstract] OR universal[Title/Abstract] OR integrative[Title/Abstract] OR complex[Title/Abstract] OR CPG[Title/Abstract]	2 083 334
#19	Multi-cancer*[Title/Abstract] OR multi-gene*[Title/Abstract] OR multi-tumor*[Title/Abstract] OR multi-tumour*[Title/Abstract] OR pan-cancer*[Title/Abstract] OR pan-gene*[Title/Abstract] OR pan-genomic[Title/Abstract] OR pan-tumor*[Title/Abstract] OR pan-tumour*[Title/Abstract] OR simultaneous detection[Title/Abstract] OR multiple genes[Title/Abstract] OR multiple cancer*[Title/Abstract]	34 274
#18	(((((Liquid Biopsy[MeSH Terms] OR (Liquid Biopsy[Title/Abstract]) OR ((liquid[Title/Abstract] OR blood[Title/Abstract] OR plasma[Title/Abstract] OR fluid[Title/Abstract] AND (biops*[Title/Abstract]))) OR (Liquid-based[Title/Abstract] OR plasma-based[Title/Abstract]) OR (Circulating Tumor DNA[MeSH Terms]) OR ((circulating[Title/Abstract] OR cell free[Title/Abstract] OR cellfree[Title/Abstract] AND (DNA[Title/Abstract] AND (DNA[Title/Abstract] OR (ct-DNA[Title/Abstract] OR ctDNA[Title/Abstract] OR cf-DNA[Title/Abstract] OR cdDNA[Title/Abstract] OR ((circulating[Title/Abstract] OR cell free[Title/Abstract] OR cellfree[Title/Abstract]) AND (RNA[Title/Abstract] OR (ct-RNA[Title/Abstract] OR ctRNA[Title/Abstract] OR cf-RNA[Title/Abstract] OR cdRNA[Title/Abstract]) OR ((Plasma[Title/Abstract] AND (genotyping[Title/Abstract]))	117 804
#17	(Plasma[Title/Abstract] AND (genotyping[Title/Abstract])	3 264
#16	genotyping[Title/Abstract]	70 801
#15	Plasma[Title/Abstract]	997 879
#14	ct-RNA[Title/Abstract] OR ctRNA[Title/Abstract] OR cf-RNA[Title/Abstract] OR cdRNA[Title/Abstract]	78
#13	(circulating[Title/Abstract] OR cell free[Title/Abstract] OR cellfree[Title/Abstract] AND (RNA[Title/Abstract])	14 564
#12	RNA[Title/Abstract]	639 012
#11	ct-DNA[Title/Abstract] OR ctDNA[Title/Abstract] OR cf-DNA[Title/Abstract] OR cdDNA[Title/Abstract]	6 437
#10	(circulating[Title/Abstract] OR cell free[Title/Abstract] OR cellfree[Title/Abstract] AND (DNA[Title/Abstract])	26 808
#9	DNA[Title/Abstract]	1 177 058
#8	circulating[Title/Abstract] OR cell free[Title/Abstract] OR cellfree[Title/Abstract]	280 804
#7	Circulating Tumor DNA[MeSH Terms]	2 568
#6	Liquid-based[Title/Abstract] OR plasma-based[Title/Abstract]	6 077
#5	(liquid[Title/Abstract] OR blood[Title/Abstract] OR plasma[Title/Abstract] OR fluid[Title/Abstract] AND (biops*[Title/Abstract])	72 726
#4	biops*[Title/Abstract]	469 619
#3	liquid[Title/Abstract] OR blood[Title/Abstract] OR plasma[Title/Abstract] OR fluid[Title/Abstract]	3 705 768
#2	Liquid Biopsy[Title/Abstract]	7 522
#1	Liquid Biopsy[MeSH Terms]	3 165

10.1.2. Embase przez OVID

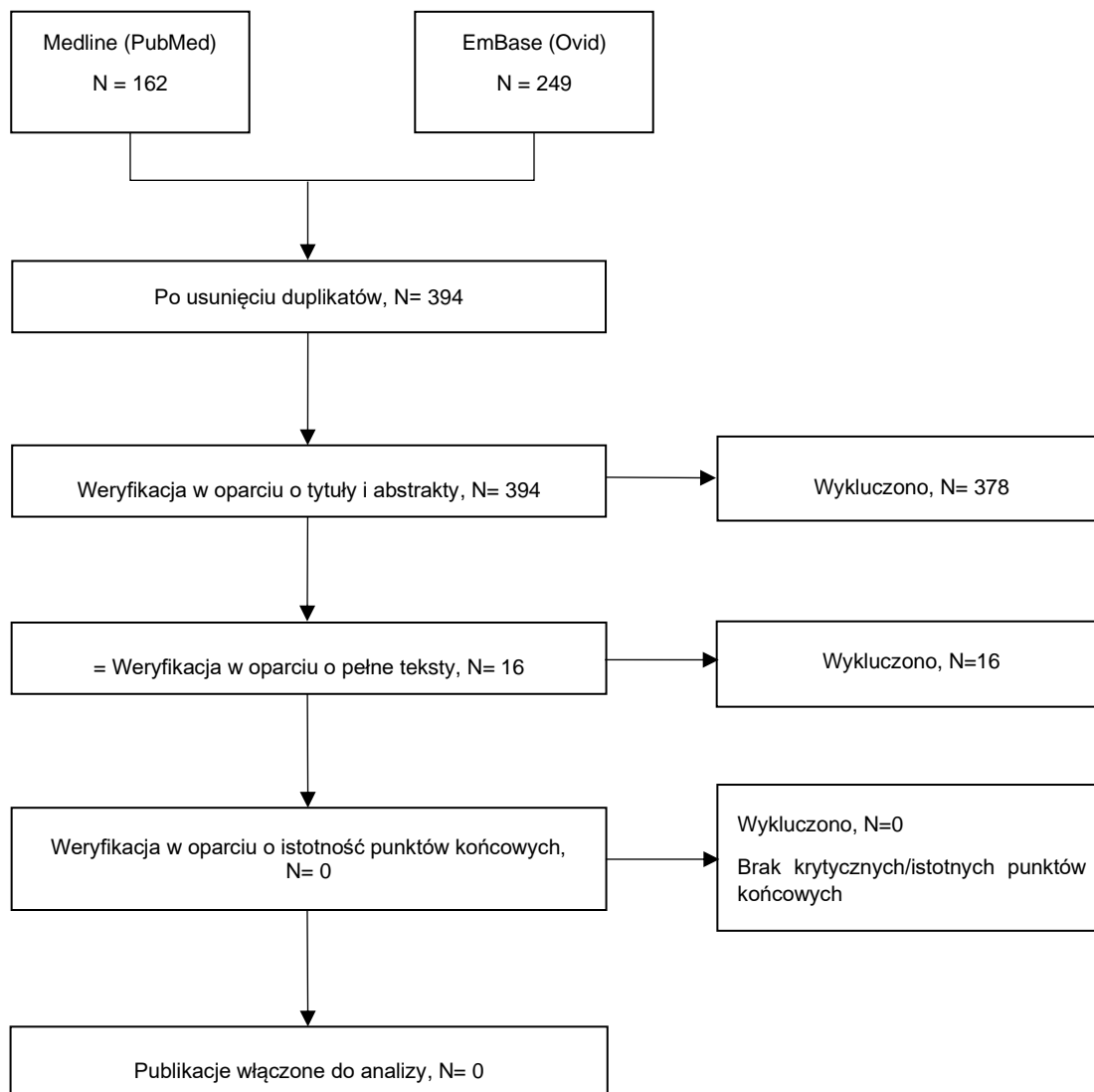
Tabela 26. Strategia wyszukiwania EMBASE

ID	Kwerenda	Wyniki
1	Liquid Biopsy/	10 883
2	((liquid or blood or plasma or fluid) adj5 biops*).ti,ab,kf.	27 343
3	(Liquid-based or plasma-based). i,ab,kf.	8 168
4	Circulating Tumor DNA/	9 167
5	((circulating or cell free or cellfree) adj3 DNA) or ct-DNA or ctDNA or cf-DNA or cdDNA).ti,ab,kf.	28 747
6	((circulating or cell free or cellfree) adj3 RNA) or ct-RNA or ctRNA or cf-RNA or cdRNA).ti,ab,kf.	1 742
7	(Plasma adj3 genotyping).ti,ab,kf.	494
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	61 843
9	(Multi-cancer* or multi-gene* or multi-tumor* or multi-tumour* or pan-cancer* or pan-gene* or pan-genomic or pan-tumor* or pan-tumour* or simultaneous detection or multiple genes or multiple cancer*).ti,ab,kf.	42 903
10	((comprehensive or universal or integrative or complex or CPG) adj3 (profiling or sequencing or panel or panels or assay* or molecular test*).ti,ab,kf.	17 542
11	9 or 10	60 023
12	(Canexia or Guardant360* or FoundationOne* or F1CDx or OmniSeq* or (Oncomine* adj5 (comprehensive or pan-cancer) adj5 Assay*).ti,ab,kf,dv,dm.	2 496
13	11 or 12	61 692

ID	Kwerenda	Wyniki
14	Precision Medicine/	50 147
15	(P-health or Theranostic*).ti,ab,kf.	14 566
16	((Personalized or precision or predictive) adj2 (medicine or oncology)). i,ab,kf.	55 477
17	(Companion diagnostic* or CDx).ti,ab,kf.	5 571
18	((Guide* or guiding or select* or targeted) adj2 (Treat or treated or treatment* or treating or therapy or therapies or therapeutic* or immunotherapy* or chemotherapy* or Pharmaceutical* or medicines or medication*).ti,ab,kf.	312 314
19	(confirmed adj (cancer or tumor* or tumour*)).ti,ab,kf.	1 275
20	Molecular Targeted Therapy/	49 672
21	Pharmacogenomic*.ti,ab,kf.	14 258
22	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	424 893
23	(Molecular profiling or (Genomics-Guided adj2 Treatment)).ti,kf.	3 110
24	((comprehensive or universal or integrative or broad or complex) adj2 (genomic or gene or genome or molecular) adj2 (profiling or sequencing or panel or panels or assay* or test*)).ti,ab,kf.	4 219
25	23 or 24	7 083
26	22 and 25	2 624
27	((comprehensive or universal or integrative or broad or complex) adj2 (genomic or gene or genome or molecular) adj2 (profiling or sequencing or panel or panels or assay* or test*)).ti,ab,kf.	4 219
28	(Canexia or Guardant360* or FoundationOne* or F1CDx or (Oncomine* adj5 (comprehensive or pan-cancer) adj5 Assay*)).ti,ab,kf.	2 222
29	27 or 28	6 003
30	(next generation adj3 sequencing).ti,ab,kf.	93 096
31	8 and 13	2 296
32	11 and 23 and 30	101
33	27 or 31 or 32	6 112
34	27 or 30 or 31 or 32	97 388
35	limit 34 to randomized controlled trial	940
36	limit 34 to "systematic review"	650
37	35 or 36	1 589
38	limit 37 to embase	689
39	limit 38 to yr="2022 -Current"	249

10.1.3. Selekcja badań PRISMA

Rycina 6. Diagram selekcji badań PRISMA



10.2. Opis metodyki i ekstrakcja danych z badań

Tabele ekstrakcji zawierają opis metodyki, wraz z ograniczeniami oraz wyniki trzech odnalezionych badań klinicznych.

Poniżej tabeli ekstrakcji umieszczono zestawienie zbiorcze dla najważniejszych zidentyfikowanych punktów końcowych, wraz ze szczegółowym objaśnieniem oceny poziomu jakości dowodów, a także metaanalizę punktów końcowych (gdy była możliwość wykonania).

