Rekomendacja nr 110/2024

z dnia 15 października 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych oznaczania alfa-fetoproteiny

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych pod nazwą oznaczanie alfa-fetoproteiny (AFP) w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej finansowanego w zakresie programu zdrowotnego „Program badań prenatalnych".

Uzasadnienie rekomendacji

Problem decyzyjny obejmuje sprawy prowadzone równolegle, dotyczące usunięcia oznaczenia estriolu finansowanego w tożsamym programie zdrowotnym jak i zasadności kwalifikacji badania wolnego DNA płodowego z krwi matki (cffDNA) oraz oznaczania łożyskowego czynnika wzrostu. W oparciu o analizę programu oznaczenia AFP oraz estriolu są składowymi testu potrójnego (obejmującego oznaczenie wolnej β-hCG jako trzeci marker), a alternatywę stanowi test złożony (USG + test podwójny: wolna β-hCG + PAPP-A). Test złożony aktualnie stanowi standard i jest powszechnie uznaną metodą diagnostyczną. Celem badań jest ocena ryzyka wystąpienia wad płodu.

Ocenę efektywności klinicznej, rozumianej jako walidacja czułości i swoistości finansowanych metod diagnostycznych oparto o wyniki dwóch przeglądów systematycznych. Analiza wykazała, że test potrójny charakteryzuje się niższą skutecznością diagnostyczną w porównaniu do testu złożonego. Ze względu na niską czułość i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich polskie wytyczne nie zalecają testu potrójnego. Dokumenty towarzystw zagranicznych są w tym aspekcie spójne, choć niektóre towarzystwa nadal wymieniają test potrójny wśród możliwych opcji.

Odnalezione analizy ekonomiczne, pomimo znacznego upływu czasu (2001-2007) wskazywały na istnienie bardziej skutecznych i tańszych metod przesiewowych dla testu potrójnego takich jak test złożony lub podwójny. Szacuje się, że usunięcie ocenianego świadczenia wpłynie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego o ok. 2 mln zł rocznie.

Jednocześnie Prezes Agencji zwraca uwagę, że rozpowszechnienie oznaczania AFP w programie badań prenatalnych znacząco wzrosło w ostatnim pełnym roku sprawozdawczym – 2023 w porównaniu do roku poprzedniego (25 tys. vs 17 tys.); nie było jednak związane z oznaczaniem estriolu, czyli wykonywaniem testu potrójnego. Niemniej

podkreślenia wymaga fakt, że oznaczenie AFP dalej pozostaje na wykazie świadczeń gwarantowanych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, na podstawie art. 31e pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Oceniany marker jest składową tzw. testu potrójnego mającego na celu ocenę ryzyka wystąpienia wad płodu. Do najczęściej występujących należą zespół Downa (trisomia chromosomu 21), zespół Patau (trisomia chromosomu 13), Zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18) oraz wady rozwojowe układu nerwowego płodu (cewy nerwowej, m.in. rozszczepu kręgosłupa).

Trisomia chromosomu 21 to najczęstsza aberracja chromosomowa, ryzyko wystąpienia wzrasta u kobiet rodzących po 35 r.ż. Nie ma pojedynczego objawu klinicznego, który byłby patognomoniczny dla rozpoznania zespołu, za to fenotyp jest charakterystyczny.

Trisomia chromosomu 13 jest zazwyczaj wadą letalną, 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.

Trisomia chromosomu 18 to nie charakterystyczny fenotyp, noworodki zazwyczaj rodzą się z ciąż przenoszonych z cechami dysmorfii. W wywiadzie można często stwierdzić małą aktywność ruchową płodu, niedorozwój łożyska. W 95% przypadków stwierdza się współistnienie wad rozwojowych serca stanowiących najczęstszą przyczynę zgonu dziecka. Często występują też wady przewodu pokarmowego, układu moczowego oraz nerwowego. Większość dzieci umiera w 1 m.ż., tylko 10% przeżywa 1 r.ż., wskazując głębokie upośledzenie rozwoju.

Zgodnie z danymi GUS z lat 2019-2022 (dla trzech w/w trisomii), w Polsce rocznie rodzi się średnio 579 dzieci z trisomią. Ze względu na strukturę danych, wartości mogą być nieznacznie zaniżone.

Alternatywna technologia medyczna

Finansowaną ze środków publicznych alternatywą w diagnostyce prenatalnej wad genetycznych jest test złożony, który obejmuje: USG (pomiar przezierności karku płodu, długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu, czynności serca płodu) oraz test podwójny (oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej beta-hCG oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A, PAPP-A).

