



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**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**

Raport analityczny

Nr: WS.421.1.2024

Data ukończenia: 09.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nazwa wnioskodawcy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie, którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Neobiomics .

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe. **Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AFP	Alfa-fetoproteina
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (Klasyfikacja Ocen Zaleceń, Rozwoju oraz Ewaluacji)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.s.	Istotność statystyczna
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
KŚG	Koszyk świadczeń gwarantowanych
KŚOZ 1	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca oznaczanie alfa-fetoproteiny
KŚOZ 2	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej dotycząca oznaczanie estriolu
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
m.ż.	Miesiąc Życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIPS	Nieinwazyjna diagnostyka prenatalna (ang. <i>noninvasive prenatal screening</i>)
NIPT	Nieinwazyjne badanie prenatalne (ang. <i>non invasive prenatal testing</i>)
p.k.	Punkt końcowy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
r.ż.	Rok życia
t.c.	Tydzień ciąży
UE3	Estriol (ang. <i>unconjugated oestriol</i>)
WTP	Próg użyteczności kosztowej (ang. <i>willingness to pay</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Streszczenie raportu	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	14
4. Problem decyzyjny	15
4.1. Problem zdrowotny.....	15
4.1.1. Wady genetyczne	15
4.2. Populacja docelowa	18
4.3. Opis technologii medycznych proponowanych do usunięcia.....	19
4.3.1. Oznaczanie alfa-fetoproteiny	19
4.3.2. Oznaczanie estriolu	20
4.3.3. Uzasadnienie Wnioskodawcy	21
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	21
4.5. Opinie ekspertów klinicznych	24
4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem	25
4.7. Alternatywne technologie medyczne.....	25
4.8. Dostępność alternatywnego świadczenia opieki zdrowotnej	26
4.9. Podsumowanie informacji dotyczących prenatalnych testów przesiewowych.....	27
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	29
5.1. Metodyka.....	29
5.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	29
5.3. Ocena jakości włączonych dowodów naukowych.....	31
5.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
5.4. Ograniczenia	35
5.5. Podsumowanie.....	35
6. Przegląd analiz ekonomicznych.....	36
6.1. Opis metodyki.....	36
6.2. Opis włączonych analiz oraz wyniki	36
6.3. Podsumowanie	38
7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach	40
7.1. Przegląd odnalezionych informacji.....	41
7.2. Podsumowanie	43
8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego	44
8.1. Aktualny stan realizacji i finansowania ze środków publicznych.....	44
8.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia.....	47
8.2.1. Oszacowanie własne Agencji	47
8.2.1.1. Wyniki.....	48

8.2.1.2. Podsumowanie	48
9. Bibliografia	50
10. Spis tabel	52
Załączniki	53
Załącznik 1. Strategie wyszukiwania badań	53
Załącznik 2. Diagram selekcji badań	56

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z 17 lipca 2024 r. DLG.748.9.2024.EM

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych:

- **Oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej**
- **Oznaczania estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej**

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenie gwarantowane, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych** albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych**

Wnioskodawca: Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii – prof. dr hab. Mirosław Wielgoś

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:
Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Celem niniejszego raportu jest ocena zasadności usunięcia niżej wymienionych badań z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych, w części dotyczącej Programu badań prenatalnych:

- **oznaczanie alfa-fetoproteiny** (dalej AFP) w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej,
- **oznaczanie estriolu** w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej.

Uzasadnieniem do zaproponowanych zmian w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. z 2023 r. poz. 916, z późn. z.), w części dotyczącej programu badań prenatalnych, jak wskazano w Kartach Świadczeń Opieki Zdrowotnej załączonych do zlecenia Ministra Zdrowia, jest niskie wykorzystanie oznaczeń AFP oraz estriolu we współczesnej nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej oraz dostępność innych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych, a co za tym idzie brak uzasadnienia do dalszego utrzymywania tego typu oznaczeń w Programie badań prenatalnych.

Oceniane świadczenia nie były dotąd przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Zgodnie ze obowiązującymi standardami dotyczącymi organizacji opieki sprawowanej nad kobietą w okresie ciąży, porodu, połogu, każda kobieta ciężarna, niezależnie od wieku, przebiegu ciąży i wywiadu dotyczącego ciąży poprzednich, powinna być poinformowana w ramach opieki położniczej o możliwości przeprowadzenia badań prenatalnych w kierunku najczęściej występujących zagrożeń ciąży lub nieprawidłowości rozwojowych u płodu, w tym chorób genetycznych płodu. Metody diagnostyki prenatalnej w wielu nieprawidłowościach pozwalają na wczesne postawienie rozpoznania, co jest istotne z punktu widzenia potencjalnego ich wpływu na dalszy przebieg ciąży, stan zdrowia kobiety ciężarnej, a nawet zagrożenia dla jej życia, przebieg porodu, zdrowie noworodka i dalsze losy dziecka.

Wady wrodzone stanowią problem medyczny, ale również rodzinny i społeczny. Stanowią przyczynę poronień, zgonów niemowląt i niepełnosprawności u dzieci. Stwierdza się je u 2-4% żywo urodzonych noworodków, z czego około 30% ma podłoże genetyczne, pozostałe wynikają z czynników środowiskowych, mieszanych lub są idiopatyczne.

Najczęściej występujące wady genetyczne to: Zespół Downa (trisomia chromosomu 21), Zespół Edwardsa (trisomia chromosomu 18) i Zespół Patau (trisomia chromosomu 13). Odpowiadają one za 85% wad genetycznych płodu. Dodatkowo mogą występować aneuploidie chromosomów płciowych czyli trisomie chromosomów płci: XXX, XXY, XYY lub brak jednego chromosomu w diploidalnym zestawie chromosomów płciowych, nazywany monosomią (obecny jeden chromosom X).

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z wadą genetyczną wzrasta wraz z wiekiem kobiety. Zgodnie z danymi GUS w Polsce liczba kobiet ciężarnych w wieku ≥ 35 r.ż. jest około 3-krotnie niższa niż kobiet młodszych, dlatego liczba dzieci urodzonych z trisomią jest zbliżona w obu grupach wiekowych.

Wyniki badań prenatalnych pozwalają podejmować w pełni świadome decyzje dotyczące działań medycznych lub profilaktycznych u płodu i noworodka.

Populacja docelowa

Celem badań prenatalnych jest wyodrębnienie spośród badanych kobiet ciężarnych grupy pacjentek, które cechuje podwyższone ryzyko wystąpienia u płodu wybranych typów aberracji chromosomowych, a także wybranych typów wad lub nieprawidłowości rozwojowych u płodu oraz powikłań ciąży rzutujących na dobrostan płodu od wczesnych etapów jego rozwoju do okresu okołoporodowego.

W Programie badań prenatalnych do czerwca 2024 roku udział mogły wziąć kobiety w ciąży, które spełniały co najmniej jedno z pięciu kryteriów:

- 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat);

- 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;
- 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;
- 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;
- 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Od czerwca 2024 roku został zniesiony warunek odnoszący się do kryterium wieku kobiety kwalifikującej się do udziału w Programie badań prenatalnych. Aktualnie wszystkie kobiety w ciąży, niezależnie od wieku, mają prawo do bezpłatnej diagnostyki prenatalnej, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 14 maja 2024 r., zmieniającym przepisy dotyczące świadczeń gwarantowanych w ramach programów zdrowotnych*.

Nieinwazyjne prenatalne badania przesiewowe

Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC, które należy zaproponować każdej kobiecie ciężarnej należą: test złożony (combined test) obejmujący: USG (pomiar NT, CRL, FHR) i test podwójny (oznaczenie beta-hCG i PAPP-A) oraz badanie na podstawie analizy cffDNA we krwi matki (NIPT).

Tabela 1 Charakterystyka prenatalnych nieinwazyjnych badań przesiewowych.

Badanie składowe	Trymestr (Tydzień ciąży)	Zależność / dodatkowe informacje
■ Badania aktualnie finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych)		
Test podwójny (PAPP-A, bhCG)	I (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> • Element testu złożonego. • Można odstąpić od wykonania testu, kiedy pacjentka miała już wykonany NIPT lub gdy w USG stwierdzono nieprawidłowości kwalifikujące bezpośrednio do badań genetycznych) (PTGiP PTGC 2022)
Test złożony USG (pomiar przezierności karkowej i sprawdzenie obecności kości nosowej), PAPP-A, wolna β hCG)	I (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> • Celem badania jest ocena ryzyka wystąpienia wad płodu • Badanie alternatywne dla testu potrójnego i poczwórnego
AFP (pojedynczy marker)	I, II (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> • Oba markery są elementem testu potrójnego. • AFP jest stosowany jako dodatkowy marker w I lub II trymestrze ciąży
Estriol (pojedynczy marker)		
Test potrójny (AFP, estriol, wolna bhCG)	II (15-20 t.c.) (zgodnie z wytycznymi)	<ul style="list-style-type: none"> • Celem badania jest ocena ryzyka wystąpienia wad płodu • Wykonywany u kobiet, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego. • Zgodnie z warunkami Programu zdrowotnego obowiązującymi do czerwca 2024 roku, test potrójny można było przeprowadzić w drugim trymestrze ciąży. W aktualnie obowiązujących warunkach badania biochemiczne można wykonać tylko w 11-14 tygodniu ciąży.
■ Badania niefinansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych)		
NIPT Badanie wolnego płodowego DNA z krwi matki (cffDNA)	I, II (od 10 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> • Obecnie trwa ocena badania pod kątem kwalifikacji jako świadczenie gwarantowane w ramach programów zdrowotnych, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia. • Badanie wykonywane u kobiet w ciąży u których zidentyfikowano po teście złożonym ryzyko pośrednie lub wykonywane u kobiet w ciąży, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego – alternatywnie dla testu potrójnego.
Test poczwórny (AFP, estriol, wolna bhCG, inhibina A)	II (15-20 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie ma na celu ocenę ryzyka wystąpienia aneuploidii chromosomowych w II trymestrze. Wykonywany u kobiet, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego • Obecnie oznaczanie markera Inhibiny A nie jest objęte Programem zdrowotnym w części dotyczącej badań prenatalnych, co uniemożliwia wykonywanie tego testu.

Źródło: Opracowanie AOTMiT

Technologie medyczne proponowane do usunięcia

Zarówno oznaczenie Alfa-fetoproteiny (AFP) jak i oznaczenie estriolu wykonywane są w celu oceny ryzyka występowania wad genetycznych płodu: Zespół Downa (trisomii chromosomu 21), Zespół Patau (trisomii chromosomu 13), Zespół Edwardsa (trisomii chromosomu 18) oraz wad rozwojowych układu nerwowego płodu (cewy nerwowej, m.in. rozszczepu kręgosłupa).

Alfa-fetoproteina (ang. *human alpha-fetoprotein*, α -fetoproteina, AFP) – jest białkiem wytwarzanym przez wątrobę, pęcherzyk żółciowy i przewód pokarmowy płodu. 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. Niski poziom białka może świadczyć o zwiększeniu ryzyka trisomii.

Estriol – jest hormonem steroidowym z grupy estrogenów, który w niewielkich ilościach występuje w organizmie i jest fizjologicznie wydzielany w okresie ciąży przez łożysko i nadnercza płodu. Gwałtowny spadek stężenia estriolu lub długo utrzymujący się jego niski poziom mogą świadczyć o zagrożeniu ciąży, wadach rozwojowych lub obumarciu płodu. Hormon ten służy ocenie prawidłowości rozwoju płodu w przypadku ciąż wysokiego ryzyka i o nieokreślonym wieku (tj. w celu weryfikacji wieku ciąży).