Tabela 27. Opis metodyki i wyników badań komparatywnych

Metodyka	Populacja	Interwencja (wskazano wybrane technologie)		
Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer.				
Charakterystyka badania				
Lin 2019 Jednośrodkowe badanie retrospektywne	N= 55 Pacjenci ALK pozytywni Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z potwierdzeniem patomorfologicznym NSCLC z co najmniej jedną mierzalną zmianą, ALK potwierdzone za pomocą jednej z trzech metod: NGS, FISH, immunohistochemia U wszystkich pacjentów ocena ALK została wykonana przed leczeniem ALK-TKI	Diagnostyka: FISH: Vysis ALK Break Apart FISH kit (Abbott Molecular, Abbott Park, IL). IHC: VENTANA ALK(Clone D5F3)CDx Kit NGS: xGen lockdown probes, dostosowany do platformy Illumina – panel zaprojektowany pod kątem oceny 416 genów specyficznych dla nowotworów. Autorzy deklarują wykonanie wszystkich badań i etapów zgodnie z instrukcjami dostarczonymi przez producentów wykorzystanych wyrobów. Łącznie 45 pacjentów zostało zdiagnozowanych z wykorzystaniem wszystkich 3 metod diagnostycznych. 10 pacjentów zostało zdiagnozowanych wyłącznie IHC oraz NGS. Leczenie: ALK-TKI: Crizotinib lub Alectinib lub brak.		
Wiek, lata, mediana (zakres)		54 (27-73)		
Płeć żeńska, n (%)		27 (49%)		
Diagnostyka, n (%)	FISH + NGS + IHC	45 (82%)		
	IHC + NGS	10 (18%)		
Leczenie ALK-TKI, n (%)	Crizotinib	40 (73%)		
	Alectinib	6 (11%)		
	Brak	9 (16%)		
Ograniczenia badania				
Wysokie ryzyko błędu systematycznego wg. ROBINS-I.				
Skuteczność i bezpieczeństwo				
Punkt końcowy	NGS	IHC	FISH	Analiza statystyczna
Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie ALK pozytywnej (mPFS) (miesiące)	11,1	10,3	8,8	n.s.
Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie ALK negatywnej (mPFS) (miesiące)	4,6	11,7	14,8	-
Mediana przeżycia wolnego od choroby: A: ALK pozytywna B: ALK negatywna Tri-pos: grupa łączona dla 3 metod z wynikiem pozytywnym				
Wskaźnik kontroli choroby w grupie ALK pozytywnej (DCR) (%)	97,2%	94,7%	94,1%	-
Wskaźnik kontroli choroby w grupie ALK negatywnej (DCR) (%)	50%	100%	100%	-
Całkowity odsetek odpowiedzi w grupie ALK pozytywnej (ORR) (%)	75%	68,4%	70,6%	-
Całkowity odsetek odpowiedzi w grupie ALK negatywnej (ORR) (%)	25%	100%	75%	-

10.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w jednym włączonym do analizy przeglądzie systematycznym literatury oceniono przy pomocy narzędzia ROBINS-I. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Ocena włączonych badań przy pomocy narzędzia ROBINS-I

Badanie	Czynniki zakłócające	Selekcja badanych	Klasyfikacja interwencji	Odchylenia od interwencji	Brakujące dane	Metody pomiaru wyniku	Selekcja raportowanych wyników
Lin 2019	Poważne	Umiarkowane	Niskie	Poważne	Umiarkowane	Poważne	Poważne

10.4. Wytuczne praktyki klinicznej

Tabela 29. Wytuczne kliniczne.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytuczne kliniczne
Rak niedrobnokomórkowy płuca	
<p>NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network, USA</p> <p>Wytuczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji o zewnętrznych źródłach finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku podtypów histologicznych: gruczolakorak, wielkokomórkowy rak płuca oraz NSCLC nieokreślony, zalecana jest diagnostyka molekularna (NGS) biomarkerów takich jak: eksony 18-21 EGFR (siła zaleceń: 1), ALK (kategoria 1 zaleceń, analiza oparta na RNA), KRAS, ROS1 (analiza oparta na RNA), BRAF, NTRK1/2/3, METex14 (wykrywanie splicingu alternatywnego polegającego na pomijaniu eksonów), RET, ERBB2 (HER2). Zalecane jest również wykonanie testów PD-L1 na drodze badania immunohistochemicznego [siła zaleceń: 1]. W przypadku raka płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego płuca, pozostają do rozważenia testy molekularne, obejmujące: mutację genu EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, METex14 (wykrywanie splicingu alternatywnego polegającego na pomijaniu eksonów), RET. Zalecane jest również wykonanie testów PD-L1 na drodze badania immunohistochemicznego [siła zaleceń: 1]. <p><i>Wszystkie powyższe testy molekularne należy wykonywać jako część szerszego profilowania molekularnego</i> <i>Kategoria 1: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3: Zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i></p>
<p>ESMO 2023 European Society of Medical Oncology, Europa</p> <p>Wytuczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie diagnostyki, leczenia oraz monitorowania niedrobnokomórkowego nowotworu płuca</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury i konsensus ekspercki. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o zewnętrznych źródłach finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostyka molekularna (w tym NGS) zalecana jest w przypadku pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym rakiem płuc oraz z płaskonabłonkowym rakiem płuc (w wybranych przypadkach: pacjenci poniżej 50 r.ż; pacjenci niepalący, rzadko palący (<15 paczkolet) oraz pacjenci, którzy rzucili palenie ponad 15 lat temu). Gdy istnieje możliwość, zalecana jest diagnostyka molekularna na podstawie multipleksów (NGS) zawierająca geny: EGFR (eksony 18-21), T790M (EGFR), ALK, ROS1, BRAF V600, NTRK, MET (ekson 14), KRAS G12C, HER2. W przypadku identyfikacji genów fuzyjnych (ALK, ROS1) należy wykonać sekwencjonowanie materiału RNA pacjenta. W każdym przypadku NSCLC w stadium IV (płaskonabłonkowego oraz niepłaskonabłonkowego) zalecane jest badanie immunohistochemiczne PD-L1. <p><i>Nie oceniono siły zaleceń.</i></p>
<p>SITC 2022 Society for Immunotherapy of Cancer, USA</p> <p>Wytuczne praktyki klinicznej dotyczące immunoterapii w leczeniu raka płuc oraz międzybłoniaka</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji o zewnętrznych źródłach finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> W miarę możliwości, kompleksowe sekwencjonowanie (NGS, badanie tkanki nowotworowej) zalecane jest dla wszystkich pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym NSCLC oraz dla wybranych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca (np. nigdy niepalących) [poziom rekomendacji: 2]; Gdy diagnostyka za pomocą NGS nie jest możliwa, tkanka nowotworowa powinna być przetestowana pod kątem mutacji: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET ex14, RET, NTRK oraz KRAS G12C (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC oraz wybranych pacjentów z płaskonabłonkowym NSCLC); Tkanka nowotworowa powinna być badana pod kątem molekularnego czynnika sprawczego onkogenów ("molecular driver oncogenes"; pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem NSCLC z jakąkolwiek historią palenia oraz pacjenci lekko palący / niepalący o innym podtypie histologicznym nowotworu) [poziom rekomendacji: 3]; Badanie ekspresji PD-L1 powinno być wykonywane u pacjentów, u których stwierdzono przerzuty (stadium IV choroby) o dowolnej histologii w celu określenia potencjalnych korzyści wynikających z wdrożenia terapii anty-PD1 lub anty-PD-L1 [poziom rekomendacji: 2]. <p><i>Zalecenia bez określonego poziomu rekomendacji oparte są o ustalenia konsensusu eksperckiego. Poziom dowodów:</i> <i>1 – Przegląd systematyczny lub metaanaliza.</i> <i>2 – Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z dramatycznym skutkiem.</i> <i>3 – Nierandomizowane, kontrolowane badanie kohortowe lub badanie kontrolne.</i> <i>4 – Seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kontrolowane historycznie.</i> <i>5 – Rozumowanie oparte na mechanizmach.</i></p>

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
Rak drobnokomórkowy płuca	
<p>NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network, USA</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia drobnokomórkowego raka płuca</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji o zewnętrznych źródłach finansowania</p>	<p>Po potwierdzeniu diagnozy (za pomocą biopsji lub badania cytologicznego) diagnostyka molekularna zalecana jest jedynie w przypadku niepalących (lub rzadko palących) pacjentów w zaawansowanym stadium raka płuca. Dodatkowa diagnostyka molekularna może być również rozważona w przypadku potrzeby uzupełnienia wyników badania patomorfologicznego [siła zaleceń: 2A].</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Kategoria 1: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3: Zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i></p>
Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej	
<p>NCCN 2023 National Comprehensive Cancer Network, USA</p> <p>Wytyczne NCCN 2023 dotyczące raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury i konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><u>Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się analizę molekularną guza zarówno na wstępnym etapie postępowania, jak i w przypadku nawrotu [Komentarz analityka: wytyczne nie wskazują preferowanej techniki diagnostycznej, jednakże we wstępie informują o dostępności technologii NGS]. Zalecany zakres diagnostyki na wstępnym etapie postępowania, obejmuje status BRCA1/2, LOH oraz status HR przy braku germinalnych mutacji BRCA [siła zaleceń: 2A]. Zaleca się, aby analiza molekularna guza w przypadku nawrotu obejmowała co najmniej badania pozwalające na wybranie terapii celowanych, które zapewnijają korzyści swoiste dla guza lub tumor-agnostyczne. Należą do nich (m.in.): BRCA1/2, status HR, MSI, MMR, TMB, BRAF i NTRK, o ile wcześniejsze badanie nie obejmowało tych markerów [siła zaleceń: 2A]. Po potwierdzeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w badaniu histopatologicznym pacjentów należy skierować na ocenę ryzyka genetycznego oraz badania mutacji germinalnych i somatycznych (jeśli nie zostały wcześniej przeprowadzone) [siła zaleceń: 2A]. Należy ustalić status mutacji BRCA1/2 u pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu z zastosowaniem związków platyny [siła zaleceń: 2A]. W przypadku braku mutacji BRCA1/2 korzyści związane z leczeniem PARPi można szacować na podstawie statusu HR [siła zaleceń: 2A]. Badania molekularne należy prowadzić w akredytowanej placówce z użyciem najnowszej dostępnej tkanki guza [siła zaleceń: 2A]. Badania molekularne guza są zalecane przed rozpoczęciem leczenia choroby przewlekłej/nawrotu, jeśli nie przeprowadzono ich wcześniej [siła zaleceń: 2A]. <p><i>Jakość dowodów:</i> <i>Kategoria 1: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B: Zalecenie powstałe w oparciu o dowody wysokiej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3: Zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania, czy dana interwencja jest właściwa</i></p>
<p>ESMO 2023 European Society for Medical Oncology, Europa</p> <p>Wytyczne ESMO 2023 dotyczące leczenia nabłonkowego raka jajnika</p> <p><u>Metodyka:</u> systematyczny przegląd literatury i konsensus ekspercki.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p><u>Nabłonkowy rak jajnika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentek z rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości należy w momencie rozpoznania wykonać badanie mutacji BRCA1/2 germinalnej i/lub somatycznej [I, A] W przypadku zaawansowanych nowotworów o wysokim stopniu złośliwości zaleca się badanie HRD [I, A] Decyzje dotyczące terapii ogólnoustrojowej powinny być podejmowane na podstawie oznaczenia BRCA1/2 (germinalna i/lub somatyczna) oraz HRD przeprowadzanego w momencie rozpoznania pierwotnego [I, A] <p><i>Jakość i siła dowodów:</i> <i>I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności</i> <i>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność</i> <i>III - Prospektywne badania kohortowe</i> <i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i> <i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i> <i>A - Zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne</i> <i>B - Ogólnie zalecane są mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną</i> <i>C - Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie</i> <i>D - Umiarkowane dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane</i> <i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
<p>ASCO 2020 American Society of Clinical Oncology, USA</p> <p>Wytyczne ASCO dotyczące badania nowotworu mutacji germinalnej i somatycznej w nabłonkowym raku jajnika</p>	<p><u>Nabłonkowy rak jajnika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim kobietom, u których zdiagnozowano nabłonkowego raka jajnika, należy zaproponować wykonanie badań genetycznych germinalnych w kierunku genów BRCA1, BRCA2 i innych genów podatności na raka jajnika, niezależnie od ich cech klinicznych czy rodzinnego wywiadu onkologicznego [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: średnia; Siła rekomendacji: silna] Kobietom, u których nie wykonano badania genetycznego w momencie rozpoznania nowotworu, należy zaproponować wykonanie badania genetycznego tak szybko, jak to możliwe. Kobietom, które nie są nosicielkami patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu genu BRCA1/2 germinalnego, należy zaproponować badanie guza somatycznego w kierunku patogennych lub prawdopodobnie patogennych

