



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 30/2024 z dnia 15 kwietnia 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne
wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych
wad metabolizmu” jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu:

- *Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu – brak kodu ICD-9,*
- *Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS – brak kodu ICD-9,*
- *Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi – brak kodu ICD-9,*
- *Pteryny w moczu – brak kodu ICD-9”,*

jako świadczenia gwarantowanego, dostępnego w ramach świadczeń: porada specjalistyczna – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci, a także porada specjalistyczna – choroby metaboliczne.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne z zakresu chemii klinicznej wykorzystywane są w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu (WWM) i obejmują analizy wykonywane z krwi i/lub moczu pacjentów z podejrzeniem (diagnostyka) lub rozpoznaniem (monitorowanie) WWM.

Celem kwalifikacji badań objętych zleceniem Ministra jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) jest optymalizacja diagnostyki i monitorowania terapii pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu (WWM), poprzez umożliwienie realizacji badań w ramach

AOS i tym samym zmniejszenie liczby pacjentów, u których przedmiotowe badania realizowane są w ramach leczenia szpitalnego lub z wykorzystaniem ścieżki diagnostycznej kwalifikacji chorych do wybranych programów lekowych.

Rozpoznanie WWM może dotyczyć osoby w każdym wieku. W Polsce rocznie rodzi się ok. 156-220 osób z WWM, które mogą zostać zdiagnozowane m.in. na podstawie wyników badań przesiewowych noworodków. Program badań przesiewowych nie umożliwia jednak diagnostyki pogłębionej (w tym diagnostyki różnicowej) oraz monitorowania choroby. Ponadto rozpoznanie WWM może dotyczyć także osób w wieku poniemowlęcym, w tym także osób dorosłych. Rozpoznanie oraz monitorowanie choroby, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną wymaga wykonania wysokospecjalistycznych badań z zakresu chemii klinicznej, które wykonywane są obecnie w wybranych wysoko wyspecjalizowanych w zakresie diagnostyki chorób rzadkich medycznych laboratoriach diagnostycznych zlokalizowanych w wybranych instytutach naukowo-badawczych nadzorowanych przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS obejmuje badania laboratoryjne, które mogą częściowo odpowiadać badaniom będącym przedmiotem analizy Agencji (m.in. oznaczenie aminokwasów, leucyny, kwasów organicznych, fenyloalaniny, homocysteiny, acylokarnityny), jednakże zakres badań, technika analityczna oraz pośrednio wycena, nie pozwalają na wykonanie pełnej diagnostyki oraz monitorowania stanu pacjenta z WWM zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, potwierdzoną przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe, specjalizujące się w diagnostyce i terapii wrodzonych wad metabolizmu. W praktyce niewystarczająca dostępność do wnioskowanych badań laboratoryjnych staje się przyczyną kierowania pacjentów do pobytów w oddziałach szpitalnych, zajmujących się diagnostyką i leczeniem WWM, w szczególności do oddziałów realizujących świadczenia szpitalne z zakresu pediatrii metabolicznej.

Diagnostyka chorób metabolicznych na poziomie biochemicznym polega na analizie jakościowej lub ilościowej określonych biomarkerów swoistych dla danej choroby, m.in. z wykorzystaniem następujących technik diagnostycznych:

- Profil aminokwasów w osoczu/surowicy tzn. oznaczenie ilościowe stężeń aminokwasów metodą HPLC (wysokosprawnej chromatografii cieczowej) lub analizatorem. Zależnie od rodzaju wrodzonej wady metabolizmu, monitoruje się różne aminokwasy.

- *Profil aminokwasów w „suchej” kropli krwi metodą MS/MS (tandemowej spektrometrii mas) jest analizą ilościową, stosowaną w badaniach przesiewowych noworodków, ale też w skriningu selektywnym; tzn. wykonywaną u osób z klinicznym podejrzeniem wrodzonych wad metabolizmu. W Polsce oznaczamy 15 różnych aminokwasów w tej analizie. Procedura przygotowania próbki jest względnie krótka i prosta. Materiał do badań (sucha kropla krwi na bibule) jest łatwy w przechowywaniu i transporcie (KŚOZ, Diagnostyka 2016).*
- *Profil kwasów organicznych w moczu badany metodą GC/MS (gazowej spektrometrii mas) zawiera bardzo różne metabolity, które wynikają zarówno z metabolizmu endogennego, tj. z choroby, ale też z diety pacjenta, a także z leków, które otrzymuje. Wariantów takich profili jest bardzo dużo, a u tego samego pacjenta badania te pobierane za każdym razem mogą być różne. Potencjalnie analizą tą można wykryć lub zasugerować wrodzone zaburzenia metabolizmu z różnych szlaków: aminokwasów, β -oksydacji kwasów tłuszczowych czy puryn/pirymidyn (KŚOZ, Diagnostyka 2016).*