Oznaczanie AFP i estriolu, według informacji Wnioskodawcy oraz literatury, jest elementem, tzw. testu potrójnego, który wykonuje się w II trymestrze ciąży w ramach nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej. W Programie badań prenatalnych, zgodnie z aktualnymi warunkami kwalifikacji, badania biochemiczne wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. tygodniem ciąży.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych technologią alternatywną dla oznaczenia AFP i estriolu w ramach Programu badań prenatalnych jest **test złożony**, który obejmuje:

- **USG** – pomiar przezierności karku płodu (ang. *nuchal translucency*, NT), CRL (długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu), czynności serca płodu (ang. *fetal heart rate*, FHR), oraz
- **test podwójny** – oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (**beta-hCG**) oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (ang. *pregnancy-associated plasma protein-A*, **PAPP-A**).

Technologią alternatywną, która obecnie nie znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych jest badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA/NIPT) – technologia aktualnie w procesie oceny HTA w aspekcie zakwalifikowania do wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych.

Aktualne postępowanie i stan finansowania technologii alternatywnych ze środków publicznych

Program badań prenatalnych i ujęte w nim badania, finansowane są ze środków publicznych na warunkach określonych w *rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych* (Dz.U. 2023 poz. 916 z późn. zm.) oraz zgodnie z zasadami określonymi zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne.

Program obejmuje: (1) Poradnictwo i badania biochemiczne (w tym, m.in. estriol i AFP), (2) Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych, (3) Poradnictwo i badania genetyczne, (4) Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza). Badania biochemiczne wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. tygodniem ciąży. Do udziału w programie w części "Poradnictwo i badania biochemiczne" jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę, zawierające informację o zaawansowaniu ciąży w tygodniach. Dodatkowo, oceniane świadczenia – estriol i AFP – finansowane są ze środków publicznych poza Programem badań prenatalnych na podstawie *rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, Załącznika nr 2, stanowiącego Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji z sekcji E. *Chemia kliniczna* (kod klasyfikacji badań: L01, Estriol; L07, α -fetoproteina (AFP)).

Wytuczne praktyki klinicznej

Do opracowania włączono szereg wytycznych praktyki klinicznej, w których zawarto informacje o zastosowaniu badań AFP i estriolu jako elementu prenatalnych badań przesiewowych.

W amerykańskich i brytyjskich zaleceniach nie wyklucza się możliwości stosowania AFP w badaniach przesiewowych (ACOG 2024, RCOG 2024).

Test poczwórny (obejmujący oznaczanie AFP, estriolu, beta-hCG i inhibiny A z krwi matki) wskazywany jest w australijskich wytycznych, jako akceptowalne badanie pierwszego rzutu (RANZCOG 2021).

Z kolei 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).

Amerykańskie wytyczne rekomendują wykonanie testu poczwórnego lub badania wolnego DNA (cffDNA) lub amniopunkcji w sytuacjach klinicznych izolowanego miękkiego markera ultrasonograficznego (ACOG 2024).

Wytyczne wskazują niższą skuteczność badań przesiewowych z surowicy wykonywanych w I lub II trymestrze ciąży względem badania wolnego płodowego DNA (cffDNA/NIPT, ang. *Noninvasive prenatal testing*), które charakteryzuje się mniejszą liczbą wyników fałszywie dodatnich i wyższą dodatnią wartością predykcyjną dla trisomii 18 i 21 (AAFP 2020). Wykonywanie NIPS (ang. *noninvasive prenatal screening*) zaleca się zamiast tradycyjnych metod badań przesiewowych zarówno w ciążach pojedynczych jak i mnogich. (ACMG 2023).

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac analitycznych w przedmiocie zlecenia otrzymano opinie od jednego eksperta klinicznego. Według opinii eksperta:

- zasadne jest usunięcie wnioskowanych technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych, W uzasadnieniu ekspert wskazuje że zmiana ta nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii,
- w przypadku kiedy kobieta ciężarna zgłosi się do Programu po 14 t.c., wówczas należy zaproponować jej wykonanie badania USG lub badania wolnego DNA,
- wśród technologii alternatywnych, dostępnych w wykazie świadczeń gwarantowanych, wskazano: (1) Badanie USG, (2) Test złożony (wywiad, USG, beta hCG, PAPP-A), i aktualnie ocenianych pod względem zasadności zakwalifikowania do wykazu: (3) badania wolnego DNA płodowego (cffDNA/NIPT).

Według wiedzy eksperta obecnie nie wykonuje się w ramach świadczeń gwarantowanych testu potrójnego (AFP, estriol, wolna bhCG) w innych krajach. Samo AFP jest stosowane jako dodatkowy marker biochemiczny w teście złożonym (USG, PAPP-A, wolna β hCG).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ukierunkowana została na odnalezienie publikacji dotyczących: (1) zastosowania oznaczeń AFP i estriolu jako pojedynczych markerów oraz (2) zastosowania wybranych testów zawierających oznaczenia AFP i estriolu (takich jak np. test potrójny) w diagnostyce prenatalnej.

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono dwie publikacje:

- Alldred 2015 (przegląd systematyczny z metaanalizą, oparty na 56 badaniach, oszacowanie i porównanie dokładności markerów w surowicy krwi, w I trymestrze ciąży, w celu wykrycia Zespołu Downa; zarówno jako pojedynczych markerów (jak AFP i estriol), jak i kombinacji markerów (jak test potrójny);
- Metcalfe 2014 (przegląd systematyczny z metaanalizą, oparty na 65 badaniach, celem było porównanie trafności różnych przesiewowych badań prenatalnych, w tym testu potrójnego oraz testów złożonych, poczwórnych, badania wolnego DNA (cffDNA), w wykrywaniu aneuploidii, takich jak trisomia 13, trisomia 18, Zespół Turnera i triploidia).

Jakość przeglądów systematycznych Alldred 2015 i Metcalfe 2014 oceniono według kryteriów skali AMSTAR 2, uznając je za wysokiej (Alldred 2015) i krytycznie niskiej jakości (Metcalfe 2014).

Wyniki publikacji wskazują, iż test potrójny w porównaniu pośrednim wykazuje niższy wskaźnik wykrywalności oraz wyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich w zakresie wykrywania trisomii 13, i Zespołu Turnera w porównaniu z testem podwójnym oraz trisomii 13, trisomii 18 i Zespołu Turnera w porównaniu z NIPT (Metcalfe 2014).

Test potrójny w porównaniu pośrednim wykazuje niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego w wykrywaniu Zespołu Downa (Alldred 2015). Test podwójny + AFP wykazuje w porównaniu pośrednim wyższą czułość w porównaniu do testu podwójnego i potrójnego. Pomiar samego AFP oraz samego estriolu (uE3), tj. pojedynczych markerów, w połączeniu z wiekiem matki lub bez, oraz AFP+uE3 z wiekiem matki wykazują w porównaniu pośrednim niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego, podwójnego+AFP i potrójnego, z wiekiem matki, w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21) (Alldred 2015).

Swoistość dla wyników testów wynosiła 95%, jedynie dla uE3 z wiekiem matki wynosiła 86% i AFP+uE3 z wiekiem matki 87%.

Przegląd analiz ekonomicznych

Do niniejszego opracowania, w wyniku przeglądu analiz ekonomicznych (dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności), włączono dwie publikacje:

- Ball 2007 (analizę kosztów użyteczności; ocena różnic w kosztach i wynikach różnych strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa);
- Gilbert 2001 (analizę kosztów efektywności; ocena efektów, bezpieczeństwa i koszt-efektywności strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa).

Wyniki obu analiz wskazują, że dla testu potrójnego istnieją bardziej skuteczne i tańsze metody przesiewowe.

ICUR dla testu potrójnego w porównaniu do testu poczwórnego jest zdominowany (koszt testu potrójnego 37,5 mln USD, koszt testu poczwórnego 32,8 mln, QALY 980,774).

Test potrójny w porównaniu do pomiaru przezierności karkowej charakteryzuje się wyższym ICER na jedno urodzenie któremu udało się zapobiec (odpowiednio: koszt pomiaru przezierności karkowej 171 tys. GBP, łączna liczba urodzeń żywych z Zespołem Downa 8,6 vs. koszt testu potrójnego 234 tys. GBP, łączna liczba urodzeń żywych z Zespołem Downa 8,5).

Ograniczeniem włączonych publikacji są analizy uwzględniające jedną aneuploidię - trisomię 21.

Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

Odnaleziono i włączono do analizy dokumenty pochodzące z 12 krajów (Australii, Czech, Danii, Francji, Holandii, Kanady (Ontario), Niemczech, Nowej Zelandii, USA (Kalifornia), Węgier, Wielkiej Brytanii, Włochy), w których przedstawione zostały informacje dotyczące finansowania badań prenatalnych AFP i estriolu (w postaci pojedynczych markerów lub testu potrójnego lub testu poczwórnego).

Z informacji zawartych w odnalezionych dokumentach wynika, że w 8 krajach (Australii, Danii, Kanadzie (Ontario), Nowej Zelandii, USA (Kalifornii), 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. 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. W 4 krajach (Czechy, Francja, Holandia, Niemcy) badania nie są finansowane ze środków publicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych:

- oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej
- oznaczania estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej

będzie miało przełożenie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę udział kobiet ciężarnych w ostatnich trzech latach (2021-2023) w Programie badań prenatalnych – średnio ok. 109 tys. kobiet rocznie, to:

a) oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej:

- wykonywane było średnio u 18% kobiet biorących udział w Programie (ok. 20 tys. kobiet rocznie).
- średnia łączna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi rocznie **1,7 mln PLN**

b) oznaczanie estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej:

- wykonywane było średnio u 1,7% kobiet biorących udział w Programie (ok. 1700 kobiet rocznie)
- średnia łączna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi rocznie **110 tys. PLN**

Powyżej przedstawione roczne koszty związane z refundacją oznaczania alfa-fetoproteiny i estriolu mogą stanowić potencjalne oszczędności wynikające z usunięcia oznaczania AFP i estriolu z Programu badań prenatalnych.

Posumowanie i kluczowe wnioski

1. Polskie wytyczne PTGiP i PTGC obecnie nie zalecają wykonywania testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG z krwi matki; wykonywanego w II trymestrze ciąży) oraz testu poczwórnego (AFP, estriol, wolna bhCG, inhibina A z krwi matki), wykonywanych w II trymestrze ciąży jako badań właściwych w ramach prenatalnych badań przesiewowych ze względu na niską czułość i wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich. Zagraniczne wytyczne kliniczne nie wykluczają możliwości zastosowania AFP i estriolu w ramach badań przesiewowych jako składowych testów prenatalnych lub w przypadku samego AFP - jako pojedynczego markera.
2. Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC należą **test złożony oraz cffDNA(NIPT)**.
3. Aktualnie w 8 krajach (europejskich i pozaeuropejskich) wnioskowane do usunięcia badania (AFP, estriol) są finansowane ze środków publicznych w II trymestrze ciąży w ramach prenatalnych badań przesiewowych. W 4 krajach (Czechy, Francja, Holandia, Niemcy) badania te nie są finansowane ze środków publicznych.
4. Przeprowadzona analiza skuteczności, w porównaniach pośrednich, wskazuje na niższą skuteczność testu potrójnego (AFP, estriolu i beta-hCG) względem testu podwójnego (PAPP-A, bhCG) w zakresie wykrywania trisomii chromosomu 13, i Zespołu Turnera oraz względem cffDNA/NIPT w zakresie trisomii chromosomu 13, trisomii chromosomu 18 i Zespołu Turnera. Test potrójny wykazuje niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego oraz testu podwójnego+AFP w wykrywaniu Zespołu Downa. Pomiar samego AFP oraz samego estriolu (uE3), tj. pojedynczych markerów, w połączeniu z wiekiem matki lub bez oraz AFP+uE3 z wiekiem matki wykazują niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego, podwójnego+AFP i potrójnego, z wiekiem matki, w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21).
5. Obowiązujące w Programie badań prenatalnych kryteria, które określają tygodnie ciąży, w jakich można przeprowadzać badania biochemiczne (tj. 11-14 t.c.), uniemożliwiają wykonanie testu potrójnego (AFP, estriol, beta-hCG) w terminie zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej (15-20 t.c.).
6. W opinii eksperta klinicznego, przekazanej w toku procesu analitycznego, usunięcie testów związanych z oznaczeniem Alfa-fetoproteiny (AFP) i oznaczeniem estriolu nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii w przypadku wykonania wcześniej przez kobietę ciężarną testu złożonego (USG, PAPP-A, wolna β hCG). W przypadku, kiedy ciężarna zgłosi się po 14 tygodniu ciąży, należy zaproponować jej wykonanie badania ultrasonograficznego lub badania wolnego DNA (cffDNA, NIPT).
7. Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych badań związanych z oznaczaniem alfa-fetoproteiny i oznaczaniem estriolu u kobiet ciężarnych w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, będzie miało przełożenie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego.
8. Przygotowanie niniejszego opracowania analitycznego realizowane było równolegle z realizacją zlecenia Ministra Zdrowia (na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach), w zakresie oceny zasadności zakwalifikowania badań rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz

Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, obejmujących: **badanie wolnego DNA płodowego** (cffDNA, ang. cell-free fetal DNA, NIPT) oraz **oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu** (PIGF, ang. *Placental Growth Factor*) w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

Dodatkowe uwagi

Ewentualne usunięcie przedmiotowych świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych, nie będzie obejmowało usunięcia AFP i estriolu z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Niniejsze opracowanie stanowi raport pełny w sprawie usunięcia dwóch świadczeń opieki zdrowotnej:

- 1) oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej,
- 2) oznaczanie estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej,

z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

Podstawa prawna i historia zlecenia: Pismem z 17 lipca 2024 r., znak: DLG.748.9.2024.EM Minister Zdrowia, na podstawie art. 31e pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji dla przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej w sprawie ich usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych, do 15 października 2024 r.

