



## **Rekomendacja nr 108/2024**

**z dnia 15 października 2024 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych**

**Prezes Agencji rekomenduje** zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (ang. cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Problem decyzyjny obejmuje sprawy prowadzone równoległe, dotyczące kwalifikacji badań: wolnego DNA płodowego z krwi matki (cffDNA) oraz oznaczania łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) jak i zasadności usunięcia oznaczenia estriolu oraz oznaczania alfa-fetoproteiny finansowanych w tożsamym programie zdrowotnym.

Przedmiotowa rekomendacja dotyczy kwalifikacji świadczenia „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych. Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) badanie miałoby być wykonywane u pacjentek, u których na podstawie testu złożonego w I trymestrze ciąży (USG z oceną markerów aneuploidii oraz oznaczenie wolnej podjednostki  $\beta$ -HCG i białka PAPP-A) uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko od 1:300 do 1:1 000). W związku z tym badanie cffDNA stosowane byłoby jako test dodatkowy (add-on).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny z metaanalizą (Rose 2022). Wyniki wskazują na wysoką czułość i swoistość badania cffDNA w kierunku wykrycia trisomii (T) 21 zarówno w przypadku ciąż pojedynczych, jak i bliźniaczych, trisomii 18 w przypadku ciąż pojedynczych, a także w wykrywaniu aneuploidii chromosomów płciowych w populacji ogólnej. Czułość wykrycia T21 i T18 dla ciąż pojedynczych wyniosła niemal 99% natomiast w przypadku T13 wyniosła prawie 93%, a w ciążach bliźniaczych wahała się od 80% (T13) do ponad 98% (T21). Swoistość badania cffDNA w odniesieniu do wykrycia trisomii T21, T18 i T13 wyniosła prawie 100% zarówno w ciążach pojedynczych, jak i bliźniaczych. W przypadku aneuploidii chromosomów płciowych czułość i swoistość testu cffDNA wyniosły ponad 99%.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest niepewnością w szczególności z uwagi na brak dowodów naukowych dla populacji wnioskowanej tj. pacjentek u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko od 1:300 do 1:1 000).

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują badanie cffDNA jako jedno z badań przesiewowych w kierunku chorób genetycznych płodu zarówno jako testu pierwszego rzutu w ciążach pojedynczych, jak i testu drugiego rzutu u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii.

Ekspert kliniczny wskazał na zasadność włączenia wnioskowanego badania do katalogu świadczeń zdrowotnych z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych.

Z przeprowadzonej przez Agencję analizy wpływu na budżet wynika, że inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do Programu badań prenatalnych badania cffDNA wyniosą, w przypadku przyjęcia zgłaszalności na poziomie 36%, 37,4 mln zł i 33,8 mln zł odpowiednio w I i II roku, natomiast dla zgłaszalności na poziomie 70% w kolejnych latach analizy 141,1 mln zł i 126,9 mln zł. Przeprowadzona analiza obarczona jest niepewnością związaną w szczególności z możliwym niedoszacowaniem liczby pacjentów, a tym samym liczby wykonywanych badań.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Badanie wolnego DNA płodowego (ang. cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Wady wrodzone to strukturalne lub funkcjonalne anomalie powstające w czasie życia wewnątrzmacicznego, mogą być zidentyfikowane w okresie prenatalnym, po urodzeniu lub dopiero później w niemowlęctwie. U żywo urodzonych noworodków częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych (w większości aneuploidii) wynosi około 0,2%, w tej grupie pacjentów stwierdzone są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. W Polsce chorobowość dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosi 10,95/10 000 urodzeń (2018 r, dane EUROCAT). Według Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (dane z lat 1998-2008 z 11 województw) aberracje chromosomowe stanowiły 9,7% wad (86,8% zespół Downa, 7,4% zespół Edwardsa, 2,9% zespół Turnera, 2,3% zespół Patau, a 0,7% zespół Klinefeltera).