Organizacja, rok, kraj/region	Wytuczne kliniczne
<p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i multidyscyplinarny panel ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>wariantów BRCA1 i BRCA2 [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: umiarkowana]</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, aby sekwencjonowanie germinale BRCA1 i BRCA2 przeprowadzać w kontekście panelu wielogenowego, który obejmuje co najmniej BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 i PALB2 <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów</i> Wysoka: Panel ekspertów ocenił, że rzeczywisty efekt jest bliski efektowi szacunkowemu. Umiarkowana: Panel ekspertów jest umiarkowanie pewny oszacowania efektu: prawdziwy efekt będzie prawdopodobnie bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że będzie znacząco inny Niska: Panel ekspertów wskazał pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niska: Panel ekspertów ma bardzo małą pewność co do oszacowania efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego efektu</p>
<p>ESMO-ESGO 2019 European Society for Medical Oncology - European Society of Gynaecological Oncology, Europa</p> <p>Zalecenia ESMO-ESGO dotyczące raka jajnika: patologia i biologia molekularna, wczesne i zaawansowane stadia, guzy graniczne i choroby nawrotowe</p> <p>Metodyka: systematyczny przegląd literatury i konsensus ekspercki.</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>	<p>Rak jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory PARP wykazują największą aktywność u pacjentek z mutacjami BRCA1/2 [I, A] Badanie mutacji BRCA1/2 jest zalecane u wszystkich pacjentek z nieśluzowym rakiem jajnika [I, A] Należy rozważyć wykonanie badań mutacji w innych genach HR, w szczególności RAD51C/D, BRIP1 i PALB2 [III, A] <p><i>Jakość i siła dowodów:</i> I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją, pozbawionych heterogeniczności II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, w których wykazano heterogeniczność III - Prospektywne badania kohortowe IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów A - Zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność i znaczne korzyści kliniczne B - Ogólnie zalecane są mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną C - Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie D - Umiarkowane dowody potwierdzające skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p>
<p>SITC 2023 Society for Immunotherapy of Cancer, USA</p> <p>Wytuczne praktyki klinicznej dotyczące immunoterapii w leczeniu raka ginekologicznego</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny i panel ekspertów SITC</p> <p>Źródło finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Rak ginekologiczny (rak jajnika)</p> <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem ginekologicznym należy preferencyjnie wykonać MMR IHC jako biomarker immunoterapii pierwszego rzutu w kierunku dMMR [Poziom dowodów: 1]. Testy MSI i NGS można uznać za testy biomarkerów immunoterapii drugiej linii [Poziom dowodów: 3] U wszystkich pacjentek z zaawansowanymi lub nawracającymi nowotworami ginekologicznymi należy rozważyć NGS w celu oceny, czy TMB-H kwalifikuje się do leczenia pembrolizumabem w przypadku wskazania niezależnego od tkanki [Poziom dowodów: 3] [Komentarz analityka: nie sprecyzowano zakresu/typu panelu] U wszystkich pacjentek z nowotworem ginekologicznym można rozważyć ocenę biomarkerów zmian nawrotowych w momencie wystąpienia nawrotu <p><i>Poziom dowodów:</i> 1 – Przegląd systematyczny lub metaanaliza 2 – Randomizowane badanie lub badanie obserwacyjne z dramatycznym skutkiem 3 – Nierandomizowane, kontrolowane badanie kohortowe lub badanie kontrolne 4 – Seria przypadków, badanie kliniczno-kontrolne lub badanie kontrolowane historycznie 5 – Rozumowanie oparte na mechanizmach</p>

10.5. Wyniki wyszukiwania w clinicaltrials.gov

Wyniki wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov zestawiono poniżej.

Tabela 30. Wyniki wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov.

Nr NCT	Tytuł	Status
NCT01987726	Comprehensive gene sequencing in guiding treatment recommendations patients with metastatic or recurrent solid tumors	completed
NCT02281214	Ngs genome analysis in personalisation of lung cancer treatment	completed
NCT02151747	Testing brca 1/2 mutation using next generation sequencing	completed
NCT05758948	Detection of germline and somatic pathogenic variants in patients with de novo metastatic breast cancer	active not recruiting
NCT05058937	A study to examine the clinical value of comprehensive genomic profiling performed by belgian ngs laboratories: a belgian precision study of the bsmo in collaboration with the cancer centre	recruiting
NCT05486247	Molecular characterization of gliomas using a broad next generation sequencing (ngs)panel	completed
NCT03784014	Molecular profiling of advanced soft-tissue sarcomas	recruiting
NCT02767700	Ngs and tme for evidence-based treatment of pancreatic cancer	completed
NCT04746300	Implementing routine molecular characterization in patients with metastatic castration resistant prostate cancer by ngs	recruiting

Nr NCT	Tytuł	Status
NCT03651986	Diagnostic and monitoring significance of ctDNA methylation analysis by ngs in benign and malignant pulmonary nodules	active not recruiting
NCT03696186	Selective treatment according to molecular subtype of prostate cancer	unknown
NCT02827565	Technical optimization of detection of kras, braf and nras mutations on tumor dna circulating in metastatic colorectal cancer	completed
NCT05520788	Ambispective cohort study of precision medicine for primary hepatobiliary cancer based on next-generation sequencing	recruiting
NCT03248089	Spanish lung liquid vs. Invasive biopsy program (sllip)	completed
NCT04452292	Next generation sequencing-based stratification of front line treatment of highgrade neuroendocrine carcinoma	completed
NCT03546127	Molecular profiling to improve outcome of patients in cancer. A pilot study	completed
NCT05621291	A study to evaluate next-generation sequencing (ngs) testing and monitoring of b-cell recovery to guide management following chimeric antigen receptor t-cell (cart) induced remission in children and young adults with b lineage acute lymphoblastic leu...	not yet recruiting
NCT02738593	Detection cell free dna in lung cancer patients	unknown
NCT03318263	Circulating dna esr1 gene mutations analysis	completed
NCT05221827	Clinical performance evaluation of the c2i-test	terminated
NCT02840604	What benefit of a full analysis of exome? Routine care study in patients with solid tumors	completed
NCT03915171	Sensitivity and specificity of ngs in detecting bmsi in patients with gastric, duodenal and small intestinal cancer	unknown
NCT04028479	The registry of oncology outcomes associated with testing and treatment	recruiting
NCT03578939	Next generation sequencing of tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma	completed
NCT02420405	Mutation detection of ebus-tbna specimens using ngs	completed
NCT04656717	Cost of cancer diagnosis using next-generation sequencing targeted gene panels in routine practice	completed
NCT03244904	Next-generation sequencing of small cell lung cancer to identify susceptibility gene and to assess treatment	unknown
NCT05973032	Mrd detection by ngs in pediatric b-all	completed
NCT03574402	Phase ii umbrella study directed by next generation sequencing	recruiting
NCT03058588	Next generation sequencing (ngs) in familial acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes	recruiting
NCT03929653	Personalized therapy of molecular tumor board participation with the guidance of next generation sequencing	unknown
NCT01856296	A study to select rational therapeutics based on the analysis of matched tumor and normal biopsies in subjects with advanced malignancies	completed
NCT02715089	Precise treatment in hepatobiliary cancers (pthbc)	unknown
NCT05853887	Liquid biopsy based ngs in newly diagnosed nscl	recruiting
NCT05057234	Precision oncology evidence development in cancer treatment - liquid	recruiting
NCT04970134	Spanish study for molecular characterization of thyroid carcinoma	active not recruiting
NCT04641676	A study to examine the value of broad agnostic next generation sequencing (ngs) panel testing versus reimbursed organ-directed ngs: a belgian precision study of the bsmo in collaboration with the cancer center	unknown
NCT04996836	Breast cancer, omics, and precision medicine	not yet recruiting
NCT05046444	Solving riddles through sequencing	recruiting
NCT05385081	Precision medicine in cancer in odense, denmark	recruiting
NCT04724070	Precision oncology cuhk programme (pro-cure)	recruiting
NCT01851213	Foundationone™ test registry study	completed
NCT03476057	Next-generation sequencing in gastrointestinal cancer	unknown

10.6. Pełna treść opinii eksperckich

Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia.

Otrzymano cztery opinie eksperckie, których pełną treść przedstawiono poniżej.

Tabela 31 Pełna treść opinii eksperckich

Ekspert	Treść pytania
	1. Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:
	a) powinna być finansowana ze środków publicznych:

Ekspert	Treść pytania
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	<p>Pacjenci z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34); Pacjenci z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48 – diagnostyka niezbędna z uwagi na refundację terapii ukierunkowanych molekularnie adresowanych dla chorych z konkretnymi zaburzeniami genetycznymi, których wykrycie wymaga przeprowadzenia diagnostyki NGS</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>Pacjenci z rozpoznaniem innego nowotworu złośliwego, pod warunkiem uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego – brak możliwości stosowania refundowanych terapii celowanych w oparciu o leki stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi/refundacyjnymi - brak specjalistów z odpowiednią wiedzą w obszarze onkologii precyzyjnej w większości ośrodków onkologicznych, które miałyby pełnić rolę Wojewódzkich Ośrodków Koordynujących (WOK)</p>
Krystyna Wechmann	<p>a) powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kompleksowe profilowanie genomowe to najnowocześniejsza metoda diagnostyki stosowana z powodzeniem w onkologii. Wnikliwa analiza nowotworu na poziomie molekularnym pozwala zdobyć więcej informacji na temat mutacji występujących w tkance nowotworowej i kierujących rozwojem choroby. Znajomość profilu genomowego nowotworu pozwala na trafniejszą diagnozę i dobór skutecznego leczenia w sposób precyzyjny i spersonalizowany. • Wiedza na temat mutacji może pomóc zarówno pacjentom jak i lekarzom w doborze najlepszej opcji terapeutycznej personalizując ścieżkę leczenia. Aktualnie środowisko lekarskie dysponuje kilkoma sposobami leczenia pacjentów onkologicznych: chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapia celowana czy immunoterapia. Terapie celowane zostały opracowane tak, aby atakować tylko komórki nowotworowe. Dla porównania chemioterapia nie jest ukierunkowana wyłącznie na komórki nowotworowe – niszczy wszystkie szybko dzielące się komórki organizmu. • Wraz z rozwojem terapii przeciwnowotworowych oraz powstaniem terapii celowanych i immunoterapii, niezbędnym elementem postawienia rozpoznania jest zapewnienie dostępu do odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Jej wyniki powinny być podstawą do odpowiedniego leczenia systemowego. O ile pozytywnym zjawiskiem jest relatywnie wysoka świadomość korzyści wynikających z personalizacji leczenia na podstawie diagnostyki genomowej to problemem pozostaje faktyczna dostępność do tego rodzaju badań. • Kompleksowe profilowanie genomowe zapewnia pełniejszy obraz nowotworu, dzięki wyszukiwaniu wielu mutacji w całych regionach DNA badanych genów. Badanie analizuje jednocześnie wszystkie geny związane z powstaniem i rozwojem nowotworów. Dzięki analizie całego regionu kodującego sekwencji genów, wykrywane są również mutacje rzadko występujące. Zwiększa to szanse pacjentów na znalezienie wszystkich ważnych mutacji – jest to kluczowe dla dobrania bardziej precyzyjnego leczenia. • Precyzyjne dopasowanie planu terapii tj. stosowanych leków, jak i ich sekwencji do charakterystyki nowotworu złośliwego pacjenta – dzięki kompleksowemu i precyzyjnemu profilowaniu genomowemu zwiększa pewność, że pacjent otrzymuje zoptymalizowane leczenie, zgodne z aktualnym stanem wiedzy i wytycznymi postępowania klinicznego. • Rozwiązanie z zakresu diagnostyki genomowej pozwala na szybkie przeprowadzenie oznaczenia statusu nawet kilkuset genów oraz wielu innych cech nowotworu, które mogą wesprzeć proces kwalifikacji pacjenta do możliwie najbardziej skutecznego leczenia. • Kompleksowe profilowanie genomowe nowotworów pozwala analizować nowe biomarkery odpowiedzi na immunoterapie, zwiększając populację pacjentów, którzy mogą być zakwalifikowani do tego rodzaju leczenia. Diagnostyka genomowa pozwala na uzyskanie kompleksowej charakterystyki molekularnej nowotworu po jednorazowym pobraniu materiału do badania – nie naraża pacjenta na kolejne, obciążające procedury biopsyjne, nie wymaga czasochłonnego oczekiwania na wyniki kolejnych oznaczeń i redukuje ryzyko odstąpienia od pełnej diagnozy. • Wraz z rozwojem terapii przeciwnowotworowych oraz powstania terapii celowanych niezbędnym elementem postawienia rozpoznania jest zapewnienie dostępu do odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Jest to kluczowe w procesie tworzenia najskuteczniejszego schematu leczenia dla pacjentów onkologicznych. <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <p>Brak argumentów przemawiających za niefinansowaniem ze środków publicznych dostępu do badań genomowych.</p>
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	<p>a) powinna być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostyka genetyczna coraz częściej odgrywa kluczową rolę w diagnostyce precyzyjnej i ma wpływ na podejmowanie przez lekarzy decyzji co do wyboru optymalnych metod leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Pacjenci z tej grupy zazwyczaj przeszli już kilka linii leczenia i często standardowe kombinacje chemioterapii i radioterapii, które okazywały się nieskuteczne. - Oczekiwaniem kierunkiem rozwoju onkologii precyzyjnej jest podejście tumor-agnostyczne, w którym terapia będzie dopasowywana do profilu zmian molekularnych w DNA/RNA guza, bez względu na jego umiejscowienie i typ histologiczny – co umożliwi dostęp do skutecznych terapii także pacjentom z nowotworami rzadkimi, przysparzającymi trudności diagnostycznych, czy też guzami o nieznanym punkcie wyjścia. Rozwój i upowszechnienie metod onkologii precyzyjnej w praktyce klinicznej jest więc uwarunkowane dostępnością do zaawansowanych metod diagnostyki molekularnej. - Korzyści wynikające z zastosowania metod leczenia opartych na medycynie precyzyjnej zostały wykazane w licznych badaniach klinicznych i metaanalizach, a także poparte wytycznymi praktyki klinicznej. Leczenie celowane wymaga badania wielu mutacji genów (np. EGFR), fuzji (np. ALK, ROS1, NTRK1-3) i/lub pojawiających się złożonych biomarkerów, tzw. "sygnatur genomowych", takich jak <i>Tumour Mutational Burden</i> (TMB), <i>Microsatellite Instability</i> (MSI) i <i>Homologous Recombination Deficiency</i> (HRD). - Kompleksowe profilowanie genomowe umożliwia jednoczesną ocenę zmian molekularnych w kilkuset genach o znanym związku z genezą tych nowotworów, umożliwia również określenie tzw. sygnatur genomowych takich jak HRD, MSI, czy TMB. - W świetle szybkiej ewolucji podejść terapeutycznych w leczeniu nowotworów, oznaczenia typu CGP stopniowo stają się testem diagnostycznym z wyboru w wielu krajach, ponieważ niwelują szereg trudności związanych z tradycyjnymi testami diagnostycznymi (jednogenowe testy oparte na technologiach IHC, PCR i FISH), takich jak ograniczona wydajność, niemożność uwzględnienia coraz bardziej licznych aberracji genomowych o implikacjach terapeutycznych, ograniczona możliwość wykrywania niektórych złożonych aberracji oraz sygnatur genomowych. Ponadto metody CGP lepiej niż panele hotspot, najczęściej ograniczone do biomarkerów i wskazań terapii celowanych zatwierdzonych przez organy regulacyjne w momencie opracowywania testu, sprawdzają się w sytuacji trwającego, dynamicznego rozwoju terapii celowanych. - <u>Finansowanie diagnostyki CGP w proponowanej populacji chorych jest szansą na pokonanie obecnych problemów występujących w diagnostyce molekularnej nowotworów, skutkujących brakiem lub opóźnieniem kwalifikacji chorych do nowoczesnych terapii już w I linii leczenia i negatywnym wpływem na rokowanie: niekompletności (ocena tylko pojedynczych biomarkerów, niewystarczających do podjęcia optymalnej decyzji o wyborze leczenia), ograniczeń w dostępności materiału do badania (skąpy materiał biopsyjny i nieadekwatna jakość próbek, niepozwalające na przeprowadzenie pełnej sekwencji odrębnych testów), braku kompleksowości i długiego czasu oceny (ocena poszczególnych biomarkerów w różnych pracowniach diagnostycznych). Brak obecności finansowania badań molekularnych kwalifikujących do terapii chorych na raka jajnika w ramach dostępnego programu lekowego (HRD) przy zastosowaniu inhibitorów PARP, co stanowi realną przeszkodę w terapii tych chorych.</u> - W wybranych przypadkach <u>rzadkich nowotworów takich jak np. mięsaki tkanek miękkich i kości kompleksowe profilowanie genetyczne jest wykorzystywane już na etapie diagnozy</u> - zaawansowana diagnostyka patologiczno-molekularna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca w ustaleniu ostatecznego rozpoznania, koniecznego do wdrożenia właściwej terapii.