Do zlecenia dołączono Karty Świadczeń Opieki Zdrowotnej (dalej KŚOZ) opracowane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie perinatologii – prof. dr hab. n. med. Mirosława Wielgosia, z 25 maja 2024 r.

Przygotowanie niniejszego raportu realizowane było równolegle z realizacją zlecenia Ministra Zdrowia na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (znak pisma: DLG.748.9.2024.EM z 17 lipca 2024 r.) dotyczącego oceny zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej:

- 1) badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA, ang. cell free fetal DNA),
- 2) oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, ang. Placental Growth Factor),

w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

Historia korespondencji

Eksperci kliniczni

W dniach 06-07.08.2024 r. wystąpiono o opinie do Konsultantów Krajowych w dziedzinie perinatologii oraz położnictwa i ginekologii, a także Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie perinatologii. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie korespondencji kierowanej do ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano jedną opinię od eksperta.

Tabela 2. Zestawienie korespondencji do ekspertów klinicznych.

Lp.	Ekspert	Funkcja	Uwagi
1.	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski	Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii	Nie otrzymano opinii.
2.	prof. dr hab. n. med. Dariusz Borowski	Konsultant Wojewódzki w dziedzinie perinatologii	Opinię otrzymano 23.08.2024 r.

4. Problem decyzyjny

Celem raportu jest ocena zasadności usunięcia świadczeń: (1) oznaczanie alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej (dalej badania AFP), (2) oznaczanie estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

Według KŚOZ dołączonych do zlecenia MZ, należy usunąć oznaczanie AFP i estriolu z Programu badań prenatalnych ze względu na:

- niską czułość badań,
- wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich,
- bardzo niskie wykorzystanie tych oznaczeń w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej.

Raport analityczny w sprawie oceny zasadności usunięcia przedmiotowych świadczeń z wykazu świadczeń objętych Programem badań prenatalnych, obejmuje:

- 1) miejsce testów objętych zleceniem w ścieżce postępowania diagnostycznego oraz ocenę dostępności alternatywnych świadczeń opieki zdrowotnej w diagnostyce prenatalnej;
- 2) aktualne kryteria kwalifikacji do Programu badań prenatalnych i warunki jego realizacji
- 3) wskazanie dowodów naukowych odnoszących się do:
 - a) skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa,
 - b) stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych,
 - c) skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla NFZ, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych;
- 4) rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej dotyczące nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej;
- 5) dane o kosztach świadczeń opieki zdrowotnej oraz jego elementach składowych;
- 6) określenie warunków finansowania ze środków publicznych świadczeń objętych zleceniem w innych krajach, ze szczególnym uwzględnieniem krajów o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej.

4.1. Problem zdrowotny

4.1.1. Wady genetyczne

Aneuploidia

Obecność nieprawidłowej liczby chromosomów w komórce określana jest jako aneuploidalność. Dodatkowy lub brakujący chromosom jest częstą przyczyną niektórych zaburzeń genetycznych. Większość przypadków aneuploidii skutkuje poronieniem lub zarodek w ogóle się nie zagnieżdża. W pozostałych przypadkach może dojść do urodzenia dziecka z chorobą genetyczną – wadą wrodzoną.

Wady wrodzone stanowią problem medyczny, rodzinny i społeczny. Są przyczyną poronień, zgonów niemowląt i niepełnosprawności u dzieci. Stwierdza się je u 2-4% żywo urodzonych noworodków, z czego około 30% ma podłoże genetyczne, pozostałe wynikają z czynników środowiskowych, mieszanych lub są idiopatyczne.

[Kaspersky 2008]

Aneuploidie – trisomie o największym rozpowszechnieniu to trisomia chromosomu 21 (Zespół Downa), chromosomu 18 (Zespół Edwardsa) i chromosomu 13 (Zespół Patau). Odpowiadają one za 85% wad genetycznych płodu.

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 umożliwia zazwyczaj bez większego trudu ustalenie rozpoznania.

Do najczęstszych współistniejących wad rozwojowych należą wady wrodzone serca (40% przypadków). Stanowią one najczęstszą przyczynę zgonów w wieku noworodkowym i niemowlęcym. Na drugim miejscu, co do częstości występowania, są wady układu pokarmowego (m.in. zwężenie lub zrośnięcie dwunastnicy, niedrożność odbytu) oraz wady układu moczowego i kostnego. Najpoważniejszym i stałym objawem jest niepełnosprawność intelektualna, zazwyczaj w stopniu umiarkowanym – iloraz inteligencji poniżej 50.

Trisomia chromosomu 13 (Zespół Patau) – jest zazwyczaj cechą letalną, ponad połowa dzieci z tym zespołem 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 (Zespół Edwardsa) – fenotyp tego zespołu nie jest tak charakterystyczny jak innych trisomii chromosomów autosomalnych, noworodki zazwyczaj rodzą się z ciąż przeroszonych 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.

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).

Mikrodelecje i mikroduplikacje to tzw. submikroskopowe strukturalne rearanżacje genomowe, czyli zaburzenia chromosomowe bardzo niewielkich rozmiarów. Delekcje polegają na utracie fragmentu chromosomu, a duplikacje – na jego podwojeniu. Zmiany w chromosomach są tak małe, że nie są wykrywane w standardowo wykonywanej amniopunkcji genetycznej. Niektóre mikrodelekcje i mikroduplikacje są przyczyną określonych zespołów genetycznych, które mają poważny wpływ na zdrowie dziecka – łącznie z niepełnosprawnością umysłową, problemami z sercem i oddychaniem, problemami z układem odpornościowym, karmieniem oraz innymi problemami, które mogą wymagać natychmiastowej interwencji po porodzie. Wystąpienie tych zespołów nie jest zależne od wieku ciężarnej.

[Kawalec 2015]

Epidemiologia

Zgodnie z danymi GUS w latach 2018-2023 w Polsce następuje systematyczny spadek urodzeń od ok. 389 tys. w roku 2018 do ok. 273 tys. w roku 2023. Urodzenia martwe stanowią niewielki procent wszystkich urodzeń – w 2018 roku odnotowano ich 1 277, a w 2023 roku 918, podczas gdy liczba urodzeń żywych wyniosła odpowiednio 388 148 w 2018 roku i 272 451 w 2023 roku. (Tabela 3).

Prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z wadą genetyczną wzrasta wraz z wiekiem kobiety. W Polsce liczba kobiet ciężarnych w wieku ≥ 35 r.ż. jest około 3-krotnie niższa niż kobiet młodszych. Liczba dzieci urodzonych z trisomią jest zbliżona w obu grupach wiekowych.

Tabela 3. Liczba urodzeń w Polsce w latach 2018-2023 w poszczególnych przedziałach wiekowych matki (GUS 2023)

Rok	Urodzenia	Ogółem	Wiek matki									
			<14	15-19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	>55
2023	ogółem	273 369	35	4 680	28 599	84 845	95 016	48 479	11 094	596	25	-
	żywe	272 451	33	4 663	28 482	8 4607	94 741	48 284	11 027	589	25	-
	martwe	918	2	17	117	238	275	195	67	7	-	-
2022	ogółem	306 155	43	5 258	33 834	97 275	104 676	53 101	11 393	550	23	2
	żywe	305 132	43	5 228	33 721	97 018	104 356	52 874	11 320	547	23	2
	martwe	1 023	-	30	113	257	320	227	73	3	-	-
2021	ogółem	332 731	33	5 937	38 202	106 151	112 717	57 273	11 839	568	9	2

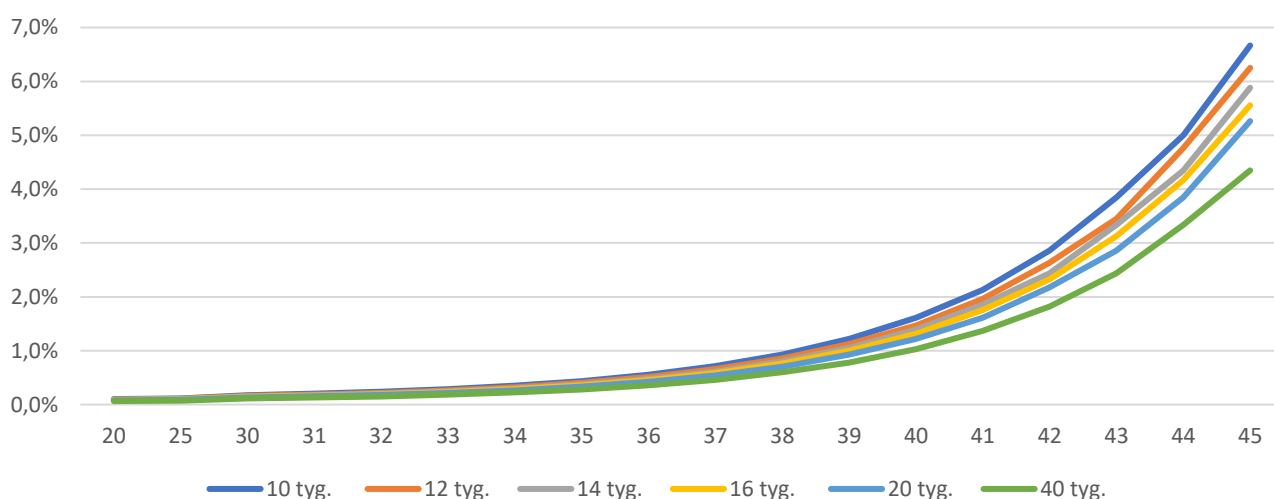
Rok	Urodzenia	Ogółem	Wiek matki									
			<14	15-19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	>55
	żywe	331 511	31	5 906	38 054	105 800	112 339	57 027	11 780	563	9	2
	martwe	1 220	2	31	148	351	378	246	59	5	-	-
2020	ogółem	356 540	38	7 116	42 925	115 707	117 843	60 341	12 062	497	9	2
	żywe	355 309	38	7 080	42 754	115 366	117 498	60 082	11 989	491	9	2
	martwe	1 231	-	36	171	341	345	259	73	6	-	-
2019	ogółem	376 192	36	8 285	47 974	122 203	124 134	61 264	11 822	462	12	-
	żywe	374 954	35	8 242	47 792	12 1881	123 784	61 004	11 747	457	12	-
	martwe	1 238	1	43	182	322	350	260	75	5	-	-
2018	ogółem	389 455	39	9 220	51 932	127 553	129 157	59 778	11 288	474	10	4
	żywe	388 178	39	9 185	51 745	127 208	128 762	59 546	11 210	470	9	4
	martwe	1 277	-	35	187	345	395	232	78	4	1	-

Zgodnie z danymi GUS z lat 2019-2022 (dla trzech w/w trisomii), w Polsce rocznie rodzi się średnio 579 dzieci z trisomią, w tym średnio 248 urodzonych jest przez matki < 35 r.ż. Ze względu na dostępną strukturę danych, wartości mogą być nieznacznie zaniżone (Opracowanie analityczne Agencji nr WS.4220.25.2022). W latach 2021 oraz 2022 odnotowano odpowiednio 3,94 i 3,838 zgonów niemowląt na 1 000 urodzeń żywych, których przyczyną były, m.in. wrodzone wady rozwojowe, zniekształcenia i aberracje chromosomowe (**Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą.**).