- *Trisomia chromosomu 21 (zespół Downa; T21)* – najczęstsza aberracja chromosomowa, częstość jej występowania jest wyższa u potomstwa kobiet rodzących po 35 r.ż. Większość przypadków jest skutkiem regularnej trisomii chromosomu 21 (92,5%), w 80% dodatkowy chromosom pochodzi od matki. Nie ma pojedynczego objawu klinicznego, który byłby patognomoniczny dla rozpoznania zespołu, za to zespół fenotypowy zazwyczaj umożliwia ustalenie rozpoznania. Najczęstszymi współistniejącymi wadami rozwojowymi są wady wrodzone serca (40% przypadków), które również stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w wieku noworodkowym i niemowlęcym. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 wynosi 1:800.

- *Trisomia chromosomu 13 (zespół Patau; T13)* – ponad połowa dzieci umiera w 1 m.ż., przeżycia ponad 3 miesiące są rzadkością, a u dzieci stwierdza się głębokie upośledzenie rozwoju psychoruchowego. Blisko 90% chorych umiera przed ukończeniem 1. r.ż. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 13 - 1:10 000.
- *Trisomia chromosomu 18 (zespół Edwardsa; T18)* – fenotyp tego zespołu nie jest charakterystyczny jak innych trisomii chromosomów autosomalnych, noworodki zazwyczaj rodzą się z ciąż przenoszonych z cechami dysmorfii. W wywiadzie można często stwierdzić małą aktywność ruchową płodu, niedorozwój łożyska i obecność pojedynczej tętnicy pępowinowej. W 95% przypadków stwierdza się współistnienie wad rozwojowych serca stanowiących najczęstszą przyczynę zgonu dziecka. Większość dzieci umiera w 1. m.ż., tylko 10% przeżywa 1. r.ż. wykazując głębokie upośledzenie rozwoju. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 18 - 1:6 000
- *Aneuploidia chromosomów płciowych* – trisomia chromosomów płci: XXX, XXY, XYY; brak jednego chromosomu w diploidalnym zestawie chromosomów płciowych, nazywany monosomią – jest zazwyczaj cechą letalną (wyjątek 45, X – zespół Turnera). Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią płci 1:500, monosomią chromosomu X 1:2 500 dziewczynek.

Z danych GUS za lata 2019-2022 (dla trzech pierwszych ww. trisomii) wynika, że w Polsce średnio rocznie rodzi się 579 dzieci z trisomią. Ze względu na dostępną strukturę danych, wartości mogą być nieznacznie zaniżone.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z KŚOZ w Polsce aktualny model diagnostyki prenatalnej I trymestru w celu określenia ryzyka aneuploidii chromosomów u płodu obejmuje wykonanie testu złożonego. W jego skład wchodzi USG płodu oraz biochemiczny test podwójny tj. PAPP-A (osoczowe białko ciążowe A) oraz free-β-HCG (gonadotropina kosmówkowa – wolna podjednostka beta). W przypadku wysokiego ryzyka (>1:300) zaleca się rozważenie diagnostyki inwazyjnej, natomiast przy niskim ryzyku (<1:1000) nie zaleca się prowadzenia dalszej diagnostyki na tym etapie, a kolejne badania zalecane są w II trymestrze ciąży.

Warto zwrócić uwagę, że test złożony stanowi podstawą do wyznaczenia populacji docelowej, u której miałyby być stosowane badanie cffDNA. W związku z powyższym, a także mając na uwadze wytyczne praktyki klinicznej oraz załączoną do zlecenia KŚOZ należy uznać, że brak jest technologii alternatywnych wobec testu cffDNA wykonywanego u kobiet w ciąży z grupy pośredniego ryzyka aneuploidii określanego na podstawie testu złożonego, które byłyby finansowane ze środków publicznych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Badanie wolnego płodowego DNA (cffDNA) w krwiobiegu matki jest badaniem przesiewowym. Jest badaniem nieinwazyjnym, oceniającym ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych, głównie trisomii chromosomów 21, 18 i 13 (KŚOZ – prawdopodobieństwo na poziomie 99%) oraz zaburzeń liczbowych w zakresie chromosomów płciowych. Wyniki nieprawidłowe powinny być zweryfikowane za pomocą badania diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną.