Opis wnioskowanego świadczenia

Alfa-fetoproteina (ang. human alpha-fetoprotein, α-fetoproteina, AFP) jest białkiem płodowym, czyli wytwarzanym przez płód, przez jego wątrobę, pęcherzyk żółciowy i przewód pokarmowy. Prawidłowo stężenie AFP płodu wzrasta od 10. t.c. i osiąga najwyższe wartości przed 18. t.c., by potem stopniowo się obniżyć. Równolegle przebiegają zmiany stężenia AFP w płynie owodniowym. We krwi matki wzrost stężenia AFP pojawia się z pewnym opóźnieniem – białko to przenika przez łożysko, najwyższe wartości osiąga między 32. i 36. t.c.

Badanie poziomu AFP wraz z jednoczesnym oznaczeniem innych parametrów biochemicznych, tj. wolnego estriolu i beta-hCG może być użyteczne w badaniach prenatalnych służących ocenie ryzyka niektórych trisomii chromosomalnych, np. zespołu Edwardsa (trisomia 18), zespołu Downa (trisomia 21) lub wad cewy nerwowej płodu.

Poza diagnostyką prenatalną AFP jest również markerem wykorzystywanym w gastroenterologii, zarówno onkologicznej (raki komórek wątrobowych, trzustkowych) jak i w chorobach zapalnych (marskość i zapalenie wątroby, choroba Leśniowskiego i Crohna). Wobec czego nie jest to swoisty marker biochemiczny. W przypadku ciąży u kobiet z jednostkami chorobowymi dającymi podwyższony poziom AFP wyniki przesiewowe mogą być nieprawidłowo interpretowane.

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.

Do analizy włączono:

- 2 przeglądy systematyczne:
    - Alldred 2015

      oszacowanie i porównanie dokładności wartości diagnostycznej markerów w surowicy krwi (ADAM12, AFP, inhibina, PAPP-A, ITA, wolna βhCG, PlGF, SP1, całkowita hCG, progesteron, uE3, GHBP, PGH, hiperglikozylowane hCG, ProMBP, hPL, wolna αhCG i stosunek wolnej ßhCG do AFP) w I trymestrze ciąży w celu wykrycia zespołu Downa, zarówno jako pojedynczych markerów, jak i kombinacji, 56 badań: RCT, kliniczno-kontrolne, serie przypadków;
    - Metcalfe 2014

      oszacowanie wskaźnika wykrywalności i odsetka wyników fałszywie dodatnich aneuploidii innych niż trisomia 21 w różnych przesiewowych badaniach prenatalnych (test potrójny, złożony, zintegrowany oraz nieinwazyjne badanie prenatalne NIPT), 65 badań o zróżnicowanej metodyce.

Ocenę jakości przeglądów systematycznych wykonano w skali AMSTAR 2 jako:

- Alldred 2015 – wysoka
- Metcalfe 2014 – krytycznie niska

  zastrzeżenia obejmowały uwzględnienie w przeglądzie wyników badań retrospektywnych, braku szczegółowej charakterystyki włączonych badań, braku wskazania listy badań wykluczonych z przeglądu oraz powodów ich wykluczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Alldred 2015

Zastosowanie strategii diagnostycznej opartej o oznaczenie AFP wykazuje:

- w teście potrójnym nieznacznie niższą czułość w wykrywaniu zespołu Downa w porównaniu do testu podwójnego 66% [95%CI: 49; 80] vs 68% [95%CI: 65; 71];
- jako oznaczenie wyłącznie AFP najniższą czułość diagnostyczną 10% [95%CI: 4; 21];

- w zakresie bezpieczeństwa przesiewowe badania krwi nie mają negatywnych skutków dla kobiety, poza ryzykiem związanym z rutynowym badaniem krwi. Jednak u niektórych kobiet, które uzyskały wynik testu przesiewowego „wysokiego ryzyka" i zostały poddane amniopunkcji lub pobraniu kosmówki (CVS), istnieje ryzyko poronienia dziecka nieobciążonego zespołem Downa.

Metcalfe 2014

Zastosowanie strategii diagnostycznej opartej o oznaczenie AFP wykazuje:

- w większości znacznie niższe wskaźniki wykrywalności w teście potrójnym w porównaniu do testu złożonego na poziomie:
    - test potrójny: 43,9% (trisomia 13); 70,5% (trisomia 18); 77,2% (z. Turnera);
    - test złożony: 83,1%; 91,9%; 70,1%,
- w większości wyższe wskaźniki wyników fałszywie dodatnich w teście potrójnym w porównaniu do testu złożonego na poziomie:
    - test potrójny: 8,1% (trisomia 13); 3,3% (trisomia 18); 9,3% (z. Turnera);
    - test złożony: 4,4%; 3,5%; 5,4%.

Ograniczenia analizy

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

- włączone przeglądy systematyczne obejmowały w większości badania nierandomizowane;
- badania były niejednolite pod względem wielkości próby;
- brak szczegółowej analizy statystycznej – porównawczej;
- brak porównań bezpośrednich;
- brak szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa.