Tabela 4. Liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych w Polsce z wybranych przyczyn (GUS 2024)

Przyczyna zgonu	Współczynnik zgonów niemowląt (liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych)	
	2021	2022
	Wady rozwojowe wrodzone, zniekształcenia i aberracje chromosomowe	1,532
Aberracje chromosomowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	0,299	0,256
Zgony ogółem	3,94	3,838

Według danych literaturowych częstość występowania poszczególnych trisomii jest zróżnicowana i dla zespołu Downa w zależności od populacji może wynosić od 10 do 31,5 (Loane 2013, Akhtar 2023), od 1,07 do 5 przypadków trisomii 18 oraz od 0,55 do 2 przypadków trisomii 13 na każde 10 000 żywych urodzeń (Loane 2013, Goel 2019).



Rysunek 1. Ryzyko wystąpienia trisomii chromosomu 21 (Zespołu Downa) u kobiet w wieku 20-45 lat w różnym stopniu zaawansowania ciąży (Snijders 1999)

Tabela 5. Częstość występowania wad genetycznych w Unii Europejskiej* w latach 2005-2022 na 10 000 urodzeń (EUROCAT 2024)

Wady genetyczne	Wszystkie przypadki	Urodzenia żywe + urodzenia martwe	TOPFA
Dysplazje szkieletowe	2,42 (2,34 – 2,51)	1,30 (1,24 – 1,30)	1,12 (1,06 – 1,18)
Zespół Downa (trisomia 21)	24,16 (23,89 – 24,43)	10,37 (10,20 – 10,06)	13,78 (13,58 – 13,99)
Zespół Patau (trisomia 13)	2,28 (2,19 – 2,36)	0,45 (0,41 – 0,36)	1,83 (1,76 – 1,91)
Zespół Edwardsa (trisomia 18)	5,98 (5,84 – 6,11)	1,16 (1,10 – 0,80)	4,81 (4,69 – 4,93)
Zespół Turnera	2,57 (2,48 – 2,66)	0,83 (0,78 – 0,72)	1,73 (1,66 – 1,81)
Triploidalność i poliploidalność	1,01 (0,95 – 1,07)	0,13 (0,11 – 0,05)	0,88 (0,83 – 0,94)

Skróty: TOPFA, przerwanie ciąży z powodu anomalii płodu (ang. *Termination of Pregnancy due to Fetal Anomaly*).

*dane dla części krajów; wyniki nie uwzględniają danych, m.in. z Polski.

4.2. Populacja docelowa

Do czerwca 2024 r. w Programie badań prenatalnych udział mogły wziąć kobiety, które spełniały co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat);
- 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka;
- 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka;
- 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową;
- 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Aktualnie wszystkie kobiety w ciąży, niezależnie od wieku, mają prawo do bezpłatnej diagnostyki prenatalnej, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 14 maja 2024 r., zmieniającym przepisy dotyczące świadczeń gwarantowanych w ramach programów zdrowotnych*.

Na podstawie danych z GUS oraz NIK można oszacować, że w 2023 roku liczba ciąż wynosiła łącznie 303 743, z czego 272 451 to urodzenia żywe, 918 to urodzenia martwe, a 30 374 to poronienia. Analizując dane na przestrzeni lat 2018-2023, można zauważyć, że liczba ciąż w Polsce systematycznie maleje z każdym rokiem.

Tabela 6. Szacowana liczba ciąż w latach 2018-2023

Rok	Urodzenia żywe	Urodzenia martwe	Poronienia	Łącznie (Liczba ciąż ogółem)
2018	388 178	1277	43 273	432 728
2019	374 954	1238	41 799	417 991
2020	355 309	1231	39 616	396 156
2021	331 511	1220	36 970	369 701
2022	305 132	1023	34 017	340 172
2023	272 451	918	30 374	303 743

Źródło: Urodzenia żywe i martwe na podstawie danych GUS 2023 (dostęp: <https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/temat>)
Poronienia na podstawie raportu NIK 2020 (dostęp: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,23462,vp,26188.pdf>)

Prognozowana liczebność populacji docelowej dla ocenianych świadczeń została przedstawiona w *Analizie wpływu na budżet płatnika publicznego* (patrz podrozdział 7.2.)

4.3. Opis technologii medycznych proponowanych do usunięcia

Laboratoryjne badania nieinwazyjne

W nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej stosuje się, obok badań obrazowych, ocenę stężenia: beta-hCG, białka PAPP-A, AFP, estriolu, inhibiny A, cffDNA/NIPT.

W I trymestrze ciąży (między 11. a 14. t.c.) ocenia się stężenie wolnej podjednostki β -hCG oraz PAPP-A, tzw. **test podwójny**. W ciążach obarczonych wadami płodu, stężenie PAPP-A jest prawie zawsze zmniejszone, natomiast stężenie β -hCG jest zmienne (zwiększone w przypadku trisomii 21, obniżone w przypadku trisomii 13 i 18, prawidłowe w przypadku nieprawidłowości chromosomów płciowych), dlatego też w każdym przypadku ryzyko wady płodu ustala się indywidualnie dla każdej pacjentki na podstawie specjalnych algorytmów obejmujących między innymi dodatkowo dokładny wiek matki, jej masę ciała oraz dokładny wiek ciąży, datowany pomiarem CRL.

W II trymestrze ciąży, między 15. a 20. t.c. można przeprowadzić u kobiety ciężarnej tzw. **test potrójny** polegający na oznaczeniu w surowicy krwi wolnej podjednostki β -hCG, wolnego estriolu i alfafetoproteiny (AFP). W niektórych krajach dodatkowo ocenia się stężenie inhibiny A, tzw. **test poczwórny**. Badania przesiewowe przeprowadzone w II trymestrze ciąży służą głównie rozpoznaniu ryzyka trisomii 21 oraz otwartych wad cewy nerwowej u płodu. Ich skuteczność jest jednak nieco mniejsza niż badań przesiewowych przeprowadzanych w I trymestrze ciąży.

Wyniki wszystkich nieinwazyjnych badań prenatalnych są obarczone pewnym odsetkiem (ok. 5%) wyników fałszywie dodatnich, tzn. mogą wskazywać na występowanie wady płodu w przypadku, w którym ciąża rozwija się zupełnie prawidłowo. Decyzję dotyczącą rozszerzenia diagnostyki o metody inwazyjne lekarz prowadzący podejmuje z każdą pacjentką indywidualnie, w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań, po uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka.

[MP.PL]

4.3.1. Oznaczanie alfa-fetoproteiny

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. Równoległe 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.

Opis badania

Badanie polega na oznaczeniu stężenia AFP w surowicy krwi matki. Wynosi ono u osób dorosłych $<40 \mu\text{g/l}$, wartości u kobiet ciężarnych są wyższe i zależą od tygodnia ciąży. Badanie stężenia AFP wykonuje się przesiewowo u matki, ale odzwierciedla ono stan, a zwłaszcza wady rozwojowe dziecka. Jeśli rozwijający się ośrodkowy układ nerwowy, czyli cewa nerwowa jest otwarta wskutek wady rozwojowej płodu, wówczas AFP przechodzi w zwiększonych ilościach do płynu owodniowego. Jego stężenie w płynie i w surowicy krwi matki wzrasta w porównaniu z wartością prawidłową dla danego tygodnia ciąży. Jeśli stężenie AFP u matki jest zwiększone, wskazane jest potwierdzenie nieprawidłowego wyniku ponownym badaniem, a następnie wykonanie USG płodu i oznaczenie AFP w płynie owodniowym. Zwiększone stężenie AFP w surowicy matki pojawia się w wadach rozwojowych dziecka, zwłaszcza układu nerwowego, z drugiej strony, może być skutkiem ciąży mnogiej. Zmniejszone stężenie AFP występuje w zespole Downa.

[Kopiński 2017]

Normy i ich znaczenie

Poziomy stężenia AFP u matki wzrastają w czasie ciąży od około 14. t.c. do około 32. t.c. Pomiędzy 15. a 20. t.c. poziom AFP waha się zazwyczaj między 10 a 150 ng/ml.

Stany zdrowia dziecka związane z podwyższonymi poziomami AFP w surowicy krwi matki:

- wady cewy nerwowej, takie jak rozszczep kręgosłupa i bezmózgowie,
- przepuklina pępowinowa,
- wytrzewienie,
- potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej,
- nieprawidłowości łożyska,
- naczyniak limfatyczny torbielowaty,
- nieprawidłowości nerek, takie jak wielotorbielowatość nerek lub brak nerek, niedrożność dróg moczowych i zespół nerczycowy,
- wrodzona łamliwość kości,
- zagrożenie poronieniem,
- zmniejszona masa ciała lub wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu.

Stany zdrowia dziecka związane z obniżonymi poziomami AFP w surowicy krwi matki:

- Zespół Downa (trisomia 21),
- Zespół Edwardsa (trisomia 18),
- zwiększona masa ciała,
- obumarcie płodu,
- zaśniad groniasty,
- nieprawidłowy wiek ciążowy (starszy niż obliczono).

[Adugin 2024]

4.3.2. Oznaczanie estriolu

Estriol jest hormonem steroidowym z grupy estrogenów, który w niewielkich ilościach występuje w organizmie i jest fizjologicznie wydzielany w okresie ciąży przez łożysko i nadnercza płodu.

W prawidłowo rozwijającej się ciąży wydzielanie estriolu wzrasta z tygodnia na tydzień. Stężenie uE3 w surowicy matki w trzecim trymestrze wzrasta prawie trzykrotnie.

Gwałtowny spadek stężenia estriolu lub długo utrzymujący się jego niski poziom mogą świadczyć o zagrożeniu ciąży, wadach rozwojowych lub obumarciu płodu.

Hormon ten stanowi marker dojrzałości płodu. Służy ocenie prawidłowości rozwoju płodu w przypadku ciąży wysokiego ryzyka i o nieokreślonym wieku (tj. w celu weryfikacji wieku ciąży). Badanie poziomu wolnego estriolu wraz z jednoczesnym oznaczeniem innych parametrów biochemicznych, tj. AFP 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.

Normy i ich znaczenie

Poziom estriolu w ciąży prawidłowej systematycznie rośnie od około 8. t.c. i zaczyna obniżać się po ukończeniu 40. t.c. Obniżone stężenie estriolu we krwi i moczu kobiety ciężarnej obserwuje się w przebiegu ciąży nieprawidłowej. W przypadku wad ośrodkowego układu nerwowego płodu zmniejszony poziom estriolu wynika z zaniku lub niedorozwoju nadnerczy płodu. Może być także spowodowany przyczynami leżącymi po stronie matczynej, np. ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, cukrzycą czy niedokrwistością z niedoboru żelaza. Niskie stężenie estriolu niepowiązane z zagrożeniem ciąży występować może także w przebiegu choroby metabolicznej związanej z chromosomem X, polegającej na niedoborze enzymu sulfatazy łożyskowej i – w konsekwencji – na występowaniu u noworodków płci męskiej rybiej łuski. W przypadku wystąpienia trisomii 21 (zespół Downa), trisomii 18 (zespół Edwardsa) stężenie wolnego estriolu we krwi pacjentki jest niższe niż w przypadku ciąży prawidłowej.

