



## Rekomendacja nr 109/2024

z dnia 15 października 2024 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie badań prenatalnych w ocenie ryzyka wystąpienia:

- trisomii płodu jako test dodatkowy (add-on) albo alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG, PAPP-A, fβ-hCG),
- preeklampsji i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania (FGR) jako test dodatkowy (add-on).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Problem decyzyjny obejmuje sprawy prowadzone równoległe, dotyczące kwalifikacji badania 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 „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych. Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) badanie miałoby być wykonywane u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka wystąpienia:

- preeklampsji i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania (FGR) jako test dodatkowy (add-on),
- trisomii płodu jako test dodatkowy (add-on) albo alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG, PAPP-A, fβ-hCG).

Aktualnie w ramach świadczeń, jak wskazano w KŚOZ, w celu określenia ryzyka aneuploidii chromosomów u płodu model diagnostyki prenatalnej I trymestru obejmuje wykonanie testu złożonego (USG oraz biochemiczny test podwójny tj. PAPP-A oraz fβ-HCG), w przypadku

stanu przedrzucawowego i FGR stosowany jest algorytm: wywiad lekarski, test PAPP-A, badanie średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz przepływu w tętnicach macicznych.

Przy wydawaniu rekomendacji pod uwagę wzięto fakt, że odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się do zastosowania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii u płodu, natomiast zalecają wykonanie testu złożonego (ujęte już w Programie badań prenatalnych) oraz badania cffDNA (sprawa procedowana równolegle). W zakresie identyfikacji preeklampsji dwie spośród włączonych do analizy wytycznych zalecają ocenianą technologię. W przypadku FGR tylko polskie wytyczne rekomendują przeprowadzenie skринingu prenatalnego z wykorzystaniem m.in. oznaczeniem PIGF, pozostałe towarzystwa nie zalecają tej metody.

Ekspert kliniczny wskazał na zasadność włączenia wnioskowanego badania do katalogu świadczeń zdrowotnych z zakresu programów zdrowotnych jako testu dodatkowego (add-on) oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii.

Analiza kliniczna oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo oznaczenia PIGF została przeprowadzona w oparciu o dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą Agrawal 2019 (ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego) oraz Alldred 2015 (ocena ryzyka wystąpienia zespołu Downa). Nie odnaleziono badań wtórnych dla pozostałych trisomii. Ze względu na brak publikacji dotyczących oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka FGR do analizy dodatkowej włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Zhong 2015 (ocena ryzyka SGA – płód za mały do wieku ciążowego ang. small for gestational age). Czułość oznaczenia PIGF u ciężarnych w <14 tyg. ciąży w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego wyniosła 50% (95%CI: 36%-64%), swoistość 89% (95%CI: 85%-91%), natomiast w ocenie ryzyka SGA czułość 27%, a swoistość 90%. Odnośnie oceny ryzyka zespołu Downa bezpośrednie porównanie wykazało brak istotnej statystycznie poprawy czułości w przypadku dodania PIGF do kombinacji badanych czynników (wiek, , PAPP-A, fβ-HCG oraz PIGF) w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i fβ-HCG. Analiza obarczona jest jednak niepewnością w szczególności wynikającą z braku dowodów dla wszystkich ocenianych wskazań, a także związana jest z wysoką heterogenicznością i różnicami metodologicznymi włączonych do przeglądów badań.

Z przeprowadzonej przez Agencję analizy wpływu na budżet wynika, że inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do Programu badań prenatalnych badania PIGF jako uzupełnienie testu złożonego wyniosą przy zgłaszalności do programu na poziomie 36% populacji docelowej 18,7 mln zł i 16,9 mln zł odpowiednio w I i II roku. Przyjmując, że zgłaszalność wzrośnie do 70% wydatki płatnika publicznego wyniosą 104,5 mln zł w I i 162,3 mln zł w II roku analizy. Wprowadzając badanie PIGF do oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii jako alternatywy do badania białka PAPP-A w wariancie ze zgłaszalnością na poziomie 36% obserwujemy spadek wydatków o 5,3 mln zł i 4,7 mln zł odpowiednio w I i II roku, oraz wzrost w kolejnych latach analizy do 57,8 mln zł i 52,3 mln zł przy 70% zgłaszalności. 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: „Oznaczanie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) 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.

- *Trisomia chromosomu 21 (zespół Downa)* – 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 patognomiczny 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)* – 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)* – fenotyp tego zespołu nie jest charakterystyczny jak innych trisomii chromosomów autosomalnych, noworodki zazwyczaj rodzą się z ciężko przenoszonych 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., wskazując 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.