Na podstawie profilu kwasów organicznych można diagnozować acydurie (kwasice metaboliczne), które charakteryzują się akumulacją metabolitów, które nie są obecne lub występują w niewielkiej ilości w warunkach fizjologicznych. Interpretacja profilu kwasów organicznych powinna opierać się na ogólnym wzorcu metabolitów obecnych w moczu w nieprawidłowych ilościach, a nie na indywidualnych nieprawidłowościach (Gallagher 2018).

Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu, aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi

Badanie profilu aminokwasów pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie 26 aminokwasów (alaniny, argininy, asparaginy, beta-alaniny, cytruliny, fenyloalaniny, glicyny, glutaminy, histydyny, homoargininy, izoleucyny, kwasu asparaginowego, kwasu gamma-aminomastłowego (GABA), kwas glutaminowego, leucyny, lizyny, metioniny, ornityny, proliny, sarkozyny, seryny, tauryny, treoniny, tryptofanu, tyrozyny i waliny) w wybranym materiale biologicznym (np. osoczu, surowicy, suchej kropli krwi czy w moczu). Oznaczenie wykonywane jest metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) i wykorzystywane jest w diagnostyce i monitorowaniu wielu chorób metabolicznych (m.in. acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej).

Oznaczenie aminokwasów rozgałęzionych (leucyny, izoleucyny i waliny) jest wykorzystywane m.in. w monitorowaniu stanu pacjentów z chorobą syropu

klonowego. Oznaczenie w suchej kropli krwi można wykonać przy użyciu m.in. chromatografii cieczowej – tandemowej spektrometrii mas (LC-MS/MS)

Profil acylokarnityn w „suchej” kropli krwi

Acylokarnityny są produktami pośrednimi metabolizmu oksydacyjnego, które składają się z grupy acylowej estryfikowanej do cząsteczki karnityny. Pacjenci z defektami katabolizmu aminokwasów rozgałęzionych lub dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu kwasów tłuszczowych gromadzą specyficzne dla choroby acylokarnityny w płynach ustrojowych. Ilościowa metoda oznaczania profilu acylokarnityn w „suchej kropli krwi” jest metodą laboratoryjną pozwalającą na diagnostykę i różnicowanie chorób metabolicznych np. rozróżnienie acydurii propionowej od metylomalonowej. Poza wrodzonymi wadami metabolizmu, nieprawidłowe profile acylokarnityn mogą być także efektem innych stanów klinicznych lub sposobu odżywiania, np. dysfunkcji wątroby lub stosowania diety ketogennej czy przedłużonego głodzenia. (Longo 2022)

Oznaczenie profilu acylokarnityn pozwala na ilościowe i jakościowe oznaczenie m.in. C2 (acetylokarnityny), C3 (propionylokarnityny), C3DC (malonylokarnityny), C4 (butyrylokarnityny/ izobutyrylokarnityny), C4-OH (3-hydroksybutyrylokarnityny/ 3-hydroksyizobutyrylokarnityny), C4DC (metylomalonoylokarnityny/ bursztynylokarnityny), C5:1 (tigloilokarnityny/ metylokrotonoylokarnityny), C5 (izowalerylokarnityny/ walerylokarnityny/ 2-metylobutyrylokarnityny/ piwalolilokarnityny), C5-OH (3-hydroksyizowalerylokarnityny/ 2-metylo-3-hydroksybutyrylokarnityny), C5DC (glutarylokarnityny), C6 (heksanoilokarnityny), C6DC (adypilokarnityny/ metyloglutarylokarnityny), C8 (oktanoilokarnityny), C10:2 (dekadienoilokarnityny), C10 (dekanoilokarnityny), C12 (dodekanoilokarnityny), C14 (mirystoilokarnityny), C14:1 (tetradekenoilokarnityny), C16 (palmitoilokarnityny), C16-OH (3-hydroksypalmitoilokarnityny), C18:1 (oleilokarnityny), C18 (stearoilokarnityny), C18-OH (3-hydroksystearoilokarnityny). (DP 2024)

Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS.