Zgodnie z KŚOZ ocenianą interwencją jest badanie cffDNA wykonywane u kobiet z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii w zakresie od 1:300 do 1:1 000. W związku z tym badanie cffDNA stosowane byłoby jako test dodatkowy (*add-on*) u kobiet z pośrednim ryzykiem aneuploidii stwierdzonej na podstawie testu złożonego (USG, PAPP-A, fβ-hCG).

Szczegółowy opis technologii medycznej został przedstawiony w Raporcie Analitycznym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Nie odnaleziono przeglądów literaturowych odnoszących się do skuteczności badania cffDNA w wykrywaniu aneuploidii w populacji ciężarnych z pośrednim ryzykiem wystąpienia aneuploidii płodu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden, najbardziej odpowiadający problemowi decyzyjnemu przegląd systematyczny z metaanalizą Rose 2022. Jego celem była ocena użyteczności klinicznej badania cffDNA w populacji ogólnej (kobiety ciężarne (ciąża pojedyncza lub bliźniacza)). Do metaanalizy włączono 88 badań (w tym 78 analiz klinicznych i 10 analiz ekonomicznych), w których komparator stanowiły tradycyjne badania przesiewowe (np. badania serum, USG, test poczwórny (QUAD test – AFP, hCG, estriol i Inhibina A)). Ocena przeglądu w skali Amstar 2: umiarkowana.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

Wybrane wyniki metaanalizy dla testu cffDNA w kierunku wykrycia:

- trisomii 21 dla ciąży:  
pojedynczej: czułość<sup>1</sup> 98,8%, swoistość<sup>2</sup> 99,96%, PPV<sup>3</sup> 91,78%, NPV<sup>4</sup> 100%;  
mnogiej: czułość 98,18%, swoistość 99,93%, PPV 94,74%, NPV 99,98%;
- trisomii 18 dla ciąży:  
pojedyncza: czułość 98,83%, swoistość 99,93%; PPV 65,77%; NPV 100%;  
mnoga: czułość 90%, swoistość 99,95%, PPV 90%, NPV 99,95%;
- trisomii 13 dla ciąży:  
pojedyncza: czułość 92,85%, swoistość 99,96%; PPV 37,23%; NPV 99,99%;  
mnoga: czułość 80%, swoistość 99,93%, PPV 81,75%, NPV 99,97%;
- aneuploidia/e chromosomów płciowych w populacja ogólnej czułość 99,63%, swoistość 99,8%, PPV 43,13%; NPV 100%.

### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania o skuteczności ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

<sup>1</sup> zdolność wykrywania osób rzeczywiście chorych (posiadających daną cechę). Jeśli badamy grupę osób chorych, to czułość daje nam informacje jaki procent z nich ma pozytywny wynik testu (PQSTAT).

<sup>2</sup> zdolność wykrywania osób rzeczywiście zdrowych (bez danej cechy). Jeśli badamy grupę osób zdrowych, to swoistość daje nam informacje jaki procent z nich ma negatywny wynik testu (PQSTAT).

<sup>3</sup> prawdopodobieństwo, że osobnik miał chorobę mając pozytywny wynik testu. Jeśli badana osoba otrzymała pozytywny wynik testu, to PPV daje jej informację na ile może być pewna, że cierpi na daną chorobę (PQSTAT).

<sup>4</sup> prawdopodobieństwo, że osobnik nie miał choroby mając negatywny wynik testu. Jeśli badana osoba otrzymała negatywny wynik testu, to NPV daje jej informację na ile może być pewna, że nie cierpi na daną chorobę (PQSTAT).

