



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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej” jako świadczenia gwarantowanego w programie badań prenatalnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem oceny jest zasadność zakwalifikowania badania w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej, tj. oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (Placental Growth Factor, PIGF).

Dodanie oznaczenia PIGF, które byłoby wykonywane u wszystkich kobiet w ciąży w przypadku predykcji stanu przedrzucawkowego i wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu, ma na celu poprawę skuteczności badań nieinwazyjnych do wyodrębnienia kobiet będących w grupie ryzyka wystąpienia tych patologii i wdrożenia u nich skutecznych działań profilaktycznych.

Jednym z rozważanych aspektów wykorzystania oznaczenia PIGF w diagnostyce prenatalnej jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia trisomii lub alternatywnie do badania PAPP-A w teście złożonym (USG + PAPP-A + fβ-hCG) u kobiet ciężarnych w ocenie ryzyka trisomii płodu.

Kolejnym zastosowaniem oznaczenia poziomu PIGF jest włączenie go do algorytmu oceny ryzyka wystąpienia preeklampsji i ograniczenia wzrastania płodu (FGR, ang. fetal growth restriction).

Dowody naukowe

Łożyskowy czynnik wzrostu (PIGF) należy do rodziny naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu VEGF (ang. vascular endothelial growth factor). 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 (KŚOZ). Stężenie PIGF jest niższe w surowicy kobiet z preeklampsją. Niedobór PIGF wynika ze zmniejszenia jego ekspresji, jak i z faktu jego wiązania się z receptorem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna typu 1, FLT-1, którego poziom w preeklampsji jest podwyższony (Jurewicz 2018). W diagnostyce preeklampsji wykorzystuje się także parametr sFlt-1/PIGF (oceniony pomiędzy 20. a 35. tygodniem ciąży) oraz wiele innych wskaźników biochemicznych, których poziomy różni się u kobiet zdrowych i tych z preeklampsją (Prejbisz 2019). Badanie poziomu PIGF wymaga jedynie pobrania próbki krwi i jest bezpieczne zarówno dla kobiety, jak i rozwijającego się dziecka.

Komparatorem dla PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia trisomii jest test złożony (wariant PIGF stosowanego alternatywnie) lub brak komparatora (wariant PIGF stosowanego add-on).

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), które częściowo się pokrywają.

Czułość oznaczenia PIGF w predykcji wystąpienia stanu przedrzucawkowego u pacjentek <14 tyg. ciąży wyniosła 50% (95%CI: 36%-64%), a swoistość 89% (95%CI: 85%-91%) (Agrawal 2019).

Bezpośrednie porównanie wykazało brak istotnej statystycznie poprawy czułości oceny ryzyka zespołu Downa w przypadku kombinacji czynników obejmujących wiek, PIGF, PAPP-A oraz wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG (Alldred 2015).

Przesiewowe oznaczanie PIGF w ocenie ryzyka SGA w pierwszym trymestrze ciąży charakteryzuje się niską dokładnością predykcyjną. Czułość oznaczenia stężenia PIGF w ocenie ryzyka SGA jest niska (Zhong 2015). Wyniki badania Zhong 2015 dotyczą wyłącznie oznaczenia PIGF i nie pozwalają ocenić trafności diagnostycznej screeningu opartego na oznaczeniu PIGF w połączeniu z wynikami innych badań, np. USG Doppler.

Do przeglądu systematycznego Alldred 2015, w którym analizowano dokładność markerów w surowicy w pierwszym trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa włączono 2 badania pierwotne (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniające trafność diagnostyczną oznaczenia PIGF.

W badaniu Zaragoza 2009 przedstawiono dane trafności diagnostycznej oznaczenia PIGF, gdzie czułość była znacząco niska i wynosiła 28% (95% CI: 19;38), natomiast swoistość 95% (95% CI: 93; 97).

W oparciu o dane z dwóch badań (Cowans 2010; Zaragoza 2009) oceniono potrójny test obejmujący poziom PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wiek matki, którego czułość oszacowano na 76% (95% CI: 69; 82), a swoistość na 95% (95% CI: 93; 96) przy punkcie odcięcia 5% FPR (ang. 5% false positive rate).

Bezpośrednie porównanie czułości przy 5% FPR w przypadku kombinacji czynników obejmujących wiek, PIGF, PAPP-A, wolne β hCG w porównaniu do wieku, testu PAPP-A i wolnego β hCG wyniósł 1,03 (95% CI: 0,91; 1,17) i nie był istotny statystycznie $p=0,61$. Nie stwierdzono poprawy czułości w przypadku dodania oznaczenia PIGF do testu złożonego.