Analiza profilu kwasów organicznych (OAP ang. organic acid profile) umożliwia identyfikację wrodzonych wad metabolizmu (np. kwasicy izowaleryanowej, kwasicy metylomalonowej, kwasicy propionowej) oraz innych chorób poprzez detekcję specyficznych dla nich, obecnych w moczu patologicznych metabolitów. Badanie wykonywane jest metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC/MS). Na podstawie analizy uzyskanego chromatogramu, można ocenić względne stężenia kilkuset związków

organicznych, m.in.: metabolitów glikolizy (kwas mlekowy, kwas pirogronowy), metabolitów cyklu kwasu cytrynowego (kwas cytrynowy, kwas 2-ketoglutarowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas fumarowy), produktów metabolizmu białek czy metabolitów pirymidyn (uracyl, dihydrouracyl, tymina, dihydrotymina). (Masdiag 2024)

Bursztynyloaceton w „suchej” kropli krwi

Bursztynyloaceton i jego pochodne powstają w wyniku deficytu enzymu hydrolazy fumaryloacetoacetanu (PAH), który katalizuje ostatni etap metabolizmu tyrozyny. Jego brak prowadzi do powstania alternatywnych metabolitów powodujących uszkodzenie wątroby, nerek i obwodowego układu nerwowego. Oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi jest jednym z badań diagnostycznych pozwalających na m.in. diagnozę oraz monitorowanie przebiegu choroby. (AOTMiT 2015)

Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi

Homocysteina to aminokwas powstający z przemian chemicznych naturalnie występującego w organizmie człowieka aminokwasu pochodzenia zwierzęcego – metioniny. Ma on działanie aterogenne oraz wykazuje aktywność prozakrzepową. Upośledzony metabolizm homocysteiny prowadzi do podwyższenia jej stężenia we krwi (hiperhomocysteinemi), co skutkuje nadprodukcją wolnych rodników, indukowanym stresem oksydacyjnym, zaburzeniami w funkcjonowaniu mitochondriów, ogólnoustrojowym stanem zapalnym i zwiększonym ryzykiem rozwoju wielu chorób (m.in. miażdżycy, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego, zdarzeń zakrzepowych, rozwoju i progresji raka, osteoporozy, chorób neurodegeneracyjnych). Analizę ilościową homocysteiny w „suchej” kropli krwi można wykonać metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS). (Kapturkiewicz 2024, Koklesova 2021)

Kwas metylomalonowy (MMA) jest produktem ubocznym szlaku metabolizmu propionianów, w którym aminokwasy rozgałęzione, kwasy tłuszczowe i cholesterol są katabolizowane do propionylo-CoA w mitochondriach. Propionylo-CoA jest następnie przekształcany w D-metylomalonilo-CoA przez karboksylazę propionylo-CoA. Witamina B12 jest m.in. kofaktorem mutazy metylomalonylo-CoA przekształcającej go w sukcylo-CoA. Upośledzenie aktywności tego enzymu w następstwie niedoboru witaminy B12 powoduje konwersję metylomalonylo-CoA do kwasu metylomalonowego (MMA) i zwiększenie jego stężenia we krwi. MMA stanowi swoisty marker odzwierciedlający zaopatrzenie organizmu w witaminę B12 z czułością większą

niż jej stężenie w surowicy. Ponad to oznaczenie stężenia kwasu metylomalowego wykorzystuje się m.in. w diagnostyce różnicowej acydurii propionowej od metylomalonowej. (Tejero 2023, Szmydki-Baran 2024)