Normy estriolu u kobiet ciężarnych wynoszą odpowiednio około:

- w pierwszym trymestrze ciąży (dalej I trymestrze): poniżej 2,5 ng/ml,
- w drugim trymestrze ciąży (dalej II trymestrze): poniżej 9,6 ng/ml,
- w trzecim trymestrze ciąży (dalej III trymestrze): poniżej 14,6 ng/ml.

[Gierszon 2021]

4.3.3. Uzasadnienie Wnioskodawcy

Treść KŚOZ, obejmująca, m.in. uzasadnienie Wnioskodawcy dotyczące zasadności usunięcia ocenianych świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych oraz odpowiednie dowody naukowe, zaprezentowano poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 7. Uzasadnienie Wnioskodawcy dotyczące zasadności usunięcia ocenianych świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych (KŚOZ)

Kat.	Oznaczenie AFP	Oznaczenie estriolu
Opis świadczenia	Oznaczenie AFP jest jednym z elementów, tzw. testu potrójnego, który wykonuje się w II trymestrze ciąży w ramach nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej. W skład testu potrójnego wchodzi - obok AFP – estriol oraz ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> , hCG).	Oznaczenie estriolu jest jednym z elementów, tzw. testu potrójnego, który wykonuje się w II trymestrze ciąży w ramach nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej. W skład testu potrójnego wchodzi - obok estriolu – AFP oraz ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> , hCG).
Wpływ	Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację: 1) Świadczeniobiorców: brak, 2) Świadczeniodawców: nieutrzymywanie w ofercie badań, które praktycznie nie są wykonywane. Płatnika: brak konieczności finansowania ze środków publicznych badań o niskiej przydatności diagnostycznej.	
Uzasadnienie	Aktualnie test potrójny nie jest praktycznie wykorzystywany ze względu na niską czułość oraz wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich. Zastąpił go tzw. test podwójny wykonywany w I trymestrze ciąży. W jego skład wchodzi oznaczenie wolnej podjednostki beta-hCG oraz ciążowego białka osocza owego typu A (PAPP-A). Ze względu na bardzo niskie wykorzystanie oznaczeń AFP i estriolu we współczesnej nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej (praktycznie brak wykorzystania) oraz dostępność innych, bardziej efektywnych metod diagnostycznych, nie ma uzasadnienia do dalszego utrzymywania tego typu oznaczeń w KŚG.	
Dowody naukowe	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym.	

Skróty: AFP, alfa-fetoproteiny; KŚG, koszyk świadczeń gwarantowanych.

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 7-8.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania oznaczania AFP i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP): <https://ptgin.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej (PTMP): <https://ptmp.edu.pl/>,
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/guidance>,
- World Health Organization (WHO): <https://www.who.int/>,
- Guidelines International Network (GIN): www.g-i-n.net/,
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych. W wyszukiwaniu użyto słów kluczowych: *alpha-fetoprotein, estriol, oestriol, triple screen test, quad screen test, pregnancy, prenatal test, guidelines*.

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).

Tabela 8. Wytyczne kliniczne dotyczące oznaczania AFT i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej

Nazwa dokumentu	Zalecenia
<p>ACOG 2024</p> <p>USA</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury (MEDLINE, Cochrane, zasoby ACOG, opinii ekspertów położników-ginekologów)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Badania przesiewowe w kierunku nieprawidłowości chromosomalnych płodu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Wszystkim pacjentkom należy zaproponować badanie ultrasonograficzne w II trymestrze ciąży w przypadku wad strukturalnych płodu, ponieważ mogą one wystąpić z aneuploidią płodu lub bez niej; najlepiej jest to zrobić między 18 a 22 t.c. (z lub bez AFP w surowicy matki w II trymestrze) (<i>siła zalecenia: A</i>). W sytuacjach klinicznych izolowanego miękkiego ultrasonograficznego markera (takiego jak echogeniczne ognisko w sercu, torbiel splotu naczyniówkowego, niedodma, krótka kość ramienna lub udowa), w których przeprowadzono badanie przesiewowe w kierunku aneuploidii, pacjentka powinna zostać poinformowana o ryzyku aneuploidii, które jest związane z wykrytą nieprawidłowością oraz należy zaproponować pacjentce badanie wolnego DNA, test poczwórny lub amniopunkcję. Jeśli przeprowadzono test aneuploidii i jest on niskiego ryzyka, dalsza ocena ryzyka nie jest konieczna. Jeśli zidentyfikowano więcej niż jeden marker, zaleca się poradnictwo genetyczne, konsultację z zakresu medycyny matczyno-płodowej lub obie te konsultacje (<i>siła zalecenia: B</i>). Nie zaleca się stosowania wielu metod przesiewowych badania surowicy wykonywanych niezależnie (np. badanie przesiewowe wykonywane w I trymestrze ciąży, a następnie badanie poczwórne jako niezależne badanie), ponieważ spowoduje to niedopuszczalnie wysoki wskaźnik dodatnich wyników przesiewowych i może dać sprzeczne szacunki ryzyka (<i>siła zalecenia: C</i>). <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>A – zalecenia i wnioski opierają się na dobrych i spójnych dowodach naukowych</i> <i>B – zalecenia i wnioski opierają się na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych</i> <i>C – zalecenia i wnioski opierają się głównie na konsensusie i opinii ekspertów</i></p>
<p>RCOG 2024</p> <p>Europa (Wielka Brytania)</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury, dobra praktyka kliniczna</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> RCOG</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów (szczegółowe informacje w dokumencie)</p>	<p><i>Markery biochemiczne stosowane w badaniach przesiewowych aneuploidii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli podczas badań przesiewowych w kierunku aneuploidii wykonywanych w I lub II trymestrze ciąży przypadkowo wykryto niskie stężenie białka osocza A (PAPP-A) lub podwyższone stężenie AFP i/lub podwyższoną inhibinę A, zaleca się, aby kobietom zaproponowano dodatkowe badanie USG w celu określenia SGA/FGR (<i>jakość dowodów naukowych: 2+, siła zalecenia: B</i>) <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>B – Materiał dowodowy, w tym badania ocenione jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</i> <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomylenia, błędów systematycznego lub przypadku oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie, że związek jest przyczynowy</i></p>
<p>ACMG 2023</p> <p>USA</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><i>Nieinwazyjne badania prenatalne (NIPS) w kierunku nieprawidłowości chromosomowych płodu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ACMG zaleca badania NIPS zamiast tradycyjnych metod przesiewowych* dla wszystkich pacjentek w ciąży pojedynczej pod kątem trisomii 21, 18 i 13 płodu (<i>siła zalecenia: silna, oparta na wysokiej pewności dowodów naukowych</i>) ACMG zaleca NIPS zamiast tradycyjnych metod przesiewowych* trisomii w ciążyach bliźniaczych (<i>siła zalecenia: silna, oparta na wysokiej pewności dowodów naukowych</i>) <p>*w tym test potrójny i poczwórny</p> <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i></p> <p>Dowody stanowiące podstawę dla wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik wykrywalności NIPT dla trisomii 21 wynosi 98,8% [95%CI: 97,8%-99,3%] przy odpowiadającym wskaźnikowi fałszywie dodatnich (FPR) wynoszącym 0,04% [95%CI: 0,02%-0,08%]³ Wskaźniki wykrywalności w badaniu FASTER (uwzględniającym tradycyjne metody przesiewowe w I i II trymestrze,) w całej kohorcie w I trymestrze wynosił 77% do 82% przy odpowiadającym 3% do 5% wskaźnikowi wyników dodatnich w zależności od punktu odcięcia ryzyka.⁴

³ Rose N., et al, Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies, *Genetics in Medicine*, 2022 (24), 1379-1391

⁴ D'Alton M., First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy: The Secondary Outcomes of the FASTER Trial, *Seminars in Perinatology*, Volume 29, Issue 4, August 2005, 240-246

Nazwa dokumentu	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> NIPS dla T21 w ciążach bliźniaczych wykazuje równoważne cechy przesiewowe jak ciąża pojedyncza, z czułością 98,2% (95% CI = 88,2%-99,7%) i swoistością 99,9% (95% CI = 99,8%-100%), chociaż istnieje mniej opublikowanych badań niż liczba badań dotyczących ciąż pojedynczych. Liczba raportów dotyczących ciąż bliźniaczych przesiewanych w kierunku T18 i T13 jest mniejsza niż w przypadku T21. Pomimo tego wyniki są generalnie spójne we wszystkich badaniach i przybliżają skuteczność w ciążach pojedynczych; zostało to również potwierdzone w przeglądzie systematycznym dowodów. W przypadku raportów dotyczących NIPS dla T18 i T13 przegląd wykazał czułość wynoszącą odpowiednio 90% (95% CI = 67,6%-97,5%) i 80% (95% CI = 30,9%-97,3%) w przypadku ciąż bliźniaczych, przy odpowiedniej swoistości wynoszącej 99,95% (95% CI = 99,8%-100%) i 99,93% (95% CI = 99,4%-100%).⁵
<p>PTGiP i PTGC 2022 Europa (Polska)</p> <p><u>Metodyka:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Badania przesiewowe w ciąży</i></p> <p>Badania biochemiczne II trymestru (test potrójny lub poczwórny) ze względu na niską czułość i duży odsetek wyników fałszywie dodatnich, nie są obecnie zalecane.</p> <p>Do badań przesiewowych rekomendowanych przez PTGiP oraz PTGC należą test złożony oraz NIPT. Test złożony (Combined test) obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> USG [pomiar przezierności karku płodu (ang. <i>nuchal translucency</i>, NT), CRL, czynności serca płodu (ang. <i>fetal heart rate</i>, FHR), oraz test podwójny [oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (beta-hCG), oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (ang. <i>pregnancy-associated plasma protein-A</i>, PAPP-A). <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów naukowych.</i></p>
<p>RANZCOG 2021 Australia</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd literatury, konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> RANZCOG</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Prenatalne badania przesiewowe i diagnostyczne w kierunku chorób chromosomalnych i genetycznych płodu: Rekomendacja nr 6.</i></p> <p>Dopuszczalne badania przesiewowe pierwszego rzutu w kierunku chorób chromosomowych w II trymestrze obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie przesiewowe surowicy matki (MA + AFP + βHCG + UE3 +/- Inhibina), oraz badanie przesiewowe oparte na cfDNA. <p>Wybór badania przesiewowego pierwszego rzutu będzie zależał od lokalnych zasobów, danych demograficznych pacjenta i indywidualnych cech pacjenta (<i>siła zaleceń: zalecenia oparte na konsensusie</i>)</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>Zalecenie oparte na opinii klinicznej i ekspertyzie, ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych</i></p>
<p>AAFP 2020 USA</p> <p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny literatury</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Aneuploidia płodu: Badania przesiewowe i diagnostyczne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie wolnego DNA płodu (NIPT), które zazwyczaj wykonuje się w 10. t.c. lub później, jest skuteczniejsze od badań przesiewowych surowicy wykonywanych w I lub II trymestrze ciąży, charakteryzuje się mniejszą liczbą wyników fałszywie dodatnich i wyższą dodatnią wartością predykcyjną dla trisomii 18 i 21 (<i>siła zalecenia: A</i>). W ciąży bliźniaczej można wykonać badanie przezierności karkowej w I trymestrze, NIPT oraz badanie surowicy w I lub II trymestrze (<i>siła zalecenia: B</i>). <p><i>Siła zaleceń:</i> <i>A – spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta</i> <i>B – niespójne lub ograniczonej jakości dowody zorientowane na pacjenta</i></p>

Skróty: MA, wiek matki; AFP, alfa-fetoproteina; beta-HCG, wolna B gonadotropina kosmówkowa ludzka; UE3, estriol; cfDNA, wolne DNA; NIPT, badanie wolnego DNA płodu; NIPS, nieinwazyjne badania prenatalne, tj. badanie wolnego DNA.