Ekspert	Treść pytania
	<p>- Diagnostyka CGP pozwala na uzyskanie kompleksowej charakterystyki molekularnej nowotworu po jednorazowym pobraniu materiału do badania, nie narażając pacjenta na kolejne, obciążające procedury biopsyjne, nie wymaga czasochłonnego oczekiwania na wyniki kolejnych oznaczeń i redukuje ryzyko odstąpienia od pełnej diagnozy w związku z trudnością pozyskania materiału do badania. W przypadku chorych, u których pobranie materiału tkankowego lub cytologicznego możliwe jest przeprowadzenie oznaczenia celów molekularnych z wykorzystaniem obecnego w osoczu krwi wolnego, krążącego DNA pochodzenia nowotworowego.</p> <p>- W Polsce są finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych programy lekowe, których realizacja dla pacjentów jest niemożliwa ze względu na brak możliwości wykonywania badań molekularnych opisanych w załączonej karcie świadczenia opieki zdrowotnej.</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych: Nie ma takich przyczyn, powinna być finansowana w wybranych przypadkach klinicznych.</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>a) powinna być finansowana ze środków publicznych: Tak, ponieważ koszt sekwencjonowania WES w dobrych i certyfikowanych niemieckich laboratoriach wynosi obecnie 340 Euro, wraz z raportem Bfx. Koszt sekwencjonowania BRCA1/2 NGS w Polsce to 2100 zł (Genomed). Porównanie zakresu uzyskanej informacji genetycznej przemawia za WES.</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</p>
<p>2. Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych we wskazaniu podanym na początku formularza</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34); Pacjenci z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48 – diagnostyka niezbędna z uwagi na refundację terapii ukierunkowanych molekularnie adresowanych dla chorych z konkretnymi zaburzeniami genetycznymi, których wykrycie wymaga przeprowadzenia diagnostyki NGS. W odniesieniu do wskazania 1, 2 – zgadzam się</p> <p>W odniesieniu do wskazania 3 – bez ustawowego stworzenia możliwości prowadzenia leczenia onkologicznego w ramach tzw. onkologii precyzyjnej w ramach zespołów ds. celowanego leczenia onkologicznego z możliwością stosowania refundowanych terapii w oparciu o dane molekularne a nie wyłącznie o zapisy refundacyjne/rejestracyjne – trudno znaleźć uzasadnienie dla refundacji takich terapii.</p> <p>Diagnostyka molekularna NGS jest prowadzona w ramach kwalifikacji do badań klinicznych realizowanych w wielu ośrodkach w Polsce. Jednak wykonywanie przypadkowo (losowo?) takich oznaczeń (na podstawie decyzji WOK – czym uwarunkowanej?) wydaje się bezpodstawne.</p> <p>Wykonywanie CGP NGS u 200 chorych aby znaleźć 1 mutację NTRK (ok. 0,5%) – nie wydaje się mieć finansowego uzasadnienia</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>Personalizacja leczenia onkologicznego w ostatnich latach przyczyniła się do ogromnego postępu w leczeniu nowotworów złośliwych. Rozwój technologii za pomocą, której możliwa jest dokładna analiza DNA przyczynił się do wykrywania błędów – mutacji - które mogą w nich występować. Obecnie, dzięki rozwojowi nauki wiadomo, że prawie u każdego pacjenta występuje inny zestaw mutacji co oznacza, że genyza rozwoju nowotworu może być inna. Współczesna medycyna dysponuje obszernym spektrum leków celowanych czy immunoterapii. Natomiast, aby lekarze mogli w odpowiedni sposób je wdrożyć konieczne jest zastosowanie odpowiedniej diagnostyki w postaci m.in. badania DNA w komórkach nowotworowych. Istotne jest, aby w procesie diagnostycznym wybierać taki rodzaj badania w wyniku, którego uzyska się największą możliwą ilość informacji. Jednym z takich narzędzi jest kompleksowe profilowanie genomowe nowotworów. Analizowana przez Agencję metoda jest najnowocześniejszą technologią - z którą jako organizacja pacjenta wiążemy nadzieję - jest analizą całego genomu. Jest to narzędzie, które pozwala stworzyć pełniejszy obraz choroby, wskazać jakie mutacje występują u danego pacjenta. Następnie odgrywa kluczową rolę w dobrze odpowiedniej terapii. Wraz z rozwojem oraz powstania terapii celowanych niezbędnym elementem postawienia rozpoznania jest zapewnienie dostępu do odpowiedniej diagnostyki molekularnej. Jest to kluczowe w procesie tworzenia najskuteczniejszego schematu leczenia dla pacjentów onkologicznych. Udostępnienie pacjentom najskuteczniejszych programów lekowych nie jest możliwe bez diagnostyki, dlatego polski system ochrony zdrowia powinien uwzględnić najnowocześniejsze metody diagnostyczne w tym kompleksowe profilowanie genomowe nowotworów.</p>
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski</p>	<p>Pozytywna decyzja odnośnie finansowania badań diagnostycznych CGP NGS wpłynie korzystnie na sytuację pacjentów z chorobą nowotworową: dzięki zwiększonej wykrywalności istotnych klinicznie aberracji i sygnatur molekularnych proponowana technologia diagnostyczna zwiększy liczbę chorych, którym będzie można zaoferować leczenie ukierunkowane molekularnie, wykazujące większą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa od chemioterapii. Z uwagi na szeroki zakres wykrywanych zmian i dodatkową ocenę sygnatur, pacjentom, u których nie zostanie wykryta zmiana molekularna umożliwiająca kwalifikację do standardowego leczenia celowanego, wynik testu CGP NGS umożliwi poszukiwanie skutecznej terapii, np. w ramach badania klinicznego. Kompleksowy profil genomowy uzyskiwany jest po jednorazowym pobraniu, dzięki czemu pacjent uzyskuje kompletną informację umożliwiającą optymalny dobór terapii w krótszym czasie i z mniejszym ryzykiem konieczności dodatkowych biopsji niż w aktualnym algorytmie diagnostycznym bez udziału CGP NGS.</p> <p>Kolejną, istotną korzyścią z kwalifikacji proponowanego świadczenia będzie możliwość wykonywania kompleksowego profilowania genomowego guza nowotworowego z próbki krwi obwodowej (tzw. biopsja płynna NGS). Wspomniana, małoinwazyjna opcja diagnostyczna umożliwi skorzystanie z leczenia celowanego pacjentom, w przypadku których standardowo zlecała ocena DNA nowotworu z tkanki guza nie byłaby możliwa do wykonania – z uwagi na brak możliwości wykonania biopsji lub niewystarczającą ilość, bądź jakość pobranego materiału tkankowego. W opiece nad pacjentami w progresji na leczeniu celowanym wykonanie CGP NGS z próbki krwi zapewnia możliwość najlepszego wyboru leczenia kolejnych linii, z uwzględnieniem genomowych mechanizmów oporności; metoda ta może znaleźć zastosowanie również w monitorowaniu odpowiedzi guza na leczenie systemowe (ocena progresji i lekooporności).</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>W mojej opinii, wnioskowana technologia powinna mieć zastosowanie po konsultacji ustalającej celowość wykonania badania, opiniować powinien onkolog z doświadczeniem w zakresie onkogenetyki. Badanie u chorych, których status nosicielstwa mutacji germlinalnej został wcześniej ustalony (grupa nowotworów rodzinnych) jest celowe w przypadku stwierdzenia oporności na leczenie (np. nosicielka mutacji BRCA1/2 chora na raka jajnika, wznowa w czasie leczenia podtrzymującego inhibitorem PARP-1). Powinna pozostać możliwość wykonywania małych celowanych paneli genomowych dla typowych sytuacji klinicznych.</p>
<p>3. Proszę podać wszystkie wskazania lub stany kliniczne (w tym np. stadium nowotworu), w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej. Proszę oszacować dla populacji w Polsce liczebność na podstawie zapadalności i chorobowości. Proszę podać źródło danych lub zaznaczyć, że z braku dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>Pacjenci z rozpoznaniem raka płuca (ICD-10 C 34); Pacjenci z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48 – diagnostyka niezbędna z uwagi na refundację terapii ukierunkowanych molekularnie adresowanych dla</p>