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.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego (przeprowadzonego na potrzeby analizy skuteczności i bezpieczeństwa) oraz wyszukiwania wolnotekstowego włączono dwie analizy ekonomiczne. Niemniej żadna z włączonych analiz nie była adekwatna do ocenianego problemu decyzyjnego ze względu na dobór komparatora – w analizie Ball 2007 punktem odniesienia porównywanych strategii diagnostycznych był test poczwórny, z kolej w drugiej z odnalezionych analiz – Gilbert 2001 wyniki odnoszono do braku badań przesiewowych.

Należy wskazać, że obie analizy uwzględniały wyłącznie jedną aneuploidię – trisomią 21. Wyniki obu analiz wskazują, że dla testu potrójnego istnieją bardziej skuteczne i tańsze metody przesiewowe.

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)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu 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.

Oszacowanie kosztów oparto o finansowanie oznaczenia AFP u kobiet w ciąży powyżej 35. roku życia, zgodnie z warunkami programu obowiązującego do czerwca 2024 roku. Odstąpiono od oszacowania kosztów poniesionych przez płatnika po wprowadzeniu zmian w warunkach realizacji z powodu braku danych sprawozdawczo-rozliczeniowych.

Biorąc pod uwagę udział kobiet ciężarnych w ostatnich trzech latach (2021-2023) w Programie badań prenatalnych – średnio ok. 109 tys. kobiet rocznie, to: oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej wykonywane było średnio u 18% kobiet biorących udział w programie (ok. 20 tys. kobiet rocznie) a średnia wartość świadczeń wyniosła 1,7 mln zł.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- zmiana warunków Programu badań prenatalnych w czerwcu 2024 roku oraz potencjalna kwalifikacja nowych procedur w ramach Programu;
- nie modelowano zmian wielkości populacji oraz ewentualnych dodatkowych wydatków płatnika związanych z przejęciem populacji kobiet przez strategię diagnostyczną testu złożonego (USG + test podwójny).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego. Ekspert uznał za zasadnie usunięcie ocenianej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych wskazując, że zmiana ta nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii. Ekspert zwrócił również uwagę na aktualne brzmienie wytycznych klinicznych oraz funkcjonującą praktykę kliniczną, które sprawiają, że rola testu potrójnego jest dziś marginalna.

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 sześć wytycznych dotyczących oznaczania AFP i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, w tym jedne wytyczne krajowe (PTGiP i PTGC 2022) i pięć wytycznych zagranicznych (ACOG 2024, RCOG 2024, ACMG 2023, RANZCOG 2021, AAFP 2020).

Polskie wytyczne PTGiP i PTGC nie rekomendują testu poczwórnego oraz testu potrójnego (obejmującego oznaczanie AFP, estriolu i beta-hCG z krwi matki), jako prenatalnych badań przesiewowych, ze względu na niską czułość i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich (PTGiP i PTGC 2022). W amerykańskich i brytyjskich zaleceniach nie wyklucza się możliwości stosowania AFP w badaniach przesiewowych (ACOG 2024, RCOG 2024).

Rekomendacje refundacyjne

W pierwszej kolejności szukano informacji w krajach o zbliżonym PKB do Polski i odnaleziono informacje z Czech oraz Węgier. Poza wskazanymi krajami odnaleziono i włączono do analizy dokumenty pochodzące z 11 krajów: Australii, Danii, Francji, Holandii, Kanady, Niemiec, Nowej

Zelandii, USA, Wielkiej Brytanii, Walii i Włoch. Przedstawione zostały informacje dotyczące wykonywania badań AFP w badaniach przesiewowych w kierunku wad genetycznych u kobiet w ciąży.

Z informacji zawartych w odnalezionych dokumentach wynika, że w 8 krajach (Australii, Danii, Kanadzie (Ontario), Nowej Zelandii, USA (Kalifornii), Walii, Węgrzech, Wielkiej Brytanii, Włoszech) wykonuje się w II trymestrze ciąży badania z surowicy krwi matki, które obejmują badanie estriolu i/lub AFP, w ramach prenatalnych badań przesiewowych. W 4 krajach (Czechy, Francja, Holandia, Niemcy) badania nie są finansowane ze środków publicznych. Badania te są przeznaczone głównie dla kobiet, które zgłaszają się pierwszy raz do lekarza zbyt późno, by wykonać badania krwi w I trymestrze (test złożony) lub było ono niemożliwe do wykonania.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lipca 2024 r. (znak pisma DLG.748.9.2024.EM), odnośnie wydania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych: oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, na podstawie art. 31f pkt 5 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 106/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej" z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2024 z dnia 14 października 2024 roku w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej" z wykazu świadczeń gwarantowanych;
2. Raport „Analiza zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych: oznaczania alfa-fetoproteiny z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej; oznaczenia estriolu z nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej"; nr: WS.421.1.2024; Data ukończenia: 09.10.2024 r.