Podsumowanie

Odnaleziono 6 wytycznych, w których zawarto informacje o zastosowaniu badań AFP i estriolu jako elementu prenatalnych badań przesiewowych.

W zaleceniach nie wyklucza się możliwość stosowania AFP w badaniach przesiewowych (ACOG 2024, RCOG 2024).

Test poczwórny (obejmujący oznaczanie AFP, estriolu, beta-hCG i inhibiny A z krwi matki) wskazywany jest w australijskich wytycznych, jako akceptowalne badanie pierwszego rzutu (RANZCOG 2021). Z kolei 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). Amerykańskie wytyczne rekomendują

⁵ Rose N., et al, Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies, *Genetics in Medicine*, 2022 (24), 1379-1391

wykonanie testu poczwórnego lub badania wolnego DNA (cffDNA) lub amniopunkcji w sytuacjach klinicznych izolowanego miękkiego markera ultrasonograficznego (ACOG 2024).

Wytyczne wskazują niższą skuteczność badań przesiewowych z surowicy wykonywanych w I lub II trymestrze ciąży względem badania wolnego płodowego DNA cffDNA/NIPT (ang. Noninvasive prenatal testing), które charakteryzuje się mniejszą liczbą wyników fałszywie dodatnich i wyższą dodatnią wartością predykcyjną dla trisomii 18 i 21 (AAFP 2020). Wykonywanie NIPS (ang. noninvasive prenatal screening) zaleca się zamiast tradycyjnych metod badań przesiewowych zarówno w ciążach pojedynczych jak i mnogich. (ACMG 2023).

4.5. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania raportu analitycznego (14.10.2024 r.) otrzymano opinie od jednego eksperta klinicznego. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wniosków z przekazanej opinii.

Tabela 9. Opinie eksperckie

Obszar	Podsumowanie opinii ekspertów
Zasadność usunięcia AFP i estriolu	<p>Stanowisko pozytywne (1 ekspert): Oceniane świadczenia powinny być usunięte z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> AFP/estriol jako składowa testu potrójnego, czyli testu przesiewowego w kierunku aneuploidii nie znajduje dzisiaj szerszego zastosowania. Po wprowadzeniu testu złożonego, dokładnej oceny ultrasonograficznej oraz badania wolnego DNA płodowego rola testu potrójnego jest dziś marginalna.
Technologie alternatywne w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> Technologia najtańsza: Test złożony (wywiad, USG, beta hCG, PAPP-A) (Uzasadnienie: (1) Test złożony jest dokładniejszy w ocenie ryzyka aneuploidii w porównaniu do testu potrójnego (90% vs 65% DR w przypadku trisomii), (2) Wcześniejsze zastosowanie niż test potrójny). Technologia najskuteczniejsza: cffDNA (Uzasadnienie: Metoda testu przesiewowego stosowana do oceny ryzyka wystąpienia trisomii 21, 13 i 18 pary chromosomów o wysokim wskaźniku wykrywalności (DR)). Technologia najtańsza i najskuteczniejsza: Badanie ultrasonograficzne (Uzasadnienie: (1) Wykorzystywany jako składowa do oceny ryzyka w teście złożonym, (2) Możliwa ocena anatomii płodu między I a II trymestrem ciąży, także wad otwartych cewy nerwowej).
Finansowanie technologii w innych krajach	<ul style="list-style-type: none"> Według wiedzy eksperta obecnie nie wykonuje się w ramach świadczeń gwarantowanych testu potrójnego w innych krajach. AFP jest stosowana jako dodatkowy marker biochemiczny w teście złożonym.
Wpływ zmiany na postępowanie z pacjentem i jakość diagnostyki prenatalnej	<ul style="list-style-type: none"> Usunięcie ocenianych technologii nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii (w przypadku wykonania testu złożonego). W przypadku kiedy ciężarna zgłosi się po 14 t.c., pacjentce należy zaproponować wykonanie badania ultrasonograficznego lub badania wolnego DNA.

Skróty: KŚOZ, Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

- Ekspert kliniczny uznał za zasadne usunięcie ocenianych technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych wskazując, że zmiana ta nie wpłynie na zmniejszenie wskaźników wykrywalności aneuploidii.
- Według opinii eksperta, w przypadku kiedy ciężarna zgłosi się po 14 t.c., pacjentce należy zaproponować wykonanie badania USG lub badania wolnego DNA.
- Wśród technologii alternatywnych wskazano: (1) Badanie USG, (2) Test złożony (wywiad, USG, beta hCG, PAPP-A), (3) badania wolnego DNA płodowego (cffDNA/NIPT).
- Według wiedzy eksperta obecnie nie wykonuje się w ramach świadczeń gwarantowanych testu potrójnego (AFP, estriol, wolna bhCG) w innych krajach. Samo AFP jest stosowane jako dodatkowy marker biochemiczny w teście złożonym (USG, PAPP-A, wolna β hCG).

4.6. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Oceniane świadczenia (oznaczanie AFP, oznaczanie estriolu) nie były dotąd przedmiotem analizy Agencji.

Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (znak pisma: DLG.748.9.2024.EM z 17 lipca 2024 r.), zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej:

- badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA, ang. cell free fetal DNA) oraz
- oznaczenie łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF, ang. Placental Growth Factor),

w nieinwazyjnej diagnostyce prenatalnej jako świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych. Termin realizacji zlecenia, w tym przygotowania Opracowania analitycznego Agencji, jest zbieżny z terminem dla przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w zakresie świadczeń stanowiącym przedmiot niniejszego opracowania.

4.7. Alternatywne technologie medyczne

Test złożony

Obecnie dostępną, finansowaną ze środków publicznych technologią alternatywną dla oznaczenia AFP i estriolu w ramach przesiewowych badań prenatalnych jest test złożony, który obejmuje:

- **USG** – pomiar przezierności karku płodu (ang. *nuchal translucency*, NT), CRL (długość ciemieniowo-siedzeniowa płodu), czynności serca płodu (ang. *fetal heart rate*, FHR), oraz
- **test podwójny** – oznaczenie we krwi obwodowej stężeń wolnej podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (**beta-hCG**) oraz syntetyzowanego przez łożysko białka A (ang. *pregnancy-associated plasma protein-A*, **PAPP-A**).

[PTGiP 2022]

Badanie wykonuje się w I trymestrze ciąży (między 11. a 14. t.c.).

Parametrami, które podlegają ocenie ultrasonograficznej w trakcie tego badania są przede wszystkim ocena grubości przezierności karku (NT) i obecność kości nosowej. Przezierność karku to podskórne nagromadzenie płynu w okolicy karku płodu. Trudno jest w sposób jednoznaczny podać wartość NT, która świadczy o patologii płodu, bowiem parametr ten rośnie wraz z wartością CRL (wiekiem ciąży). Ogólnie przyjmuje się, że w warunkach prawidłowych, graniczną wartością NT jest 2,5 mm. NT > 2,5 mm świadczy o istniejącym zwiększonym ryzyku zaburzeń genetycznych i wad wrodzonych płodu.

Obok pomiaru NT niezwykle istotną cechą wskazującą na patologię płodu jest nieobecność kości nosowej wykazana w USG w I trymestrze ciąży. Na podstawie badań wykazano, że kość nosowa jest nieobecna u około 2/3 płodów z Zespołem Downa oraz u ponad 1/2 płodów z Zespołem Edwardsa, natomiast wśród płodów zdrowych brak kości nosowej stwierdzono u mniej niż 1% przypadków.

Oprócz oceny powyższych parametrów, w trakcie badania przesiewowego lekarz przeprowadzający USG zwraca uwagę również na inne szczegóły budowy anatomicznej i czynności płodu, które mogą świadczyć o nieprawidłowościach płodu.

[Barczyński 2017]

W diagnostyce wad płodu można odstąpić od wykonania testu podwójnego w przypadku, kiedy pacjentka miała już pobraną krew na test przesiewowy w oparciu o analizę pozakomórkowego wolnego DNA płodowego we krwi matki lub gdy w badaniu USG stwierdzono nieprawidłowości kwalifikujące bezpośrednio do diagnostycznych badań genetycznych.

[PTGiP PTGC 2022]

W przypadku kiedy ciężarna zgłosi się do lekarza po 14 t.c., należy zaproponować wykonanie badania ultrasonograficznego lub badanie wolnego DNA.

[Opinia eksperta]

Badanie na podstawie analizy wolnego DNA płodowego we krwi matki (cffDNA, NIPT)

Technologią alternatywną, która obecnie nie znajduje się w koszyku świadczeń gwarantowanych jest badanie wolnego DNA płodowego (NIPT, który czasami określane jest jako NIPS). Wolne płodowe DNA jest możliwe do wykrycia w krwiobiegu matki już w 5. tygodniu ciąży; wraz z trwaniem ciąży i wzrostem trofoblastu jego ilość stopniowo wzrasta i w 10 tygodniu jest już zazwyczaj wystarczająca do przeprowadzenia badań.

Ocena wolnego płodowego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, deoxyribonucleic acid) w krwiobiegu matki jest badaniem przesiewowym, oceniającym ryzyko wystąpienia u płodu wybranych zespołów genetycznych. Zazwyczaj dotyczy ono trzech najczęstszych trisomii – chromosomów 21, 18 i 13; na rynku dostępne są ponadto testy rozszerzone o ocenę ryzyka wystąpienia u płodu wybranych zespołów mikrodelecyjnych. Ocena wolnego płodowego DNA umożliwia również ocenę chromosomów płci, a także – w wybranych sytuacjach klinicznych – identyfikację chorób jednogenowych. Przesiewowe badania genetyczne przeprowadzone z wykorzystaniem wolnego płodowego DNA charakteryzują się bardzo wysoką czułością w wykrywaniu najczęstszych trisomii przy bardzo niskim wskaźniku wyników fałszywie dodatnich, przez co w wielu przypadkach pozwalają uniknąć diagnostyki inwazyjnej.

Badania genetyczne z wykorzystaniem wolnego płodowego DNA oceniają ryzyko wystąpienia u płodu konkretnego zespołu genetycznego; są to więc testy przesiewowe, które nie stawiają rozpoznania. Wyniki nieprawidłowe powinny być zweryfikowane za pomocą badania diagnostycznego, polegającego na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną.

[Moczulska 2016, PTG 2016]

W przypadku, gdy pacjentka po wykonaniu testu złożonego otrzyma wynik pośredni, definiowany jako ryzyko między 1:300 a 1:1 000, proponuje się wykonanie cffDNA (NIPT). Kobietom ciężarnym z ryzykiem wysokim (między 1:100 a 1:300) proponuje się cffDNA (NIPT) alternatywnie do badań genetycznych z uzyskaniem materiału na drodze inwazyjnej, omawiając jednocześnie zalety i ograniczenia każdej z opcji.

[PTGiP PTGC 2022]

4.8. Dostępność alternatywnego świadczenia opieki zdrowotnej

Jak wskazano powyżej, wśród alternatywnych świadczeń opieki zdrowotnej (tj. badań biochemicznych) udzielanych w ramach przesiewowych badań prenatalnych dostępny jest w Polsce **test złożony**, obejmujący **test podwójny** oraz **USG** (patrz podrozdział 4.7.).

4.9. Podsumowanie informacji dotyczących prenatalnych testów przesiewowych

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie informacji dotyczących wykonywania prenatalnych testów przesiewowych.

Tabela 10. Charakterystyka prenatalnych nieinwazyjnych testów przesiewowych.