Ekspert	Treść pytania
	<p>chorych z konkretnymi zaburzeniami genetycznymi, których wykrycie wymaga przeprowadzenia diagnostyki NGS. W odniesieniu do wskazania 1, 2 – zgadzam się</p> <p>W odniesieniu do wskazania 3 – bez ustawowego stworzenia możliwości prowadzenia leczenia onkologicznego w ramach tzw. onkologii precyzyjnej w ramach zespołów ds. celowanego leczenia onkologicznego z możliwością stosowania refundowanych terapii w oparciu o dane molekularne a nie wyłącznie o zapisy refundacyjne/rejestracyjne – trudno znaleźć uzasadnienie dla refundacji takich terapii.</p> <p>Diagnostyka molekularna NGS jest prowadzona w ramach kwalifikacji do badań klinicznych realizowanych w wielu ośrodkach w Polsce. Jednak wykonywanie przypadkowo (losowo?) takich oznaczeń (na podstawie decyzji WOK – czym uwarunkowanej?) wydaje się bezpodstawne.</p> <p>Wykonywanie CGP NGS u 200 chorych aby znaleźć 1 mutację NTRK (ok. 0,5%) – nie wydaje się mieć finansowego uzasadnienia</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>Aktualnie w Polsce jest refundowanych wiele terapii ukierunkowanych molekularnie, mających zastosowanie w leczeniu różnych typów nowotworów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) są bardzo istotną grupą pacjentów, którzy mogą odnieść wymierną korzyść z badań z zakresu kompleksowego profilowania genomowego. Obecnie leczenie NDRP wymaga oceny największej liczby markerów genetycznych w celu dobrania właściwego leczenia. Według Polskiego Towarzystwa Onkologicznego preferowaną techniką diagnostyczną powinny być badania z zakresu NGS (omawiana technologia), natomiast dostępność w Polsce do tego badania jest obecnie skrajnie niska. Ograniczone wykonywanie badań genetycznych (wg. NFZ badania te wykonywane są jedynie u 1/4 chorych rozpoznawanych w Polsce co roku) co w konsekwencji prowadzi do zbyt rzadkiego dostępu do nowoczesnych terapii pacjentów z NDRP. • Rak jajnika – nowotworem, który bezwzględnie wymaga badania genomowego z zakresu CGP jest rak jajnika. Szansę na wyleczenie mają jedynie pacjentki po pierwszej linii leczenia. Kiedy pojawi się pierwszy nawrót, choroba jest praktycznie nieuleczalna. Dlatego tak ważne jest, aby nowo zdiagnozowane chore otrzymały jak najskuteczniejsze leczenie na samym początku terapii. Co oznacza obowiązkowo przeprowadzenie diagnostyki w kierunku mutacji w genach BRCA i sygnatury HRD. Obecnie mamy dostęp do terapii, ale nie mamy w Polsce dostępu do właściwej diagnostyki, więc chore nie są leczone. W przypadku raka jajnika kompleksowa diagnostyka genetyczna nie powinna ograniczać się do sprawdzenia wystąpienia mutacji w genach BRCA1/2, ale objąć wszystkie możliwe mutacje czy zaburzenia, które mogą wpływać na proces naprawy DNA. Dzięki postępowi w leczeniu wiemy, że inhibitory PARP, które stosowane są z największym powodzeniem u pacjentek z mutacją w genach. • Mięśaki tkanek miękkich i kości – u tych pacjentów diagnostyka genetyczna z zastosowaniem klasycznych metod pozostaje niewystarczająca w procesie diagnozy. Klinicyści zwracają uwagę, że w takich sytuacjach konieczne jest wykorzystanie technologii NGS, ponieważ dzięki temu możliwe jest nie tylko postawienie diagnozy, ale ustalenie celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii. • Według opinii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w pierwszych latach trwania procedowanego świadczenia około 2,6 tysięcy pacjentów będzie mogło być zakwalifikowanych do omawianej technologii. • KOMENTARZ – według wiedzy Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych w Polsce są finansowane programy lekowe dla pacjentów cierpiących na nowotwór płuca oraz raka jajnika do których pacjenci nie mają obecnie dostępu ze względu na brak możliwości wykonywania badań molekularnych z zakresu kompleksowego profilowania genomu.
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski</p>	<p>Wnioskowana technologia medyczna ma obecnie zastosowanie przede wszystkim u chorych z nowotworami złośliwymi w stadium przerzutowym lub miejscowo-zaawansowanym, kwalifikowanych do leczenia systemowego z założeniem paliatywnym, w pierwszej lub kolejnych liniach – w zależności od dostępności terapii zarejestrowanych w danym wskazaniu. Najbardziej dynamiczny rozwój terapii celowanych (obecnie refundowanych lub refundacja prawdopodobna w najbliższych latach), związanych z koniecznością oceny szerokiego zakresu biomarkerów molekularnych, obserwowany jest w nowotworach złośliwych płuca (zwłaszcza NDRP), jajnika, piersi, jelita grubego, czerniaka skóry i gruczołu krokowego. Zgodnie z załączoną KSOZ opiniowane świadczenie jest skierowane przede wszystkim do pacjentów z rozpoznaniem raka płuca (C 34) lub jajnika (C56, C57, C48). W 2020 Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano łącznie u obu płci łącznie 22 161 zachorowań z wymienionymi rozpoznaniem (18 814 – C34 oraz 3347 – C56, C57 lub C48). [oszacowania własne na podst. publikacji Wojciechowskiej U. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku, 2022]. Wśród podanych 18,8 tys. nowych przypadków raka płuca ok. 85% rozpoznaje stanowią raki niedrobnokomórkowe, a ok. 75% chorych jest diagnozowanych w stadium III lub IV [na podst. Krzakowski i wsp. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract 2022;18(1):1-39], co daje liczbę ok. 12 tys. pacjentów z zaawansowanym NDRP. Na 3,3 tys. nowych rozpoznaje raka jajnika diagnozy w wyższych stopniach zaawansowania stanowią ok. 70% [na podst. Kornafel J i wsp. Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.], czyli ok. 2300 nowych rozpoznaje zaawansowanego raka jajnika rocznie. Zatem łącznie ok. 14,3 tys. chorych otrzymuje w Polsce diagnozę zaawansowanego NDRP lub jajnika. Jest nie u wszystkich chorych z zaawansowanym rakiem płuca lub jajnika stosowane będzie badanie CGP, m.in. należałoby odjąć chorych niekwalifikujących się do leczenia systemowego ze względu na zły stan ogólny lub brak zgody na takie leczenie.</p> <p>Przedstawione wyżej oszacowanie oparte na zachorowalności jest mało dokładne, ponieważ celowość zastosowania diagnostyki molekularnej, w tym CGP, zależy od sytuacji klinicznej. Oznaczenia CGP byłyby wykonywane wyłącznie u kandydatów do leczenia systemowego, w odpowiednim stadium zaawansowania nowotworu i stanie sprawności oraz pod warunkiem dostępności terapii wymagających oznaczenia szerokiego zakresu biomarkerów genomowych. Lepszym przybliżeniem liczebności wyjściowej grupy chorych, u których można by było rozważyć wykonanie CGP jest liczba obecnie wykonywanych świadczeń standardowej diagnostyki genetycznej. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2021 roku zrealizowano łącznie 6708 badań „molekularnych” lub „kompleksowych badań genetycznych” u chorych z rozpoznaniem C34 oraz 2064 badania tego rodzaju u chorych z rozpoznaniem C56, C48 lub C57, łącznie – 8772 świadczenia w analizowanej populacji chorych [oszacowania własne na podst. Jakubiak K. Wykorzystanie diagnostyki molekularnej w leczeniu nowotworów w latach 2017-2022. Raport „Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów” 2023]. Jako oszacowanie rocznej liczby wykonywanych testów CGP jest to jednak nadal liczba zawyżona, ponieważ panele CGP nie zastąpią całości obecnie stosowanych testów jednogennowych i małych paneli NGS. Ich przyszły udział w całości puli świadczeń diagnostyki molekularnej trudno w tym momencie oszacować, najprawdopodobniej jednak nie przekroczy 20% w pierwszych latach finansowania [brak dostępnych danych, oszacowanie własne]. Przy tym założeniu szacuję, że corocznie byłoby realizowanych nie więcej niż 2600 wnioskowanych świadczeń, z tendencją wzrostową w kolejnych latach.</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>Nie potrafię odpowiedzieć na to pytanie, jestem genetykiem a nie onkologiem.</p>
<p>4. Proszę określić technologie stosowane w Polsce we wskazaniu określonym w formularzu. Proszę podać krótkie uzasadnienie i odpowiednie referencje bibliograficzne.</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>a) najtańszą: analiza hot-spot na podstawie analizy restrykcyjnej lub RT-PCR</p> <p>b) najbardziej efektywną: NGS</p> <p>c) rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: NGS</p>

Ekspert	Treść pytania
Krystyna Wechmann	<p>a) najtańszą: PKPO nie ma wiedzy na ten temat, mamy prośbę o skonsultowanie tego wątku z konsultantem krajowym oraz środowiskiem klinicystów.</p>
	<p>b) najbardziej efektywną: PKPO nie ma wiedzy na ten temat, mamy prośbę o skonsultowanie tego wątku z konsultantem krajowym oraz środowiskiem klinicystów.</p>
	<p>c) rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: PKPO nie ma wiedzy na ten temat, mamy prośbę o skonsultowanie tego wątku z konsultantem krajowym oraz środowiskiem klinicystów.</p>
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	<p>a) najtańszą: testy jednogonowe, oparte na technologiach IHC, PCR i FISH (przy czym CGP znajdzie zastosowanie w sytuacjach, gdy pojedynczy test jednogonowy nie jest wystarczający do podjęcia decyzji terapeutycznej)</p>
	<p>b) najbardziej efektywną: wnioskowana technologia CGP NGS wydaje się najbardziej efektywna, zwłaszcza we wskazaniach takich jak zaawansowany NDRP i rak jajnika (największa efektywność w przypadku konieczności oznaczenia wielu biomarkerów i dostępności licznych terapii celowanych)</p>
	<p>c) rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: rekomendacje zależą od wskazania i daty ostatniej aktualizacji zaleceń. W opublikowanych w 2022 roku zaleceniach Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej postępowania w nowotworach klatki piersiowej zalecono wykonywanie równoczesnej oceny istotnych klinicznie biomarkerów oraz wskazano, że zakres badanych markerów predykcyjnych będzie wymagał rozszerzenia w przypadku opracowania i obejmowania refundacją kolejnych leków ukierunkowanych molekularnie. Zaznaczono, że metoda NGS umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu zaburzeń molekularnych, skracając czas wykonania pełnego zakresu badań genetycznych i znacząco ograniczając zużycie materiału tkankowego. W uznawanych również w Polsce wytycznych NCCN u chorych na zaawansowanego NDRP (w szczególności – niepłaskonabłonkowego) zaleca się dokonywanie oceny molekularnej w ramach szerokiego profilowania molekularnego (ang. broad molecular profiling).</p>
prof. dr hab. Marek Sanak	<p>a) najtańszą: badanie przesiewowe najczęstszych mutacji techniką sekwencjonowania Sangera/mikrosekwencjonowania.</p>
	<p>Źródło: Aisner DL, Riely GJ. Non-small cell lung cancer: recommendations for biomarker testing and treatment. JNCCN 2021;19. Doi:10.6004/jnccn.2021.5020</p>
	<p>b) najbardziej efektywną: jak w pkt. 5</p>
<p>5. Czy zastosowanie CGP NGS pozwala na lepszy dobór terapii niż dotychczasowe metody? Proszę wskazać dowody naukowe wskazujące na poprawę skuteczności terapii onkologicznych u pacjentów diagnozowanych z zastosowaniem CPG NGS w porównaniu z dotychczas stosowanymi metodami oceny mutacji?</p>	
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	<p>Pozwala wykryć rzadsze mutacje i wcześniej dać kompleksowy wynik, bez potrzeby odraczania terapii do czasu pogłębienia diagnostyki genetycznej.</p>
Krystyna Wechmann	<p>Aktualnie w Polsce dostępnych i refundowanych jest wiele terapii ukierunkowanych molekularnie, które mają zastosowanie w leczeniu wielu nowotworów. Dla doboru terapii w praktyce klinicznej (w tym programach lekowych) niezbędne jest wykonanie określonych oznaczeń molekularnych warunkowanych zapisami zawartymi w charakterystykach poszczególnych leków. W sytuacji dynamicznego rozwoju terapii celowanych, stosowanie podejścia opartego na badaniach genetycznych typu hotspot powodować mogą utratę szansy na skuteczną innowacyjną terapię dla wielu pacjentów. Kompleksowe profilowanie genomowe to najnowocześniejsza metoda diagnostyki stosowana z powodzeniem w onkologii. Wnikliwa analiza nowotworu na poziomie molekularnym pozwala zdobyć więcej informacji na temat mutacji występujących w tkance nowotworowej i kierujących rozwojem choroby. Znajomość profilu genomowego nowotworu pozwala na trafniejszą diagnozę i dobór skutecznego leczenia w sposób precyzyjny i spersonalizowany.</p>
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	<p>Docelowa populacja obejmuje pacjentów ze zróżnicowanymi rozpoznaniem, jednak, z uwagi na dużą zapadalność i dostępność licznych terapii ukierunkowanych molekularnie na różne punkty uchwytu, największą podgrupę beneficjentów będą stanowić pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Oceniane świadczenie obejmuje ponadto testy różnych producentów. Poniżej podsumowuję wyniki najważniejszych badań oceniających efektywność przykładowego testu CGP (FoundationOne) przeprowadzonych na chorych z zaawansowanym NDRP.</p> <p>Użyteczność kliniczna testów FMI, w tym przewaga kompleksowego profilowania genomowego nad standardową diagnostyką, została udokumentowana w badaniach naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Testy FMI pozwalają na identyfikację istotnych klinicznie zmian w DNA guza u większej liczby pacjentów, niż diagnostyka standardowa.</i> Wykazano, że zastosowanie testu tkankowego FMI u chorych z gruczolakorakiem płuca, u których w toku diagnostyki molekularnej metodami PCR i FISH nie wykryto aberracji genetycznych w 11 genach o znaczeniu klinicznym (w tym w genach EGFR, ALK i ROS1), pozwoliło na wykrycie zmian umożliwiających kwalifikację do leczenia celowanego zgodnie z wytycznymi <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> u 26% z nich. U dodatkowych 39% pacjentów wykryto zmiany w DNA guza, dla których istniała możliwość leczenia terapią eksperymentalną (w badaniu klinicznym). Wykryte mutacje obejmowały, poza zmianami w genach nieobjętych standardową diagnostyką, także nieujawnione w ramach standardowej diagnostyki zmiany w genach poddanych uprzednio ocenie (takich jak EGFR i ALK) – co potwierdza wyższą czułość diagnostyki opartej na NGS¹. W innych badaniach, w których standardowa ocena testami jednogonowymi obejmowała mniejszą liczbę genów (co najmniej EGFR i ALK) zastosowanie testu FMI u chorych z gruczolakorakiem płuca pozwalało na wykrycie znaczących klinicznie aberracji, umożliwiających kwalifikację do leczenia celowanego u ponad 30%², a nawet u ponad 50%³ pacjentów z ujemnymi wynikami standardowej diagnostyki. - <i>Badania FMI zapewniają wyższą czułość wykrywania zmian genetycznych istotnych dla kwalifikacji do leczenia celowanego niż stosowane w diagnostyce standardowej testy jednogonowe.</i> W badaniach, do których kwalifikowano pacjentów z dodatnimi wynikami testów FMI przeprowadzonych po wcześniejszej diagnostyce standardowej stwierdzono wysoki odsetek fałszywie ujemnych wyników standardowej oceny mutacji sensytyzujących w genie EGFR (u 17% pacjentów z klasyczną delecją EGFR wykrytą w badaniu FMI nie wykryto tej zmiany we wcześniejszym badaniu PCR, natomiast w przypadku pacjentów z delecją Chelikalną w EGFR wykrytą testem FMI, wcześniejsza ocena PCR dała wynik ujemny aż w 83% przypadków⁴; w innym badaniu zastosowanie metod innych niż NGS, w większości badań PCR, nie pozwoliło na wykrycie znanych mutacji punktowych u 21% chorych, u których mutacja taka została wykryta w badaniu FMI⁵, jak również oznaczenia rearanżacji ALK w badaniu FISH (u 35,5% pacjentów z rearanżacją ALK w teście FMI nie wykryto tej zmiany we wcześniejszym badaniu FISH)⁶. - <i>Dzięki skuteczniejszemu i szerszemu wykrywaniu zmian genetycznych w DNA guza, zastosowanie testu FMI pozwala na skierowanie do leczenia celowanego większej liczby pacjentów, niż standardowy algorytm diagnostyczny.</i> W badaniu, w którym test CGP NGS metodą hybrid capture (test tkankowy FMI, a w przypadku wyczerpania materiału tkankowego – CGP NGS z krwi obwodowej) wykonywano w rutynowej praktyce klinicznej u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca i ujemnymi lub niekonkluzywnymi wynikami wcześniejszej standardowej oceny genów EGFR i ALK, a także w przypadku dostępności skąpego materiału biopsyjnego mutacje lub rearanżacje genów kwalifikujące do leczenia celowanego zalecanego w raku płuca przez NCCN wykryto u 49,5% chorych, z czego 74% otrzymało leczenie celowane;