- wyniki metaanalizy odnoszą się do populacji ogólnej (bez podziału na stopień ryzyka wystąpienia aneuploidii płodu),
- wysoka heterogeniczność włączonych badań dla poszczególnych wskaźników,
- nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio badania cffDNA z innymi stosowanymi badaniami przesiewowymi,
- niepewność dotycząca prawidłowego określania wyników prawdziwie ujemnych w badaniach pierwotnych, wynikająca z zastosowanych metod referencyjnych i w niektórych przypadkach krótkiego czasu follow up,
- rozbieżności między laboratoriami dotyczące sposobu przeprowadzania testów i wybranych wartości progowych,
- nie przeprowadzono metaanalizy dla oznaczenia cffDNA w kierunku wykrycia trisomii 21, 18 i 13 łącznie,
- nie podano źródeł finansowania przeglądu.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).*

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

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wykonywania oznaczenia cffDNA u ciężarnych, u których na podstawie testu złożonego uzyskano wynik wskazujący na pośrednie ryzyko aneuploidii płodu (ryzyko pośrednie wg KSOZ od 1:300 do 1:1 000).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)**

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

#### **Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia**

*Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w opinii wskazał, że w „przypadku dodania proponowanych dwóch badań w ramach diagnostyki nieinwazyjnej szacunkowy roczny koszt wzrośnie o około 300 %, przy założeniu, że badanie PIGF za 200 zł zostanie wykonane każdej kobiecie włączonej do programu oraz badanie cffDNA zostanie wykonane u 20% ciężarnych (koszt badania 2 000 zł). Całość wydatków NFZ na finansowanie Programu Badań Prenatalnych w pierwszym półroczu 2024 wyniosła 54 mln. W związku ze zmianą kryteriów wejścia do programu, założono 30-to % wzrost udziału w programie. W związku z powyższym szacowany koszt dla całego programu w roku 2024 może wynieść 124 mln. W przypadku dodania do świadczeń gwarantowanych badań PIGF i cffDNA szacuje się, że koszt programu w 2025 roku wyniesie 250 mln.”*

*Szacowany koszt całkowity badań biochemicznych wskazany w opinii Prezesa NFZ dla 2025, symulacja wzrost o 30%:*

- Wartość świadczeń całego aktualnego zakresu PBP 140 871 250 zł;
- cffDNA - 20% populacji 73 031 920 zł;
- PIGF (łożyskowy czynnik wzrostu) 36 515 960 zł.

*Prezes NFZ zauważył także, że „dodanie badań PIGF i cffDNA może mieć wpływ na liczbę kobiet kierowanych do części inwazyjnej programu więc założenie 30 % wzrostu kosztu całego programu może być obarczone błędem”.*

#### **Oszacowania Agencji**

Agencja na podstawie przygotowanych założeń własnych przeprowadziła symulację wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków

publicznych badania cffDNA w nieinwazyjnej diagnostyce z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszt cffDNA na podstawie KŚOZ 2000 zł.

Przyjęto trzy warianty nowego scenariusza dla każdego z ocenianych badań, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 18 700 (zgłaszalność 36%), 36 500 (zgłaszalność 70%) i 52 100 (zgłaszalność 100%) w I roku oraz 16 900 (zgłaszalność 36%), 32 800 (zgłaszalność 70%) i 46 900 (zgłaszalność 100%) w II roku. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do Programu badań prenatalnych badania cffDNA jako testu przesiewowego w ocenie ryzyka występowania aneuploidii wyniosą w zależności od przyjętego poziomu zgłaszalności (36; 70 i 100%) w I roku prognozy ok. 37,4 mln zł, 141,1 mln zł, 232,2 mln zł., a w II roku ok. 33,8 mln zł, 126,9 mln zł, 209,2 mln zł.

