



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 111/2023 z dnia 25 września 2023 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą
wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS)
w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”
jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady do zakresu i warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia 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. Diagnostyka onkologiczna oparta o badania molekularne ma na celu diagnostykę typu nowotworu, która pozwala na właściwy dobór terapii kierunkowanych molekularnie a także na precyzyjne monitorowanie leczenia.

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

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 kartą świadczenia opieki zdrowotnej warunki kwalifikacji pacjentów z innymi nowotworami, uwzględniają warunek uzyskania pozytywnej decyzji Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego.

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 leczenie szpitalne jako kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych.

W wykazie badań genetycznych finansowanych w ramach leczenia szpitalnego (załącznik Nr 7 do zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ dotyczącego 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 rozpoznań, które obejmują m.in. wskazania wnioskowane, tj.: rak płuca (ICD-10 C34), rak jajnika, jajowodu i otrzewnej (ICD-10, C56, C57, C48).

Dowody naukowe

Do analizy włączono jedno badanie (Lin 2019), w którym oceniano skuteczność kliniczną terapii przeciwnowotworowej wśród 55 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.

Sprawność diagnostyczną CGP NGS oceniano na podstawie badań klinicznych bez randomizacji w zakresie detekcji mutacji genu EGFR u pacjentów z rakiem płuca. Badanie 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 celowym (jednogenowym; CADTH 2022).

Zasadność wykorzystywania diagnostyki molekularnej w nowotworach płuc, jajnika, jajowodu i otrzewnej ujęto w rekomendacjach klinicznych.

Diagnostyka molekularna 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).

W przypadku raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wytyczne wskazują na możliwość zastosowania lub zalecają diagnostykę techniką NGS. Żadne z wytycznych nie odnoszą się bezpośrednio do CGP i wskazują jedynie zakres mutacji, który powinien być testowany w wariancie 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).

Według opinii eksperckich propozycja wprowadzenia CGP NGS pozwala na rozwiązanie obecnych problemów związanych z diagnostyką molekularną nowotworów, obejmujących brak lub opóźnienie kwalifikacji chorych do nowoczesnych terapii już w I linii leczenia i negatywnym wpływem na rokowanie, ocena tylko pojedynczych biomarkerów, niewystarczających do podjęcia optymalnej decyzji o wyborze leczenia), skąpy materiał biopsyjny i nieadekwatna jakość próbek, niepozwalające na przeprowadzenie pełnej sekwencji odrębnych testów), ocena poszczególnych biomarkerów wymaga różnych pracowni diagnostycznych. Niemniej jeden z ekspertów wskazuje, że diagnostyka CGP NGS jest uzasadniona, jeśli jej koszt nie jest wielokrotnie wyższy od kosztu małego panelu NGS.

Problem ekonomiczny

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową CGP NGS. Szacowane koszty inkrementalne wprowadzenie finansowanie testowania CGP NGS, przy założeniu, że diagnostyka genetyczna będzie dostępna dla wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca oraz rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, wyniosą od 64 mln zł do 71 mln zł.

Przy założeniu, że diagnostyka będzie dostępna wyłącznie dla pacjentów z zaawansowanym NSCLC i wyłącznie w zakresie mutacji charakterystycznych dla NSCLC (mały panel NGS), koszty inkrementalne wyniosą od 3,9 mln zł do 4,3 mln PLN. Odnaleziono informacje o finansowaniu NGS ze środków publicznych w sześciu krajach (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Japonia i Australia). W większości krajów w przypadku badań NGS ustalono limit finansowania, a najczęściej spotykanym nowotworem w którym stosuje się diagnostykę NGS jest rak płuc.

Główne argumenty decyzji

Oceniając skuteczność CGP NGS należy zwrócić uwagę na małą liczbą dowodów klinicznych (pojedyncze badanie kliniczne) oceniających wpływ tej metody diagnostycznej nad metodami standardowymi.

Równocześnie wytyczne kliniczne wskazują na konieczność wykonywania rozszerzonych badań genetycznych w celu ustalenia właściwej metody terapii nowotworów.

Wdrożenie tej metody diagnostycznej w pełnym zakresie wiąże się z istotnymi kosztami inkrementalnymi.

W związku z tym Rada uznaje za zasadne wprowadzenie diagnostyki genetycznej u pacjentów z NSCLC (biorąc pod uwagę wiodącą rolę raka płuca jako podstawowej przyczyny zgonu u kobiet i mężczyzn) oraz u pacjentów z nowotworami jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Rada wskazuje na konieczność wykonywania celowanych badań NGS (mały panel) w pierwszej kolejności, a badanie rozszerzone w przypadkach wątpliwych. Etapowe włączanie diagnostyki genetycznej jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, odpowiada również konieczności prowadzenia takiej diagnostyki ze względu na warunki włączania do programu jak również pozwoli zweryfikować rozwiązania systemowe – certyfikacja laboratoriów, szkolenia personelu itd., jak również obniżyć koszty inkrementalne.

W dalszej perspektywie, po pozytywnym zweryfikowaniu wprowadzanego świadczenia, zasadne jest rozszerzenie o dodatkowe wskazania (np. mięsaki i nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia).

Decyzja o prowadzeniu diagnostyki NGS w konkretnych wskazaniach powinna mieć charakter ogólnokrajowy, a nie pozostawać w gestii ośrodków regionalnych

ze względu na konieczność zapewnienia równego dostępu do świadczeń gwarantowanych.

Uwagi Rady do warunków realizacji świadczenia

- *Należy rozdzielić wymogi dla poradni genetycznych i pracowni molekularnych; w obecnej wersji nie jest to czytelne.*
- *Rada sugeruje usunięcie zapisu „dostęp do baz dysmorfologicznych – London Dysmorphology Database lub Possum”, ze względu na brak bezpośredniego zastosowania baz w badaniu CGP NGS nowotworów.*
- *Rada wskazuje na brak zasadności posiadania pracowni cytogenetycznej i cytogenetyki molekularnej w badaniach CGP NGS w nowotworach. Propozycja usunięcia wymogu dla tych 2 pracowni. Zapis "w lokalizacji", należy zastąpić " w ramach struktury organizacyjnej".*
- *Rada rekomenduje żeby badania CGP NGS mogły być zlecane przez lekarzy ze specjalizacją w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii, ginekologii onkologicznej lub chirurgii onkologicznej.*
- *Rada wskazuje na brak zasadności posiadania sprzętu do cytogenetyki klasycznej w przypadku badań CGP NGS, natomiast należy uzupełnić opis świadczenia o konieczność posiadania sekwenatora NGS.*
- *Rada proponuje dopuścić do realizacji świadczenia laboratoria akredytowane wg. normy PN–EN ISO/IEC 17025 lub 15189 lub certyfikowane przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka w zakresie jakości laboratoriów oraz usunąć zapis o konieczności realizacji szkoleń.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej nr: WS.420.13.2023 „Badanie kompleksowego profilowania genomowego metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi – ocena zasadności kwalifikacji świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej”; data ukończenia: 21.09.2023 r.