Ekspert	Treść pytania
	<p>po uwzględnieniu także możliwości stosowania leków zarejestrowanych dla pacjentów z daną mutacją, bez względu na umiejscowienie nowotworu, zmianę molekularną umożliwiającą dobór leczenia celowanego wykryto aż u 83% pacjentów, a 50% z nich otrzymała wytypowane leczenie celowane⁷. Wyłączny wpływ wykonania testu FMI na zmianę decyzji klinicznej oszacowano w przytaczanym badaniu na 45%⁸, co oznacza, że taki odsetek chorych w przypadku niewykonania testu FMI byłoby leczonych w inny, mniej optymalny sposób.</p> <p>- <i>Dzięki możliwości jednoczesowego oznaczenia zmian we wszystkich genach istotnych z punktu widzenia terapii raka płuca oraz dodatkowych biomarkerów (TMB, a także ekspresji PD-L1, w ramach jednego zlecenia) leczenie celowane lub immunoterapię można będzie zaoferować większej liczbie pacjentów z rakiem płuca niż dotychczas. Poza standardowym leczeniem finansowanym przez NFZ pacjent zostanie poinformowany o adekwatnych względem profilu molekularnego występującego u niego nowotworu opcjach leczenia zarejestrowanego, lecz jeszcze nieobjętego refundacją, terapiach off-label lekami zarejestrowanymi w innym nowotworze na podstawie tej samej mutacji, a także o terapiach eksperymentalnych (prowadzonych w ramach badań klinicznych).</i> W badaniu, w którym ocenie poddano potencjalne korzyści z całej strategii testowania możliwej do realizacji w ramach jednego zlecenia diagnostyki FoundationMedicine (test FMI, w tym ocena mutacji, rearanżacji i TMB oraz badanie PD-L1 IHC) w dużej kohorcie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (N = 9450) wspomniana strategia diagnostyczna pozwalała na kwalifikację do standardowego leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii aż 70,5% testowanych pacjentów. Przy tym większość (86,7%) spośród pozostałych 29,5% osób miała możliwość kwalifikacji do innej (niestandardowej) terapii celowanej, w tym w ramach badań klinicznych, w oparciu o uzyskany profil genomowy guza⁹.</p> <p>- <i>Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca otrzymujący leczenie celowane żyją dłużej od chorych z takimi samymi mutacjami nie otrzymujących dopasowanego leczenia, co pozwala wnioskować o pozytywnym wpływie wykonywania kompleksowego profilowania molekularnego takiego jako testy FMI, zapewniającego bardziej czułe i trafne wykrywanie aberracji genetycznych w DNA guza, na wyniki całości postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</i> W badaniu przeprowadzonym na dużej kohorcie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (N = 4064), u których zastosowano diagnostykę CGP NGS testem FMI, a dane zebrano w bazie umożliwiającej łączenie charakterystyk klinicznych i wyników profilowania molekularnego stwierdzono, że wśród pacjentów, u których wykryto zmianę stanowiącą cel leczenia wg wytycznych NCCN zastosowanie dopasowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie związane było z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym (OS – overall survival) od momentu rozpoznania zaawansowanego nowotworu, w porównaniu do pacjentów z tymi samymi mutacjami, u których nie zastosowano leczenia celowanego zgodnego z wytycznymi NCCN o przeciętnie 7,1 miesiący: mediana OS 18,6 mies. vs 11,4 mies.; różnica median = 7,1 mies. (95% CI: 3,5–10,1 mies.), p < 0,001.¹⁰</p> <p>- <i>Status badań CGP NGS jako metody diagnostycznej opartej na dowodach naukowych (ang. evidencebased) potwierdzają zalecenia zawarte w wytycznych leczenia raka płuca polskich i renomowanych zagranicznych towarzystw naukowych.</i> W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zalecana jest równoczesna ocena istotnych klinicznie biomarkerów przeprowadzona na podstawie jednego skierowania lekarskiego. Zaznaczono, że metoda NGS umożliwia jednoczesową ocenę stanu wielu zaburzeń genetycznych, skraca czas wykonania pełnego zakresu badań molekularnych i znacząco ogranicza zużycie materiału tkankowego. Obecnie zalecana diagnostyka, u chorych z zaawansowanym NDRP niepłaskonabłonkowym i wybranych pacjentów z NDRP płaskonabłonkowym, obejmuje stan genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, przy czym zaznaczono, że zakres badań należy rozszerzyć w przypadku opracowania i objęcia refundacją kolejnych leków ukierunkowanych molekularnie (np. ukierunkowanych na mutacje w genach <i>BRAF</i> i <i>ERBB2</i> oraz rearanżacje genów <i>MET</i>, <i>RET</i> i <i>NTRK</i>).¹¹ <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> zaleca przeprowadzenie oceny uwzględniającej oznaczenie co najmniej mutacji <i>EGFR</i>, rearanżacji <i>ALK</i>, mutacji <i>KRAS</i>, rearanżacji <i>ROS1</i>, mutacji <i>BRAF</i>, fuzji <i>NTRK1/2/3</i>, mutacji <i>MET</i> (pominięcie eksonu 14), rearanżacji <i>RET</i> i mutacji <i>ERBB2</i> w ramach szerokiego profilowania molekularnego; ocenę taką należy wykonać u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, a rozważyć – także u chorych z podtypem płaskonabłonkowym tego nowotworu. NCCN zwraca uwagę, że tylko szerokie profilowanie molekularne umożliwia identyfikację rzadkich mutacji aktywujących, dla których skuteczne leki mogą być już dostępne lub udzielenie pacjentowi adekwatnej porady względem możliwości udziału w badaniach klinicznych.¹²</p> <p>Źródła:</p> <ol style="list-style-type: none"> ¹ Drilon A, et al. Clin Cancer Res. 2015;21(16):3631-9. ² Lim SM, et al. Oncotarget. 2016;7(17):24172-8 ³ Gitlitz BJ, et al. JTO Clin Res Rep. 2021;2(7):100194. ⁴ Schrock AB, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(13):3281-5. ⁵ Suh JH, et al. Oncologist. 2018;23(7):776-781 ⁶ Ali SM, et al. Oncologist. 2016;21(6):762-70 ⁷ Rozenblum AB, et al. J Thorac Oncol. 2017;12(2):258-268. ⁸ Tamże ⁹ Huang RSP, et al. Pa hol Oncol Res. 2021;27:592997. ¹⁰ Singal G, et al. JAMA. 2019;321(14):1391-1399. Erratum in: JAMA. 2020;323(5):480. ¹¹ Krzakowski M, et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. ¹² National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2023 — April 13, 2023. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>Dla grupy 3700 chorych na zaawansowane nowotwory z przerzutami, u 34,9% zidentyfikowano dzięki analizie NGS obejmującej 182 geny mutacje wobec których można było zastosować zarejestrowane leki. Efektem było przedłużenie PFS z 7,3 do 9,3 miesiący.</p> <p>Źródło: Tsimberidou, AM., Hong, D.S., Wheler, J.J. et al. Long-term overall survival and prognostic score predicting survival: the IMPACT study in precision medicine. J Hematol Oncol 12, 145 (2019). https://doi.org/10.1186/s13045-019-0835-1</p>
<p>6. Proszę wskazać, czy istnieje przewaga stosowania CGP NGS nad „small gene panel” NGS, tj. nad badaniem mutacji charakterystycznych wyłącznie dla danego nowotworu (np. NSCLC)?</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>CGP NGS pozwala wykryć rzadsze mutacje w ramach genów kwalifikujących chorych do programów lekowych, a przy okazji pozwala wykryć inne mutacje, które mogłyby wskazać chorego jako kandydata do np. badań klinicznych. Jeżeli koszt CGP nie jest wielokrotnie wyższy niż SGP NGS – taka diagnostyka ma sens.</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>Ten punkt wymaga konsultacji ze środowiskiem klinicystów. Niemniej według wiedzy PKPO personalizacja leczenia onkologicznego w ostatnich latach przyczyniła się do ogromnego postępu w leczeniu nowotworów złośliwych. Głębokie sekwencjonowanie nowej generacji polega na przebadaniu genomu komórki nowotworowej i zidentyfikowaniu w jednym badaniu wszystkich zaburzeń molekularnych, które są możliwe do wykrycia. W związku z powyższym w ocenie PKPO badanie metodą CGP NGS powinno zostać na stałe wpisane do systemu ochrony zdrowia i stanowić standard w postępowaniu diagnostycznym dla określonej grupy pacjentów.</p>