#### *Ograniczenia analizy*

Główne ograniczenie analizy dotyczą niepewności w zakresie oszacowań wielkości populacji docelowej oraz liczby wykonanych badań.

Ponadto warto wskazać za opinią Prezesa NFZ, że kwalifikacja świadczeń ujętych w problemie decyzyjnym (PIGF i cffDNA) może wpłynąć na dalszy wzrost kosztu całego programu z uwagi na potencjalne zwiększenie liczby kobiet kierowanych do części inwazyjnej programu.

Pozostałe ograniczenia zostały ujęte w Raporcie Analitycznym Agencji.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Opinie ekspertów klinicznych**

Otrzymało opinię od jednego eksperta klinicznego, który uznał za zasadne objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań przesiewowych badania cffDNA dla kobiet w ciąży, u których na podstawie testu złożonego (USG, PAPP-A,  $\beta$  HCG) stwierdza się pośrednie ryzyko aneuploidii płodu w zakresie od 1:300 do 1:1 000.

Ekspert wskazał, że skierowania na badanie cffDNA powinni wystawiać lekarze posiadający specjalizacje: położnik ginekolog, genetyk kliniczny oraz perinatolog, a także, że z populacji docelowej powinno wykluczyć się kobiety w ciąży od trojacznej w górę oraz przypadki, w których stwierdzono wystąpienie zanikającego bliźniaka.

#### **Uwagi do opisu świadczenia**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych odnoszących się do wykonywania oznaczeń cffDNA w ramach badań przesiewowych w kierunku wad genetycznych płodu wydanych przez: American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2024), International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD 2023, ISPD 2020), American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG 2023), Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGiP i PTGC 2022), The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists (RANZCOG 2021).

Według wytycznych wszystkie ciężarne powinny mieć dostęp do badań przesiewowych w kierunku chorób genetycznych płodu (ACOG 2024, PTGiP i PTGC 2022, RANZCOG 2021). Zaleca się aby każda ciężarna wykonała test złożony obejmujący USG i test podwójny (oznaczenie beta-hCG i PAPP-A) (PTGiP PTGC 2022, ACOG 2024, RANZCOG 2021) oraz badania cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021). Test cffDNA jest wskazywany jako test przesiewowy pierwszego rzutu w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu w ciąży pojedynczej (ACOG 2024, ACMG 2023, ISPD 2023, PTGiP i PTGC 2022). W przypadku ciężarnych ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia chorób genetycznych płodu należy zaproponować test cffDNA jako test przesiewowy drugiego rzutu (RANZCOG 2021 ISPD 2023). W przypadku ciąż bliźniaczych część wytycznych zaleca oznaczenie cffDNA (ACOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021), natomiast w ciążach wyższego rzędu badanie to nie jest rekomendowane (RANZCOG 2021, ISPD 2020).

Według polskich wytycznych test należy zaproponować w przypadku, kiedy wynik testu złożonego wskazuje na pośrednie ryzyko najczęstszych aneuploidii płodu (ryzyko pomiędzy 1:300 a 1:1 000), natomiast w przedziale ryzyka 1:100 do 1:300 uzasadniona jest alternatywna propozycja przeprowadzenia badania cffDNA lub diagnostyki inwazyjnej (PTGiP i PTGC 2022).

Z przeglądu rozwiązań międzynarodowych wynika, że badanie cffDNA (test NIPT) w Belgii i Holandii jest oferowane wszystkim kobietom w ciąży jako badanie pierwszego rzutu, a także jako badanie drugiego rzutu u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka w Wielkiej Brytanii (od 1:2 do 1:150) i Danii (>1:300).

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.748.9.2024.EM), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej: „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej”; „Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 104/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego



## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego
2. Ocena zasadności zakwalifikowania badań jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych: Badanie wolnego DNA płodowego (cell-free fetal DNA, cffDNA) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej; Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej. Raport analityczny Nr: WS.420.10.2024. Data ukończenia: 25.09.2024 r.