Badanie Składowe	Trymestr (Tydzień ciąży)	Zależność / dodatkowe informacje	Status finansowania	Źródło
Test podwójny (PAPP-A, bhCG)	I (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Element testu złożonego. Można odstąpić od wykonania testu, kiedy pacjentka miała już wykonany cffDNA (NIPT) lub gdy w USG stwierdzono nieprawidłowości kwalifikujące bezpośrednio do badań genetycznych) 	■ Badania finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych)	PTGiP PTGC 2022
Test złożony USG (pomiar przezierności karkowej i sprawdzenie obecności kości nosowej), PAPP-A, wolna β hCG)	I (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka wystąpienia wad płodu Badanie alternatywne dla testu potrójnego i poczwórnego 	■ Badania finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych)	KŚOZ, literatura, wytyczne praktyki klinicznej
AFP (pojedynczy marker)	I, II (11-14 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Element testu potrójnego. AFP stosowany jako dodatkowy marker w I lub II trymestrze ciąży 	■ Badania finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych – w I trymestrze ciąży) Przedmiot oceny zasadności usunięcia świadczeń z Programu zdrowotnego (Programu badań prenatalnych)	Literatura, wytyczne praktyki klinicznej, rozwiązania organizacyjne w innych krajach, Rozporządzenie MZ
Estriol (pojedynczy marker)				
Test potrójny (AFP, estriol, wolna bhCG)	II (15-20 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Wykonywane u kobiet, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego 	■ Badania finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych – w I trymestrze ciąży; nie ma możliwości wykonania testu w II trymestrze ciąży)	Opinia eksperta, wytyczne praktyki klinicznej, rozwiązania organizacyjne w innych krajach
Test poczwórny (AFP, estriol, wolna bhCG, inhibina A)	II (15-20 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Wykonywane u kobiet, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego Dopuszczalne badanie przesiewowe pierwszego rzutu w kierunku chorób chromosomowych w II trymestrze 	■ Brak możliwości wykonania badania Inhibina A – nie jest finansowana w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych)	Wytyczne praktyki klinicznej, rozwiązania organizacyjne w innych krajach
cffDNA (NIPT) (badanie wolnego płodowego DNA z krwi matki)	I, II (od 10 t.c.)	<ul style="list-style-type: none"> Wykonywane u kobiet u których zidentyfikowano po teście złożonym ryzyko pośrednie. Wykonywane u kobiet, które zgłosiły się po 14 t.c., u których nie ma możliwości wykonania testu złożonego – alternatywnie dla testu potrójnego 	■ Badanie nie jest finansowane w ramach Programu zdrowotnego (Program badań prenatalnych) <i>Przedmiot odrębnej oceny na podstawie zlecenia Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności</i>	Opinia eksperta, wytyczne praktyki klinicznej, rozwiązania organizacyjne w innych krajach

Badanie Składowe	Trymestr (Tydzień ciąży)	Zależność / dodatkowe informacje	Status finansowania	Źródło
		<ul style="list-style-type: none">Wykonywane alternatywnie dla tradycyjnych badań przesiewowych (badania biochemiczne wykonywane w I i II trymestrze)	<i>zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej cfDNA i PIGF</i>	

Źródło: opracowanie własne Agencji

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Metodyka

Celem odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oznaczania AFP i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej przeprowadzono przegląd systematyczny literatury.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.08.2024 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i Cochrane. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku do niniejszego raportu (Załącznik 1). Selekcja publikacji została przeprowadzona niezależnie przez dwóch analityków, a rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia i wykluczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	Kobiety ciężarne	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> oznaczanie AFP oznaczanie estriolu test potrójny (AFP, estriol, β-hCG) 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Inne badania prenatalne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> Test podwójny (β-hCG, PAPP-A) Test złożony (USG, β-hCG, PAPP-A) badanie wolnego DNA płodowego (cffDNA/ test NIPT) 	<ul style="list-style-type: none"> Testy inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Brak ograniczeń 	-
Typ publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności - badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Gdyby nie odnaleziono opracowań wtórnych, włączono zostaną badania pierwotne, w pierwszej kolejności randomizowane badania kontrolowane, następnie badania z grupą kontrolną bez randomizacji. 	Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> jeden autor wyszukiwanie tylko w jednej bazie danych artykuły przeglądowe Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez grupy kontrolnej
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w innych językach, abstrakty/postery konferencyjne.

W analizie klinicznej nie uwzględniono testu poczwórnego – w programie badań prenatalnych nie jest dostępne badanie inhibiny A, będące elementem wskazanego testu. Ze względu na charakter zlecenia (usunięcie świadczenia) nie został on także uwzględniony jako komparator dla AFP, estriolu i testu potrójnego.

5.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne (Alldred 2015, Metcalfe 2014).

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz opis analizowanych punktów końcowych i ich interpretację przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka publikacji (Alldred 2015, Metcalfe 2014)

Przegląd systematyczny	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
Alldred 2015	Populacja:	Włączone badania:

Przegląd systematyczny	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą (<i>Cochrane Systematic Reviews</i>)</p> <p>Cel: oszacowanie i porównanie dokładności markerów w surowicy krwi w I trymestrze ciąży w celu wykrycia Zespołu Downa zarówno jako pojedynczych markerów, jak i kombinacji markerów.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 25 sierpnia 2011 r.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, Embase, BIOSIS via EDINA, MEDION, The Database of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Laboratory Medicine, The National Research Register, Health Services Research Projects in Progress</p> <p>Źródła finansowania: Źródła wewnętrzne (University of Birmingham, UK) i zewnętrzne (NIHR Health Technology Assessment Programme, UK)</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Ocena jakości: metodologiczna ocena jakości – wysoka w większości kategorii</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kobiety w ciąży poniżej 14 t.c., potwierdzonej badaniem USG, u których nie wykonano wcześniej badań w kierunku Zespołu Downa. Większość badań przeprowadzono wśród kobiet, u których stwierdzono wysokie ryzyko na podstawie wieku matki. <p>Kryteria włączenia publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania, w których wszystkie kobiety z danej populacji poddano jednemu lub większej liczbie testów indeksowych w porównaniu ze standardem referencyjnym (weryfikacja chromosomów lub makroskopowe badanie poporodowe). Badania serii kolejnych przypadków (ang. <i>Consecutive case series</i>) i badania kliniczno-kontrolne. Randomizowane badania, w których osoby były losowo przydzielane do różnych strategii przesiewowych i wszystkie weryfikowane przy użyciu standardu referencyjnego. <p>Badania, w których strategię testową były porównywane bezpośrednio u tych samych kobiet lub między grupami losowymi, zostały zidentyfikowane do włączenia do oddzielnych porównań strategii testowych.</p> <p>Kryteria wykluczenia publikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania obejmujące mniej niż pięć przypadków Zespołu Downa lub ponad 20% uczestników nie było monitorowanych. <p>Interwencja (test indeksowy): testy indeksowe (ADAM12, AFP, inhibina, PAPP-A, ITA, wolna βhCG, PIGF, SP1, całkowita hCG, progesteron, uE3, GHBP, PGH, hiperglikozylowane hCG, ProMBP, hPL, wolna αhCG i stosunek wolnej βhCG do AFP)</p> <p>Komparator: Standard referencyjny stanowiła weryfikacja chromosomalna (amniopunkcja i biopsja kosmówek wykonywane w czasie ciąży oraz kariotypowanie poporodowe) oraz makroskopowe badanie poporodowe</p> <p>Okres obserwacji: brak informacji</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Czułość Swoistość 	<p>N=56 badań</p> <ul style="list-style-type: none"> badania kliniczno-kontrolne seria kolejnych przypadków (ang. <i>Consecutive case series</i>), badania RCT <p>Bezpośrednie porównania między dwoma lub więcej testami przeprowadzono w 27 badaniach. Oceniono łącznie 78 różnych strategii testowych lub kombinacji.</p> <p>Okres badań: 1993–2010</p> <p>Populacja: n= 204 759 w tym 2113 ciąż z Zespołem Downa</p> <p>Kluczowe wnioski autorów: Testy obejmujące dwa markery w połączeniu z wiekiem matki, zwłaszcza PAPP-A, free-β-HCG i wiekiem matki są znacznie lepsze niż te obejmujące pojedyncze markery z wiekiem i bez niego.</p> <p>Wykrywają siedem z 10 ciąż z Zespołem Downa przy stałym wskaźniku FPR (współczynnik fałszywie dodatnich wyników) wynoszącym 5%.</p> <p>Dodanie kolejnych markerów (testy potrójne) nie okazało się statystycznie lepsze; uwzględnione badania są niewielkie i mają ograniczoną skuteczność wykrywania różnicy.</p>
<p>Metcalfe 2014</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Cel: Obliczenie wskaźnika wykrywalności i odsetka wyników fałszywie dodatnich aneuploidii innych niż trisomia 21 w różnych przesiewowych badaniach prenatalnych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2013</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase</p>	<p>Populacja: kobiety w ciąży (<i>nie wskazano szczegółowych informacji</i>)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania dostarczające danych niezbędnych do obliczenia odsetka wyników prawdziwie dodatnich, fałszywie pozytywnych, fałszywie negatywnych i prawdziwie negatywnych w kierunku anomalii chromosomowej innej niż trisomia 21 przy użyciu obecnie dostępnych przesiewowych badań prenatalnych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania w których wykorzystywano tylko pomiar AFP lub AFP i hCG. <p>Interwencja*:</p> <ul style="list-style-type: none"> Test potrójny w II trymestrze (AFP, hCG, uE3) Test złożony w I trymestrze (przezierność karkowa, PAPP-A, wolna β hCG), 	<p>Włączone badania: N=65 badań</p> <p>Okres badań: 1946-2013</p> <p>Odnalezione badania w przeglądzie z uwzględnieniem rodzaju wykorzystanego testu:</p> <ul style="list-style-type: none"> test złożony w I trymestrze: 31 badań, test potrójny w II trymestrze: 19 badań, test poczwórny: 3 badania, test zintegrowany: 2 badania, cffDNA (NIPT): 12 badań. <p>Odnalezione badania w przeglądzie z uwzględnieniem rodzaju aneuploidii:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trisomia 13: 31 badań,

Przegląd systematyczny	Kryteria selekcji	Charakterystyka badań uwzględnionych w przeglądzie
<p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Ocena jakości:</u> analiza danych przy użyciu Stata 12 SE –brak informacji nt. pewności dowodów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Test zintegrowany (NT, PAPP-A, wolna β hCG + AFP, hCG, uE3, Inhibina A), • Nieinwazyjne badanie prenatalne NIPT (cffDNA). <p><u>Komparator:</u> brak informacji</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik wykrywalności trisomii 13 i 18, Zespołu Turnera, triploidii; • Wyniki fałszywie dodatnie badań przesiewowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trisomia 18: 61 badań, • Zespół Turnera: 20 badań, • Triploidia: 11 badań. <p><u>Kluczowe wnioski autorów:</u> Przesiewowe badania prenatalne są często zalecane pacjentkom w celu oszacowania ryzyka wystąpienia trisomii 21, a należy zauważyć, że wykrywają one również inne anomalie chromosomowe. Przekazanie tej informacji pacjentkom przed badaniem przesiewowym może pomóc im w podjęciu świadomej decyzji dotyczącej wyboru rodzaju badania prenatalnego.</p>

Charakterystyka punktów końcowych została przedstawiona w poniższej tabeli opracowanej na podstawie włączonych do analizy publikacji.

Tabela 13. Charakterystyka punktów końcowych

Punkt końcowy		Badanie	Kategoria
Nazwa	Definicja		
Łączny wskaźnik wykrywalności (ang. <i>pooled detection rate</i>)	Brak definicji w badaniu	Metcalfe 2014	Specyficzne dla testów diagnostycznych
Łączny odsetek wyników fałszywie dodatnich (ang. <i>pooled false positive rate</i>)	Brak definicji w badaniu	Metcalfe 2014	
Czułość (ang. <i>sensitivity</i>)	Brak definicji w badaniu. Odsetek wyników prawdziwie dodatnich ⁶	Alldred 2015	
Swoistość (ang. <i>specificity</i>)	Brak definicji w badaniu. Odsetek wyników prawdziwie ujemnych ⁷	Alldred 2015	

5.3. Ocena jakości włączonych dowodów naukowych

Jakość przeglądów systematycznych Alldred 2015 i Metcalfe 2014 oceniono według kryteriów skali AMSTAR 2.