Ekspert	Treść pytania
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski</p>	<p>Podejścia oparte na panelach genowych typu hotspot są ograniczone pod względem możliwości wykrywania nowych złożonych biomarkerów, w tym nowych fuzji czy sygnatur genomowych. Przewaga CGP NGS nad „małymi panelami” NGS (hotspot NGS) wynika z większej kompleksowości diagnostyki (ocena kilkuset, zamiast wybranych kilku do kilkudziesięciu biomarkerów) oraz możliwości jednoczesnej oceny sygnatur genomowych (MSI, TMB, LOH/HRD; przy czym w przypadku TMB CGP stanowi jedyną możliwą metodę oceny). Podejście oparte na panelach hotspot jest często ograniczone do biomarkerów i wskazań z terapiami zatwierdzonymi przez organy regulacyjne, chociaż nowe terapie mogą być dostępne lub stać się dostępne wkrótce dzięki badaniom klinicznym lub innym ścieżkom umożliwiającym dostęp do terapii przed formalnym zatwierdzeniem. W sytuacji dynamicznego rozwoju terapii celowanych, stosowanie podejścia opartego na badaniach genetycznych typu hotspot powodować mogą utratę szansy na skuteczną innowacyjną terapię dla wielu pacjentów. Ocena za pomocą paneli wielogenowych CGP, dzięki większej kompleksowości, ma także dodatkowy potencjał wykrywania mutacji współistniejących – mogących warunkować pierwotną oporność na leczenie celowane (np. u chorych z NDRP), pomocy w różnicowaniu mnogich guzów pierwotnych od przerzutów (np. w raku płuca – od przerzutów wewnątrzplucnych), jak również kompleksowej analizy mutacji wtórnych w przypadku progresji lub oporności na leczenie celowane oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie (za pomocą nieinwazyjnej biopsji płynnej).</p> <p>Przewagę paneli wielogenowych (CGP NGS) nad małymi panelami potwierdzają wstępne wyniki wielośrodkowego badania klinicznego z randomizacją PROFILER 02 (NCT03163732), w którym wielogenowy panel NGS FoundationOne (324 geny) porównano z małym panelem NGS (87 genów) w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi (N = 339). W momencie przeprowadzenia dostępnej analizy 15% pacjentów rozpoczęło leczenie zalecone przez radę ds. nowotworów (ang. <i>Molecular Tumour Board</i>) na podstawie wyników diagnostyki molekularnej. Zastosowanie panelu NGS częściej niż w przypadku małego panelu NGS prowadziło do wskazania przez radę terapii celowanej lub immunoterapii jako leczenia właściwego dla pacjenta (u 8% chorych leczenie celowane wskazano na podstawie wyniku obu testów, u 6,2% – wyłącznie na podstawie CGP, a u 0,3% – wyłącznie na podstawie małego panelu). W grupach leczonych na podstawie wyników CGP i małego panelu NGS mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 3,2 mies. i 2,6 mies., a mediana OS – 8,7 mies. i 8,4 mies.¹ Przeprowadzona na podstawie wstępnych wyników cytowanego badania analiza ekonomiczna wskazała, że zastosowanie panelu CGP zamiast małego panelu NGS w diagnostyce molekularnej chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe może być także efektywne kosztowo²</p> <p>Źródło: ¹Tredan O, et al. JCO 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 3130-3130 ²Perrier L, et al. Value in Health 2022; 25(12 Suppl): S175.</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>Badanie CGP NGS ustala obecność somatycznych mutacji w sposób bezstronny (nieobciążony), stanowi to zasadniczą różnicę wobec badania NGS z użyciem paneli genów dedykowanych dla typu nowotworu. W mojej opinii nie jest to kwestia „przewagi”, jeśli doświadczony onkolog potrafi wskazać poprawnie stosowny panel genowy. To raczej zagadnienie związane z postępem technologii sekwencjonowania, dzięki której zbadanie wszystkich sekwencji kodujących „eksomu” ma taki sam koszt jak badanie pojedynczego panelu dla jednego typu nowotworu, zwiększając tym samym szanse znalezienie trudnych do przewidzenia mutacji.</p>
<p>7. Proszę o wskazanie sposobu postępowania w przypadku wykrycia mutacji zwiększającej ryzyko zachorowania na inny nowotwór niż obecnie leczony (np. wykrycie BRCA1 u pacjenta z NSCLC). Proszę również o wskazanie źródeł</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>Wykrycie mutacji innego genu w tkance nowotworowej nie stanowi dowodu, iż mutacja ta jest mutacją dziedziczną. Najczęściej jest to mutacja pojawiająca się dopiero na etapie nowotworzenia. Jeżeli chory nie ma obciążonego wywiadu rodzinnego – to prawdopodobieństwo, że mutacja np. BRCA1 wykryta w guzie jest mutacją dziedziczną jest relatywnie niewielkie. Aby to zweryfikować konieczna jest ocena stanu tego genu w zdrowych komórkach w organizmie np. we krwi lub białkach śluzowych.</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>Według wiedzy PKPO tacy pacjenci powinni być kierowani do poradni genetycznej, gdzie powinna zostać dokonana dalsza ocena pacjenta.</p>
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski</p>	<p>W przypadku wykrycia tego typu mutacji należy rozważyć skierowanie pacjenta do poradni genetycznej, gdzie dokonana zostanie ocena potrzeby ewentualnych dalszych badań (w tym rodzinnych).</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>Istniejąca sieć poradni onkogenetycznych powinna zapewnić właściwą opiekę. Zalecenia dotyczące dalszego postępowania są podejmowane na podstawie indywidualnej oceny ryzyka choroby nowotworowej, również obejmują krewnych pacjenta.</p>
<p>8. Proszę o wskazanie sposobu postępowania w przypadku: a) wykrycia mutacji dla których nie są obecnie refundowane terapie celowane w Polsce (wskazanie zarejestrowane, brak refundacji). b) wykrycia mutacji dla których nie zarejestrowano terapii celowanych (np. w przypadku rzadszych nowotworów dzielących mutacje z nowotworami powszechniejszymi (brak rejestracji, brak refundacji)</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>A – brak B – brak</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>a) W takich przypadkach polski system ochrony zdrowia daje możliwość refundacji danej terapii: w ramach procedury RDTL lub badania klinicznego. Ewentualnie pacjent może pokryć koszt leczenia. b) Według wiedzy PKPO w takich przypadkach pacjent powinien podlegać standardowemu leczeniu, zgodnego z aktualną wiedzą medyczną</p>
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski</p>	<p>a) Rozważenie możliwości refundacji danej terapii w trybie RDTL lub (jeśli nie jest to możliwe) – w ramach badania klinicznego lub ze środków własnych pacjenta. Jeżeli nie jest to możliwe zastosowane zostanie dostępne leczenie standardowe (niecelowane na mutację). b) W takich przypadkach stosowane będzie leczenie standardowe, można również rozważyć możliwość kwalifikacji pacjenta do badania klinicznego. Prawidłowo skonstruowany raport z badania CGP zawiera wykaz badań klinicznych prowadzonych dla pacjentów z wykrytymi w badaniu zaburzeniami genomowymi / sygnaturami genomowymi.</p>
<p>prof. dr hab. Marek Sanak</p>	<p>a) Jeżeli mutacja ma udokumentowany efekt czynnościowy – odnotowany w bazach danych – ubieganie się o refundację leczenia za granicą lub wniosek o import docelowy, b) sprawdzenie rejestru ClinicalTrials, udział w pacjenta w RCT</p>
<p>9. Proszę o wskazanie, czy istnieje zasadność refundacji technologii do badania zarówno próbek z tkanek nowotworu (biopsja tkankowa) oraz z krwi lub innych płynów ustrojowych (biopsja płynna). Czy technologie te stosowane są zamiennie czy są wobec siebie komplementarne?</p>	
<p>Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki</p>	<p>W przypadku biopsji płynnej – sens ma przede wszystkim SGP NGS Czułość biopsji płynnej jest mniejsza niż oceny tkanek nowotworu</p>
<p>Krystyna Wechmann</p>	<p>Według wiedzy PKPO obie technologie powinny być dostępne dla pacjentów onkologicznych w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia. Zaletą biopsji płynnej jest to, że pozyskanie materiału do badań odbywa się w sposób małoinwazyjny dla</p>

Ekspert	Treść pytania		
	pacjenta. Jednocześnie należy wskazać, że w biopsji płynnej możliwe jest wykrycie mutacji, które nie są obecne w pierwotnej biopsji tkanki. Stosowanie biopsji płynnej jest niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego.		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	Zasadne jest finansowanie obu metod, technologie te są wobec siebie komplementarne. Podstawę diagnostyki genetycznej stanowi oznaczenie klinicznie istotnych aberracji genowych w materiale tkankowym. Natomiast tzw. <u>biopsja płynna znajduje zastosowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych, w których pobranie materiału tkankowego od pacjenta nie jest możliwe lub jakość pobranego materiału tkankowego jest niewystarczająca do wiarygodnej analizy</u> (dotyczy to głównie pojedynczych chorych na raka płuca). Biopsja płynna, jako metoda nieinwazyjna, może znaleźć także zastosowanie w sytuacjach wymagających wielokrotnej oceny, jak np. monitorowanie odpowiedzi guza u pacjentów w trakcie terapii za pomocą NGS wolnego DNA nowotworowego. Źródło: Luchini C, et al. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1232-1243.		
prof. dr hab. Marek Sanak	Nie ma udokumentowanej przez EBM wartości uzyskanej z analiz biopsji płynnej, są to poszukiwania wczesnych markerów/biomarkerów guza. Jednoznaczne są wskazania do badania tkanki nowotworu.		
10. Proszę o wskazanie czy istnieje zasadność refundacji technologii analizy mutacji na podstawie DNA oraz RNA? W jaki sposób powinna być prowadzona diagnostyka (sekwencyjnie vs. symultanicznie vs. konieczność uwzględnienia obu opcji)?			
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	Na chwilę obecną ocena mutacji RNA nie ma ugruntowanego znaczenia praktycznego		
Krystyna Wechmann	W uzasadnionych klinicznie przypadkach lekarze powinni mieć możliwość wykonania badania na podstawie RNA co oznacza, że tego rodzaju badanie również powinno być finansowane ze środków publicznych. W tym temacie konieczne jest pozyskanie opinii środowiska klinicystów		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	Badania oparte na sekwencjonowaniu RNA w diagnostyce molekularnej nowotworów złośliwych również powinny być finansowane ze środków publicznych. W zależności od sytuacji klinicznej, w indywidualnych przypadkach zasadne może być przeprowadzenie testu opartego na sekwencjonowaniu RNA w celu identyfikacji fuzji genowych, np. po uzyskaniu niejednoznacznych wyników analizy DNA (sekwencyjnie).		
prof. dr hab. Marek Sanak	W praktyce, analiza DNA guza wystarcza w większości przypadków. Diagnostyka oparta na analizie transkryptomu może być potrzebna dla wykazania obecności transkryptów genów fuzyjnych, jeśli jest problem z ich wykryciem w WES. Badanie mRNA w większości przypadków może być celowane, na podstawie wyników z WES. Powinno być badaniem wykonywanym po WES (sekwencyjnie).		
11. Proszę wskazać jakie dodatkowe szkolenia/kursy powinien ukończyć personel medyczny w celu zapewnienia poprawności interpretacji wyników CPG NGS?			
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	Ocena wyników CPG NGS, z uwagi na to, że i tak pod uwagę bierze się jedynie status genu/genów, które stanowią cel terapeutyczny dla REFUNDOWANYCH terapii – rozbudowana wiedza personelu medycznego w zakresie interpretacji CPG NGS nie jest krytyczna. Większość wyników NGS i tak posiada komentarze na temat znaczenia klinicznego (prognostyczne/predykcyjne) poszczególnych mutacji. Brak możliwości stosowania leczenia celowanego w ramach onkologii precyzyjnej nie uzasadnia szkolenia personelu medycznego w zakresie rozumienia znaczenia poszczególnych mutacji w procesach sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, wpływu na biologię nowotworu oraz kształtowania takich cech nowotworu jak chemiowrażliwość, hormonowrażliwość.		
Krystyna Wechmann	Według wiedzy PKPO do interpretacji wyników CGP NGS nie są wymagane dodatkowe szkolenia.		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	Prawidłowo skonstruowany raport z badania panelem CGP NGS otrzymywany przez lekarza, który zlecił badanie zawiera szczegółowe informacje o wykrytych klinicznie istotnych zmianach genomowych, jak również terapiach, które mogą być zastosowane u pacjenta o danym profilu zmian molekularnych – z wyszczególnieniem terapii zarejestrowanych, z określeniem poziomu dowodów naukowych oraz (odrębnie) terapii w fazie badań. Nie jest więc on trudny w interpretacji dla specjalisty onkologa. Można rozważyć krótkie, jednorazowe szkolenie w celu zapoznania personelu ze strukturą tego typu raportu.		
prof. dr hab. Marek Sanak	Szkolenie bioinformatyczne z zakresu wizualizacji mutacji somatycznych na podstawie danych w plikach z WES (.bam i .vcf), bieżąca umiejętność posługiwania się ogólnodostępnymi bazami z zakresu onkogenetyki.		
12. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego1 – określonego na początku formularza:			
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input type="checkbox"/> niezdolność do pracy </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input type="checkbox"/> obniżenie jakości życia </td> </tr> </table> Uzasadnienie: Skutkiem nieefektywnie leczonej choroby nowotworowej jest zgon	<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input type="checkbox"/> obniżenie jakości życia
<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input type="checkbox"/> obniżenie jakości życia		
Krystyna Wechmann	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia </td> </tr> </table> Uzasadnienie: Procedowana technologia dotyczy pacjentów cierpiących na złośliwe nowotwory co oznacza, że wszystkie wyżej wymienione czynniki mogą u nich wystąpić.	<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia
<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia </td> </tr> </table> Uzasadnienie: Opiniowana metoda diagnostyczna znajdzie zastosowanie przede wszystkim u chorych z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, głównie z rozpoznaniem raka płuca lub raka jajnika. Są to wskazania prowadzące do wszystkich w/w następstw.	<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia
<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia		
prof. dr hab. Marek Sanak	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia </td> </tr> </table> Uzasadnienie: postępująca choroba nowotworowa jest precyzyjnie definiowane w zakresie średniego czasu przeżycia, zależy od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania, wykonanych procedur medycznych (leczenie cytotoredukcyjne, chemo- i radioterapia)	<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia
<input checked="" type="checkbox"/> przedwczesny zgon <input type="checkbox"/> niezdolność do samodzielnej egzystencji <input checked="" type="checkbox"/> niezdolność do pracy	<input checked="" type="checkbox"/> przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba <input checked="" type="checkbox"/> obniżenie jakości życia		