W przypadku porównania pośredniego czułości przy 5% FPR wykazano, że potrójny test składający się z PIGF, PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki jest znacząco lepszy 1,12 (1,01;1,23) niż podwójny test składający się z PAPP-A, wolnego β hCG i wieku matki ($p = 0,024$).

W celu identyfikacji czynników ryzyka FGR i określenia, tych które wymagają wzmożonego nadzoru, powinno się poddać ocenie wszystkie kobiety ciężarne do 14. t. c. w ramach badań prenatalnych (RCOG 2024, FIGO 2021, PTGiP 2020). Polskie wytyczne 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 przedrzucawkowym wytyczne zalecają, aby u wszystkich kobiety między 11. a 13. t. c. przeprowadzić analizę czynników ogólnych związanych ze stanem zdrowia, pomiar ciśnienia tętniczego krwi, badanie dopplerowskie tętnicy macicznej oraz badanie poziomu PIGF (ISSHP 2021, ISUOG 2018).

Przedłożona opinia Eksperta - Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu badań przesiewowych oznaczenia łożyskowego czynnika wzrostu jako jednej ze składowych indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia FGR, preeklampsji oraz trisomii (jako dodatkowe badania przesiewowe; add-on). W opinii wykazano brak zasadności objęcia finansowaniem dla stosowania badania PIGF jako badania alternatywnego dla testu PAPP-A.

Problem ekonomiczny

W ramach przeglądu systematycznego Agencji 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.

Oszacowanie kosztów przeprowadzono w oparciu o wielkość populacji docelowej oszacowanej na podstawie danych historycznych GUS oraz raportu NIK.

Przyjęto trzy warianty nowego scenariusza dla każdego z ocenianych badań, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu badań prenatalnych (dalej: PBP), tj. zgłaszalności na poziomie 36%, 70% oraz 100%.

Założono, że badanie PIGF zostanie wykonane u wszystkich kobiet w ciąży uczestniczących w PBP.

Wydatki płatnika publicznego związane z wprowadzeniem do PBP badania PIGF jako uzupełnienie testu podwójnego, w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii i/lub PE oraz FGR (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy od ok. 18,7 mln PLN do ok. 180,1 mln PLN,
- w drugim roku prognozy od ok. 16,9 mln PLN do ok. 162,3 mln PLN.

PIGF alternatywnie do białka PAPP-A w celu indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia aneuploidii (w zależności od zgłaszalności) wyniosą:

- w pierwszym roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio ok. 57,8 mln PLN; ok. 113,5 mln PLN,
- w drugim roku prognozy w wariantach optymalnym i maksymalnym odpowiednio ok. 52,1 mln PLN ok.; 102,2 mln PLN.

Główne argumenty decyzji

- Niska trafność diagnostyczna w przypadku oznaczenia PIGF w ocenie ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, SGA, zespołu Downa u pacjentek <14 t. c.
- Włączenie oznaczenia PIGF do Programu badań prenatalnych, jako uzupełnienie testu podwójnego, w zależności od zgłaszalności kobiet do Programu, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego od ok. 19 mln PLN do ok. 180 mln PLN w pierwszym roku prognozy oraz od ok. 17 mln PLN do ok. 162 mln PLN w drugim roku prognozy.
- Brak wytycznych klinicznych, które odnosiłyby się do wykorzystania oznaczania poziomu PIGF w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii płodu.
- Wytyczne kliniczne nie zalecają rutynowego pomiaru PIGF w przewidywaniu i diagnozie FGR. Tylko dwie rekomendują wykonanie m.in. oznaczenia PIGF, celem identyfikacji kobiet zagrożonych stanem przedrzucawkowym.
- Brak rozwiązań refundacyjnych i organizacyjnych dotyczących stosowania badania PIGF, jako badania przesiewowego w kierunku oceny ryzyka

wystąpienia stanu przedrzucawkowego, FGR i oceny ryzyka trisomii w krajach europejskich.

Uwaga Rady:

Rada wskazuje na rozważenie możliwości finansowania oznaczenia poziomu PIGF w ramach AOS.

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 z uwzględnieniem opracowania nr: WS.420.10.2024 „• 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”; data ukończenia: 09.10.2024 r.