*Stan przedrzucawkowy (preeklampsja)* to nadciśnienie tętnicze ciążowe, które pojawia się po 20. t.c. i ustępuje do 12. tygodnia po porodzie. Do najczęstszych objawów preeklampsji należą podwyższone ciśnienie tętnicze  $\geq 160/110$  mm Hg, białkomocz, ograniczenie funkcji nerek, wzrost aktywności transaminaz, silne bóle w nadbrzuszu, obrzęk płuc, silne bóle głowy, zaburzenia widzenia, drgawki. Obserwowane w preeklampsji zaburzenia dotyczące płodu obejmują ograniczenie wzrostu/masy ciała, powikłania związane z wcześniactwem (zwiększone ryzyko pojawienia się dysplazji oskrzelowo-płucnej i porażenia mózgowego) oraz poronienie, często powiązane ze śmiercią płodu.

*Ograniczenie wzrastania płodu (FGR, ang. fetal growth restriction)* jest sytuacją kliniczną, w której płód nie osiąga swojej zaprogramowanej masy, dotyczy płodów z zaburzeniem wzrastania o podłożu łożyskowym, po wykluczeniu wewnętrznych czynników (aberracje chromosomowe, wady rodzone, infekcje z grupy TORCH: toksoplazmoza, odra, ospa, półpasiec, WZW C, HIV, parwowirus B19, krztusiec, chlamydia, różyczka, cytomegalia, wirus opryszczki). Rozpoznaje się je w około 10% wszystkich ciąż.

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.

W populacji ogólnoswiatowej preeklampsja dotyka od 2% do 8% kobiet w ciąży i stanowi główną przyczynę zgonów okołoporodowych wśród matek i dzieci, natomiast FGR wśród wszystkich ciąż wynosi w krajach o wysokich i średnich dochodach od 3% do 10%.

### **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 stanu przedrzucawkowego i FGR stosowany jest algorytm składający się z: wywiadu lekarskiego, markeru biochemicznego (PAPP-A), średniego ciśnienia tętniczego krwi oraz przepływu w tętnicach macicznych.

Mając powyższe na uwadze komparatorem dla PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia trisomii jest test złożony (wariant PIGF stosowanego alternatywnie) lub brak komparatora (wariant PIGF stosowanego jako test dodatkowy). Ponadto z uwagi na fakt, że wnioskuje się o włączenie badania PIGF jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania świadczenie to nie zastąpi ono żadnego badania dostępnego obecnie w ramach programu badań prenatalnych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

*Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF) jest markerem biochemicznym wykorzystywanym w diagnostyce prenatalnej m.in. jako jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka trisomii (alternatywnie do białka PAPP-A lub jako uzupełnienie testu podwójnego) lub jedna ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania w przebiegu ciąży.*

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w KŚOZ oznaczanie PIGF miałyby być wykonywane jako:

- test dodatkowy (add-on) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka wystąpienia preeklampsji i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania;
- test dodatkowy (add-on) lub alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG + PAPP-A + fβ-hCG) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka trisomii płodu.

Szczegółowy opis technologii przedstawiono 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.*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą Agrawal 2019 (ocena ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego u bezobjawowych ciężarnych (N=92 687); ocena w skali Amstar2: niska) oraz Alldred 2015 (ocena ryzyka wystąpienia zespołu Downa u kobiet

poniżej 14 tygodnia ciąży u których wykonano USG i które nie zostały wcześniej poddane badaniom w kierunku zespołu Downa; ocena w skali AMSTAR 2: wysoka). Nie odnaleziono badań wtórnych dla pozostałych trisomii.

Nie odnaleziono publikacji odnoszących się do skuteczności badania PIGF w ocenie ryzyka FGR, w związku z tym w analizie dodatkowej ujęto przegląd systematyczny z metaanalizą częściowo pokrywający oceniany problem decyzyjny, Zhong 2015 (2 badania - analiza w zakresie oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka SGA – płód za mały do wieku ciążowego ang. *small for gestational age* ).