Ekspert	Treść pytania	
13. Istotność wnioskowanej technologii:		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	<input type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia <input checked="" type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input type="checkbox"/> zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <input type="checkbox"/> poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Usadnienie: Większość terapii celowanych ma znaczenie w leczeniu paliatywnym.		
Krystyna Wechmann	<input type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia <input type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input checked="" type="checkbox"/> zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <input checked="" type="checkbox"/> poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Usadnienie: Omawiane badanie będzie stosowane u pacjentów cierpiących na zaawansowane nowotwory złośliwe u pacjentów zakwalifikowanych do pierwszej lub kolejnych linii farmakoterapii paliatywnej.		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	<input type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia <input type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input checked="" type="checkbox"/> zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <input checked="" type="checkbox"/> poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Usadnienie: Opiniowana metoda diagnostyczna znajdzie zastosowanie przede wszystkim u chorych z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, kwalifikowanych do pierwszej lub kolejnych linii farmakoterapii paliatywnej. Celem leczenia na tym etapie jest wydłużenie przeżycia i poprawa jego jakości.		
prof. dr hab. Marek Sanak	<input checked="" type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia <input checked="" type="checkbox"/> ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	<input checked="" type="checkbox"/> zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <input type="checkbox"/> poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Jw. Usadnienie: postępująca choroba nowotworowa jest precyzyjnie definiowane w zakresie średniego czasu przeżycia, zależy od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania, wykonanych procedur medycznych (leczenie cytoredukcyjne, chemo- i radioterapia)		
14. Proszę o wskazanie, zgodnie z posiadaną wiedzą oraz w oparciu o piśmiennictwo w jakich krajach na świecie, wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych i na jakich zasadach?		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	Większość krajów zachodniej Europy i USA	
Krystyna Wechmann	Według danych ujętych w raporcie Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów (2023 r.) opracowanego m.in. przez prof. Piotra Rutkowskiego wynika, że: <ul style="list-style-type: none"> • Część krajów UE wprowadziły finansowanie CGP NGS w ramach swoich systemów publicznych – m.in. Niemcy, Szwajcaria, Francja, Chorwacja, Austria. • Niektóre finansują badanie w przypadku grupy nowotworów: Hiszpania, Szwecja. • Niektóre kraje UE finansują CGP NGS w odniesieniu do konkretnych nowotworów (np. Norwegia, Węgry, Łotwa) 	
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	Według mojej wiedzy diagnostyka przy użyciu paneli CGP NGS jest finansowana ze środków publicznych między innymi w następujących krajach: <ul style="list-style-type: none"> - w Austrii – u chorych z nowotworami - w Niemczech, Szwajcarii, Francji, Norwegii, USA, Japonii – u chorych z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi - w Chorwacji – u chorych z nowo zdiagnozowanymi nowotworami złośliwymi w stadium przerzutowym - w Szwecji, na Łotwie, na Węgrzech – u chorych z wybranymi nowotworami złośliwymi - w ograniczonym zakresie (np. w niektórych regionach) także we Włoszech, Hiszpanii, Czechach 	
prof. dr hab. Marek Sanak	Next generation sequencing (NGS) for Medicare beneficiaries with advanced cancer. Od 27.01.2020. Źródło CMS CAG-00450R.	
15. Jakie warunki formalne, organizacyjne oraz badania lub procedury medyczne powinny być uwzględnione w realizacji przedmiotowego świadczenia, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta. Proszę również o wskazanie, jakie wymagania powinny spełniać laboratoria, które mogłyby wykonywać badania CGP, a także opisać logistykę (przygotowanie próbek, transport, ramy czasowe).		
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Wysocki	Warunki realizacji	Wymagania szczegółowe
	Warunki i miejsce realizacji świadczenia	Zwalidowane i certyfikowane laboratorium genetyczne
	Personel medyczny	Genetycy kliniczni
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	NGS
	Pozostałe warunki	
	Informację o laboratoriach	
	a) Proszę o wskazanie wymagań dla powyższych warunków poprzez wypełnienie zaproponowanej powyżej tabeli, lub b) Odniesienie się do warunków wymaganych dla świadczenia wskazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej – KŚOZ (w załączeniu). Uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego:	
Krystyna Wechmann	Warunki realizacji	Wymagania szczegółowe
	Warunki i miejsce realizacji świadczenia	
	Personel medyczny	
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	
	Pozostałe warunki	
	Informację o laboratoriach	
	a) Proszę o wskazanie wymagań dla powyższych warunków poprzez wypełnienie zaproponowanej powyżej tabeli, lub	

Ekspert	Treść pytania	
	b) Odniesienie się do warunków wymaganych dla świadczenia wskazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej – KŚOZ (w załączeniu). Uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego:	
Prof. dr hab. nauk med. Piotr Rutkowski	Warunki realizacji	Wymagania szczegółowe
	Warunki i miejsce realizacji świadczenia	SOLO III w ramach KSO
	Personel medyczny	Wymagania
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	
	Pozostałe warunki	
	Informację o laboratoriach	Certyfikacja
	a) Proszę o wskazanie wymagań dla powyższych warunków poprzez wypełnienie zaproponowanej powyżej tabeli, lub b) Odniesienie się do warunków wymaganych dla świadczenia wskazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej – KŚOZ (w załączeniu). Warunki wskazane w załączonej KŚOZ opiniują pozytywnie. Uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego: generalnie w pełni popieram finansowanie w/w świadczenia ze środków publicznych	
prof. dr hab. Marek Sanak	Warunki realizacji	Wymagania szczegółowe
	Warunki i miejsce realizacji świadczenia	pracownia genetyki molekularnej
	Personel medyczny	diagnosta laboratoryjny, spec. Laboratoryjna genetyka medyczna, dostępny konsultant lekarz spec. Genetyka kliniczna, ew. bioinformatyk
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	instrument do NGS o dużej przepustowości, infrastruktura informatyczna (szybka sieć, NAS serwer), typowe zamrażarki -70 st, wirówki, inkubatory, termocykler, bioanalyzer do bibliotek DNA itp.
	Pozostałe warunki	-
	Informację o laboratoriach	-
	a) Proszę o wskazanie wymagań dla powyższych warunków poprzez wypełnienie zaproponowanej powyżej tabeli, lub b) Odniesienie się do warunków wymaganych dla świadczenia wskazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej – KŚOZ (w załączeniu). Uwagi ogólne do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego: brak	

10.7. Inne świadczenia obejmujące diagnostykę genetyczną

Dodatkowo odnaleziono inne świadczenia obejmujące diagnostykę genetyczną pacjentów, które zebrano poniżej.

Zarządzenia Prezesa NFZ

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (umowa AOS)

Tabela 32. Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych (Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z 30 marca 2023 r., Załącznik 5a)

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Załącznik	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
5.05.00.0000087	Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiego zespołu genetycznego	114	Warunki realizacji zgodne z Rozp. AOS określone w: zał. Nr 1 lp. 21 (warunki dla <i>Porada specjalistyczna – genetyka</i>)	Produkt rozliczeniowy uwzględnia: (1) zebranie wywiadu chorobowego i rodzinnego z konstrukcją graficzną rodowodu, oraz (2) analizę dotychczasowej dokumentacji medycznej, oraz (3) badanie fizykalne pacjenta z uwzględnieniem dokładnej dysmorfologicznej oceny (w tym badania antropometryczne), oraz (4) sporządzenie dokumentacji fotograficznej pacjenta, oraz (5) analizę dokumentacji fotograficznej pacjenta i członków jego rodziny z zastosowaniem programów analizujących cechy dysmorficzne oraz (6) ocenę wyników specjalistycznych badań genetycznych przeprowadzoną z wykorzystaniem genetycznych baz danych, w szczególności: London Dismorphology Database, POSSUM, Face2Gene, OMIM oraz postawienie rozpoznania/podejrzenia klinicznego u pacjenta oraz wyliczenie ryzyka/prawdopodobieństwa powtórzenia się schorzenia dla potomstwa i innych krewnych pacjenta oraz – opracowanie pisemnej karty informacyjnej dla pacjenta, zawierającej m in. informacje na temat rozpoznania, rokowania, wpływu zmiany genetycznej na innych członków rodziny (z uwzględnieniem wskazań do badań genetycznych), dalszego postępowania, w tym

Kod	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Załącznik	Uwagi, odnoszące się do zasad rozliczania i finansowania świadczeń
				postępowania profilaktycznego, a także omówienie zasad dalszego postępowania lekarskiego i rehabilitacyjnego.

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna (umowa SOK)

Tabela 33. Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod i nazwa produktu	Wartość (jedn. rozl.)	Podstawa prawna
11.1212.010.02 11.1212.161.02 (do ukończenia 18 r.ż.)	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwar. ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika	5.10.00.0000172: Badanie mutacji w genie BRCA1*	260 (punkt)	Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r. (Załącznik 2)
		5.10.00.0000173: Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2*	350 (punkt)	
		5.10.00.0000174: Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS*	1192 (punkt)	
		5.10.00.0000175: Badanie rodzinnej mutacji*	300 (punkt)	
		5.10.00.0000176: Badania immunohistochemiczne w przypadku diagnozy raka piersi w biopsji gruboigłowej*	410 (punkt)	
11.1212.020.02 11.1212.162.02 (do ukończenia 18 r.ż.)	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy	5.10.00.0000175: Badanie rodzinnej mutacji**	320 (punkt)	Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r. (Załącznik 2)
		5.10.00.0000177: Badanie mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN*	4164 (punkt)	
		5.10.00.0000178: Badanie niestabilności mikrosatelitarnej z tkanki – badanie genetyczne	0 (produkt statystyczny)	
		5.10.00.0000179: Badanie niestabilności mikrosatelitarnej z tkanki – badanie immunohistochemiczne		
		5.10.00.0000180: Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie APC wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)		
		5.10.00.0000181: Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)		
		5.10.00.0000182: Badania w kierunku wykrycia mutacji w genie STK11 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)		
		5.10.00.0000183: Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach SMAD4 i BMPR1A wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)		
		5.10.00.0000184: Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie MUTYH wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)		
		5.10.00.0000185: Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS)		
11.1212.030.02 11.1212.163.02 (do ukończenia 18 r.ż.)	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwar. ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)	5.10.00.0000186: Badanie mutacji w genie RB1***	1231 (punkt)	
		5.10.00.0000187: Badanie mutacji w genie VHL***	400 (punkt)	

*rozliczanie zgodnie z zasadami określonymi w poz. 32 załącznika nr 5 do rozporządzenia; **rozliczanie z zgodnie z zasadami określonymi w poz. 33 załącznika nr 5 do rozporządzenia; ***rozliczanie zgodnie z zasadami określonymi w poz. 34 załącznika nr 5 do rozporządzenia.