Kwas metylocytrynowy (MCA) jest kwasem trikarboksylowym pochodzącym z kondensacji propionylo-koenzymu A (CoA) z kwasem szczawiooctowym, półproduktem cyklu Krebsa, przez enzym syntazę cytrynianową. MCA jest inhibitorem utleniania glutaminianu (hamuje aktywność dehydrogenazy glutaminianu) oraz zaburza homeostazę energetyczną mitochondriów. Jest on wykorzystywany jako biomarker do diagnozowania i monitorowania dziedzicznych chorób metabolizmu kwasu propionowego. Akumulację kwasu 2-metylocytrynowego w osoczu obserwuje się w kwasicach metylomalonowych i propionowych, które klinicznie charakteryzują się ciężkimi objawami neurologicznymi. Wyższe poziomy MCA obserwuje się u pacjentów z ciężkim fenotypem i znaczącymi długotrwałymi powikłaniami, ponadto poziomy MCA są na ogół wyższe u pacjentów z acydurią propionową niż z metylomalonową. (Longo 2022)

Pteryny w moczu

Pteryny są niskocząsteczkowymi związkami heterocyklicznymi szeroko rozpowszechnionymi w organizmach żywych, głównie jako zredukowane koenzymy. Utlenione pteryny występują w organizmach żywych głównie jako produkty utleniania tetra- i dihydropteryny i są stosowane w medycynie jako markery stresu oksydacyjnego, fenyloketonurii, stanów zapalnych i aktywacji układu odpornościowego, chorób sercowo-naczyniowych, syntezy neuroprzekazników i nowotworów. Najczęstszymi metodami analitycznymi oznaczania pterydiny są wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), elektroforeza kapilarna i test immunoenzymatyczny (ELISA). HPLC może być stosowany wraz ze spektrofotometrią, fluorescencją, detekcją elektrochemiczną lub spektrometrią mas. Konkretnymi płynami biologicznymi używanymi do oznaczania pterydiny są surowica krwi, mocz i płyn mózgowo-rdzeniowy. (Buglak 2022)

Proponowane świadczenie gwarantowane polega na utworzeniu osobnego produktu kontraktowego (rozliczeniowego) w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej typu wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu WWM uwzględniającego następujące badania diagnostyczne:

1. Aminokwasy rozgałęzione w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;
2. Profil aminokwasów w osoczu/surowicy lub moczu - brak kodu ICD-9;
3. Profil aminokwasów i acylokarnityn w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;

4. *Profil kwasów organicznych w moczu GC/MS - brak ICD-9;*
5. *Bursztynuloaceton w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;*
6. *Homocysteina całkowita, kwas metylomalonowy i kwas metylocytrynowy w „suchej” kropli krwi - brak kodu ICD-9;*
7. *Pteryny w moczu - brak kodu ICD-9.*

Powyższe badania zgodnie z aktualną wiedzą medyczną są niezbędnym elementem diagnostyki różnicowej WWM i obejmują łącznie 32 wskazania:

1. *E71.1 Acyduria metylomalonowa*
2. *brak elementem kodu ICD-10 Defekty kobalaminozależne*
3. *E71.1 Acyduria propionowa*
4. *E71.1 Acyduria izowalerianowa*
5. *E72.3 Acyduria glutarowa typu I*
6. *brak kodu ICD-10 Acyduria glutarowa typu II*
7. *E71.0 Choroba syropu klonowego*
8. *E70.2 Tyrozynemia typu I*
9. *E70.2 Tyrozynemia typu II*
10. *E70.2 Tyrozynemia typu III*
11. *E70.2 Alkaptonuria*
12. *brak kodu ICD-10 Defekt transportu karnityny*
13. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPT1*
14. *brak kodu ICD-10 Deficyt CACT*
15. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPT2*
16. *brak kodu ICD-10 Deficyt VLCAD*
17. *brak kodu ICD-10 Deficyt LCHAD*
18. *brak kodu ICD-10 Deficyt MCAD*
19. *brak kodu ICD-10 Deficyt SCAD*
20. *brak kodu ICD-10 Deficyt MADD*
21. *brak kodu ICD-10 3-metylokrotonyloglicynuria brak kodu ICD-10*
22. *brak kodu ICD-10 Deficyt OTC*
23. *E72.2 Deficyt syntetazy argininobursztynianowej*
24. *E72.2 Deficyt liazy argininobursztynianowej*
25. *E72.2 Deficyt arginazy*
26. *brak kodu ICD-10 Deficyt NAGS*
27. *brak kodu ICD-10 Deficyt CPS1*
28. *brak kodu ICD-10 Cytrulinemia typu II*
29. *E70.1 Hiperfenyloalaninemia*
30. *E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych*
31. *E88.8 Inne określone wrodzone wady metabolizmu*
32. *E88.9 Inne nieokreślone wrodzone wady metabolizmu.*