#### Skuteczność i bezpieczeństwo

- Agrawal 2019 – wyniki dotyczące oznaczenia PIGF w badaniach przesiewowych preeklampsji u pacjentek < 14 tyg. ciąży (n=15) - czułość<sup>1</sup> 50% (95%CI: 36%-64%), swoistość<sup>2</sup> 89% (95%CI: 85%-91%); POR<sup>3</sup> 8 (95%CI: 4; 14);
- Alldred 2015 – bezpośrednie porównanie wykazało brak istotnej statystycznie poprawy czułości oceny ryzyka zespołu Downa w przypadku kombinacji czynników obejmujących PIGF, wiek, PAPP-A oraz wolne  $\beta$ hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego  $\beta$ hCG. W przypadku porównania pośredniego czułości wykazano, że test składający się z PIGF, PAPP-A, wolnego  $\beta$ hCG i wieku matki jest istotnie lepszy niż test składający się z PAPP-A, wolnego  $\beta$ hCG i wieku matki (1,12 (95%CI: 1,01;1,23); p = 0,024);
- Zhong 2015 – wyniki analizy wskazują na niską czułość oznaczenia wynoszącą 27% (95% CI: 20%, 36%) oraz wysoką swoistość wynoszącą 90% (95% CI: 83%, 94%). Wskaźniki wiarygodności wyniku dodatniego i ujemnego wynosiły odpowiednio: LR+ 2,65 (95% CI: 2,09; 3,20) i LR- 0,81 (95% CI: 0,77; 0,85).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań części analizowanych wskazań (zespół Patau, zespół Edwardsa, aneuploidia). W przypadku analizy skuteczności badania PIGF w ocenie ryzyka FGR zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą częściowo pokrywający oceniany problem decyzyjny (analiza w zakresie oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka SGA). Ponadto włączone do przeglądów badania cechowała wysoka heterogeniczność, różnice metodologiczne (Agrawal 2019), mała liczba włączonych badań oraz niewielka liczba pacjentów dla oznaczenia PIGF w przypadku zespołu Downa oraz w predykcji SGA (Alldred 2015, Zhong 2015).

Pozostałe ograniczenia omówiono w Raporcie Analitycznym Agencji.

#### 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.*

<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> przedstawia szansę na pozytywny wynik testu u pacjentek u których może rozwinąć choroba w porównaniu z szansami na pozytywny wynik testu u pacjentek bez choroby (Agrawal 2019).

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 efektywność i użyteczność kosztową badania PIGF wykonywanego celem oceny ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu lub trisomii płodu w populacji ogólnej kobiet ciężarnych.

**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 r., symulacja wzrost o 30%:

- Wartość świadczeń całego aktualnego zakresu PBP 140 871 250 zł;
- cffDNA (badanie wolnego DNA płodowego) - 20% populacji 73 031 920 zł;
- PIGF 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 własnych założeń przeprowadziła symulację wpływu na budżet płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych badania PIGF w nieinwazyjnej diagnostyce z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszt PIGF na podstawie KŚOZ na poziomie 200 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 93 700 (zgłaszalność 36%), 182 300 (zgłaszalność 70%) i 260 400 (zgłaszalność 100%) w I roku oraz 84 400 (zgłaszalność 36%), 164 200 (zgłaszalność 70%) i 234 600 (zgłaszalność 100%) w II roku. Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do Programu badań prenatalnych badania PIGF:

- jako uzupełnienie testu podwójnego wyniosą w zależności od wariantu (przyjętego poziomu zgłaszalności (36; 70 i 100%) odpowiednio:
  - ok. 18,7 mln zł, 104,5 mln zł i 180,1 mln zł w I roku;
  - ok. 16,9 mln zł, 94,1 mln zł i 162,3 mln zł w II roku;
- alternatywnie do białka PAPP-A w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii wyniosą w zależności od przyjętego poziomu zgłaszalności (36; 70 i 100%) odpowiednio:
  - ok. -5,3 mln zł, 57,8 mln zł i 113,5 mln zł w I roku;
  - ok. -4,7 mln zł, 52,1 mln zł i 102,2 mln zł w II roku.

## 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 PIGF jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe). Ekspert wskazał na brak zasadności objęcia finansowaniem dla stosowania badania PIGF jako badania alternatywnego dla testu PAPP-A.

### **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 wytyczne dotyczących badań prenatalnych w kierunku wad genetycznych płodu wydane przez pięć towarzystw naukowych: 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). Do analizy włączono także cztery wytyczne dotyczące oceny ryzyka wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu wydane przez Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2024), The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2023), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 2021), PTGiP 2020 oraz dwie w zakresie oceny ryzyka stanu przedzręczawkowego The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG 2018), International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP 2021).

W żadnym z odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do zastosowania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii u płodu.

Polskie wytyczne w celu identyfikacji czynników ryzyka FGR rekomendują przeprowadzenie skriningu prenatalnego w ciąży pojedynczej z oceną dopplerowską przepływu krwi w tętnicach macicznych, średniego ciśnienia tętniczego oraz oznaczeniem PIGF (PTGiP 2020). Pozostałe wytyczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF lub stosunku sFlt1\PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR (RCOG 2024, FIGO 2021).

W celu identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedzręczawkowym wytyczne zalecają u wszystkich kobiety między 11. a 13. t. c. przeprowadzenie analizy czynników ogólnych związanych ze stanem



zdrowia, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie dopplerowskie tętnicy macicznej oraz badanie poziomu PIGF (ISSHP 2021, ISUOG 2018).

W ramach przeprowadzonego przeglądu rozwiązań międzynarodowych nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania badania PIGF jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka wystąpienia stanu przedzrutowego, FGR oraz wykrycia trisomii.

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”; „Oznaczanie 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 105/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) 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.