Dowody naukowe

Stanowiska ekspertów krajowych oraz wytyczne dotyczące chorób takich jak: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa (Forny 2020, EMID 2014), defekty kobalaminozależne (Huemer 2017), acyduria izowalerianowa (EMID 2014), acyduria glutarowa typu I (Boy 2022, EMID 2014), deficyt MAD (syn. acyduria glutarowa typu II) MHP 2022, ACMG 2022), choroba syropu klonowego (BIMDG 2018), tyrozynergia typu I (Chinsky 2017), deficyt VLCAD (VLCAD 2020), deficyt SCAD (G2M 2021), deficyt OTC (EMID 2014), deficyt NAGS (EMID 2014), deficyt CPS1 (EMID 2014, Heberle 2019), hiperfenyloalaninemia (Sprosen 2017) potwierdzają zasadność wykonywania przedmiotowych badań zalecanych w procesie diagnostyki różnicowej wad metabolicznych lub monitorowania leczenia pacjentów z już zdiagnozowanymi chorobami metabolicznymi.

Problem ekonomiczny

Na podstawie przedłożonej Radzie analizy dokonanej przez Agencję oraz oceny Konsultanta Krajowego, wielkość populacji nowych zachorowań na WWM w Polsce szacuje się na 220 przypadków rocznie, natomiast całą populację pacjentów z WWM pozostających w leczeniu przewlekłym na 2500 osób. Konsultant Krajowy szacuje ogółem liczbę wymienionych badań wykonywanych w ciągu roku średnio ponad 10000, z uwzględnieniem potrzeb diagnostyki nowych przypadków oraz monitorowania leczonych przewlekle.

Koszty diagnostyki WWM przedłożona analiza AOTMiT szacuje na poziomie od 1,1 mln zł do 1,4 mln zł (w wariacie minimalnym i maksymalnym) w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,2 mln zł do 1,5 mln zł w drugim roku analizy. Koszty monitorowania WWM oszacowano na poziomie od 1,4 mln zł do 13,0 mln zł (wariant minimalny i wariant maksymalny) w pierwszym roku oraz na poziomie od 1,5 mln zł do 14,3 mln zł w drugim roku analizy.

Sumarycznie, w wariacie najbardziej prawdopodobnym, łączne koszty diagnostyki oraz monitorowania WWM oszacowano na 8,1 mln zł w pierwszym roku i 8,9 mln zł w drugim roku analizy. Agencja nie przedłożyła Radzie analizy możliwych oszczędności wynikających z redukcji liczby hospitalizacji diagnostycznych wobec spodziewanego przeniesienia ciężaru diagnostycznego z oddziałów szpitalnych do poradni specjalistycznych. Zagwarantowanie ocenianych badań w ramach AOS i tym samym ograniczenie liczebności pacjentów diagnozowanych i monitorowanych w ramach leczenia szpitalnego może wpłynąć na zmniejszenie kosztów całkowitych diagnostyki i leczenia pacjentów z WWM.

Główne argumenty decyzji

Mając na uwadze korzyści wynikające ze zmniejszenia liczby hospitalizacji w celach diagnostycznych oraz zwiększenie dostępności do świadczeń, Rada postuluje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego w ramach świadczeń porada specjalistyczna – rzadkie wrodzone wady metabolizmu u dzieci, a także porada specjalistyczna – choroby metaboliczne.

Uwaga Rady

Konieczne jest dokonanie precyzyjnej wyceny każdego z proponowanych siedmiu badań diagnostycznych i utworzenia osobnych produktów kontraktowych do sumowania ograniczonych do wykorzystania w ramach sugerowanych wyżej zakresów świadczeń gwarantowanych.

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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu analitycznego nr: WS.420.2.2024 „Wysokospecjalistyczne metaboliczne badania laboratoryjne wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu wrodzonych wad metabolizmu”, data ukończenia: 10.04.2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.