Przeglądy oceniono odpowiednio jako:

- Alldred 2015 – przegląd wysokiej jakości
- Metcalfe 2014 – przegląd krytycznie niskiej jakości; główne zastrzeżenia dotyczyły uwzględnienia w przeglądzie wyników badań retrospektywnych, braku szczegółowej charakterystyki włączonych badań, braku wskazania listy badań wykluczonych z przeglądu oraz powodów ich wykluczenia.

⁶ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XV.D.2.2>.

⁷ <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XV.D.2.2>.

5.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej dla poszczególnych rodzajów przesiewowych badań prenatalnych przedstawiono w tabeli poniżej. W publikacji Alldred 2015 komparatorem był standard referencyjny (weryfikacja chromosomalna), w publikacji Metcalfe 2014 nie określono szczegółowych informacji na ten temat.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj aneuploidii	Rodzaj interwencji	Liczba badań w metaanalizie	Liczba uczestników	Wielkość efektu (%) [95% CI]	Próg		
Łączny wskaźnik wykrywalności (ang. <i>pooled detection rate</i>)	Metcalfe 2014	Trisomia 13	Test złożony	16	245 502	83,1 [72,6 – 90,2]	-		
			Test potrójny	8	1 276 894	43,9 [23,0-67,2]	-		
			cffDNA (NIPT)	9	5840	90,3 [75,7-96,6]	-		
		Trisomia 18	Test złożony	30	325 808	91,9 [85,5-95,6]	-		
			Test potrójny	17	1 752 184	70,5 [60,9-78,6]	-		
			cffDNA (NIPT)	12	10 778	98,1 [95,1-99,2]	-		
		Zespół Turnera	Test złożony	6	95 159	70,1 [51,8-83,7]	-		
			Test potrójny	9	1 385 296	77,2 [59,9-88,5]	-		
			cffDNA (NIPT)	4	1 491	92,2 [91,6-92,8]	-		
		Triploidia	Test złożony	7	93 796	100 [99,9-100,0]	-		
		Łączny odsetek wyników fałszywie dodatnich (ang. <i>pooled false positive rate</i>)	Metcalfe 2014	Trisomia 13	Test złożony	16	245 502	4,4 [3,0-6,4]	-
					Test potrójny	8	1 276 894	8,1 [3,1-19,7]	-
cffDNA (NIPT)	9				5840	0,2 [0,05-0,8]	-		
Trisomia 18	Test złożony			30	325 808	3,5 [2,5-4,9]	-		
	Test potrójny			17	1 752 184	3,3 [3,1-3,6]	-		
	cffDNA (NIPT)			12	10 778	0,2 [0,1-0,4]	-		
Zespół Turnera	Test złożony			6	95 159	5,4 [4,7-6,3]	-		
	Test potrójny			9	1 385 296	9,3 [6,7-12,8]	-		
	cffDNA (NIPT)			4	1 491	0,1 [0,11-0,12]	-		
Triploidia	Test złożony			7	93 796	6,3 [4,9-8,0]	-		
Czułość (ang. <i>sensitivity</i>)	Alldred 2015			Trisomia 21	Test podwójny + wiek matki	17	49 827	68 [65-71]	-
					Test potrójny + wiek matki	1	287	66 [49-80]	5% FPR
		Test podwójny + AFP + wiek matki	2		2705	74 [65-81]	-		
		AFP	2		2 248	10 [4-21]	5% FPR		
		AFP + wiek matki	2		1 397	33 [23-46]	5% FPR		
		uE3	1		1 110	13 [7-22]	5% FPR		
		uE3 + wiek matki	1		512	33 [10-65]	5% FPR		
		AFP + uE3 + wiek matki	1		512	42 [15-72]	ryzyko 1:384		
Swoistość (ang. <i>specificity</i>)	Alldred 2015	Trisomia 21	Test podwójny + wiek matki	17	49 827	95 [95-95]	-		
			Test potrójny + wiek matki	1	287	95 [92-97]	5% FPR		
			Test podwójny + AFP + wiek matki	2	2705	95 [94-96]	-		

Punkt końcowy	Publikacja	Rodzaj aneuploidii	Rodzaj interwencji	Liczba badań w metaanalizie	Liczba uczestników	Wielkość efektu (%) [95% CI]	Próg
			AFP	2	2 248	95	5% FPR
			AFP + wiek matki	2	1 397	95	5% FPR
			uE3	1	1 110	95 [94-96]	5% FPR
			uE3 + wiek matki	1	512	86 [83-89]	5% FPR
			AFP + uE3 + wiek	1	512	87 [84-90]	ryzyko 1:384

Skróty: FPR, współczynnik fałszywie dodatnich wyników; uE3, estriol.

Tabela 15. Metaanaliza najlepiej działających lub często ocenianych kombinacji testów (w co najmniej 2 badaniach) – Alldred 2015

Strategia testowania	Liczba badań	Liczba uczestników (przypadki trisomii 21 u płodu)	Czułość (%) [95% CI]	Swoistość (%) [95% CI]	Istotność statystyczna
Wolna bhCG	4	4280 (390)	25 [18-34]	95 [94-96]	p<0,001
PAPP-A	4	2837 (325)	52 [39-65]	95 [94-96]	
Wiek + wolna bhCG	7	5893 (460)	42 [36-48]	95 [94-96]	
Wiek + PAPP-A	5	3491 (359)	55 [46-63]	95 [94-96]	
Wiek + wolna bhCG + AFP	3	2992 (157)	49 [39-60]	95 [94-96]	
Wiek + PAPP-A + wolna bhCG	17	49 827 (1037)	68 [65-71]	95 [95-95]	
Wiek + PAPP-A + wolna bhCG + AFP	2	2705 (116)	74 [65-81]	95 [94-96]	
Wiek + ADAM 12* + PAPP-A + wolna bhCG	2	1222 (74)	74 [63-83]	95 [94-96]	
Wiek + PIGF* + PAPP-A + wolna bhGC	2	1144 (160)	76 [69-82]	95 [93-96]	

*badania nie będące ani interwencją ani uwzględnionym komparatorem dla ocenianych procedur, wyniki przedstawione na potrzeby metaanalizy

W celu porównania wybranych interwencji, ze względu na brak porównań bezpośrednich, dokonano porównania pośredniego.

Wskaźnik wykrywalności – porównanie pośrednie

Wyniki metaanalizy zawartej w przeglądzie Metcalfe 2014 wskazują, że:

- **test potrójny** (którego elementem jest oznaczenie poziomu AFP, hCG oraz uE3) osiąga wskaźnik wykrywalności na poziomie:
 - 43,9% [95%CI: 23,0-67,2] dla trisomii 13;
 - 70,5% [95%CI: 60,9-78,6] dla trisomii 18;
 - 77,2% [95%CI: 59,9-88,5] dla Zespołu Turnera.
- **test złożony osiąga wyższe wskaźniki wykrywalności trisomii 13 i 18 w porównaniu z testem potrójnym**, odpowiednio:
 - 83,1% [95%CI: 72,6 – 90,2] vs. 43,9% [95%CI:23,0-67,2] dla trisomii 13;
 - 91,9% [95%CI: 85,5-95,6]) vs. 70,5% [95%CI: 60,9-78,6] dla trisomii 18.
- **test złożony osiąga niższe wskaźniki wykrywalności Zespołu Turnera w porównaniu z testem potrójnym**, odpowiednio: 70,1% [95%CI: 51,8-83,7] vs. 77,2 [95%CI: 59,9-88,5].
- **test cffDNA (NIPT) osiąga wyższe wskaźniki wykrywalności trisomii 13 i 18 oraz Zespołu Turnera w porównaniu z testem złożonym oraz testem potrójnym:**

- 90,3% [95%CI: 75,7-96,6] dla trisomii 13;
- 98,1% [95%CI: 95,1-99,2] dla trisomii 18.
- 92,2% [95%CI: 91,6-92,8] dla Zespołu Turnera.

Odsetek wyników fałszywie dodatnich – porównanie pośrednie

Wyniki metaanalizy zawartej w przeglądzie Metcalfe 2014 wskazują, że:

- **test potrójny** (którego elementem jest oznaczenie poziomu AFP, hCG oraz uE3) osiąga wskaźnik odsetka wyników fałszywie dodatnich na poziomie:
 - 8,1% [95%CI: 3,1-19,7] dla trisomii 13;
 - 3,3% [95%CI: 3,1-3,6] dla trisomii 18.
 - 9,3% [95%CI: 6,7-12,8] dla Zespołu Turnera.
- **test potrójny osiąga wyższe odsetki wyników fałszywie dodatnich dla trisomii 13 oraz Zespołu Turnera w porównaniu z testem złożonym:**
 - 8,1% [95%CI: 3,1-19,7] vs. 4,4% [95%CI: 3,0-6,4] dla trisomii 13;
 - 9,3% [95%CI: 6,7-12,8] vs. 5,4% [95%CI: 4,7-6,3] dla Zespołu Turnera.
- **test potrójny osiąga wyższe odsetki wyników fałszywie dodatnich dla trisomii 13 i 18 oraz Zespołu Turnera w porównaniu z cffDNA (NIPT):**
 - 8,1% [95%CI: 3,1-19,7] vs. 0,2% [95%CI: 0,05-0,8] dla trisomii 13;
 - 3,3% [95%CI: 3,1-3,6] vs. 0,2% [95%CI: 0,1-0,4] dla trisomii 18;
 - 9,3% [95%CI: 6,7-12,8] vs. 0,1% [95%CI: 0,11-0,12] dla Zespołu Turnera.

Trafność (czułość i swoistość) – porównanie pośrednie

Wyniki przeglądu Alldred 2015 wskazują, że:

- **test potrójny wykazuje niższą czułość (66% [95%CI: 49-80]) w porównaniu do testu podwójnego (68% [95%CI: 65-71]) w wykrywaniu Zespołu Downa,**
- **test podwójny + AFP wykazuje wyższą czułość (74% [95%CI: 65-81]) w porównaniu do testu podwójnego (68% [95%CI: 65-71]) i testu potrójnego (66% [95%CI: 49-80]) w wykrywaniu zespołu Downa**
- pomiary samego **AFP** oraz samego **uE3** (tj. pojedynczych markerów), w połączeniu z wiekiem matki (AFP 33% [95%CI: 23-46], uE3 33% [95%CI:10-65]) lub bez (AFP 10% [95%CI:4-21], uE3 13% [95%CI:7-22]) oraz **AFP+uE3** z wiekiem matki (42% [95%CI:15-72]) wykazują **niższą czułość** w porównaniu do **testu podwójnego i potrójnego** (z wiekiem matki) w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21),
- swoistość dla wyników testów wynosiła 95% (dla samego AFP z lub bez wieku matki; samego estriolu; testu podwójnego, testu potrójnego), jedynie dla uE3 z wiekiem matki wynosiła 86% i AFP+uE3 87%.

Metaanaliza dziewięciu najlepiej działających lub często ocenianych kombinacji testów wykazała, że strategia testowa obejmująca wiek matki i podwójną kombinację markerów PAPP-A i wolnej β -hCG znacznie przewyższała poszczególne markery (z wiekiem matki lub bez), wykrywając około siedmiu na każde 10 ciąży z Zespołem Downa przy 5% odsetku wyników fałszywie dodatnich (FPR). Ograniczone dowody sugerowały, że kombinacje markerów obejmujące PAPP-A mogą być bardziej czułe niż te bez PAPP-A.

Autorzy Alldred 2015 wskazują, że same 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.

5.4. Ograniczenia

Wnioski płynące z niniejszej analizy skuteczności klinicznej należy interpretować mając na uwadze poniżej wskazane ograniczenia.

Główne ograniczenia wynikające z metodyki włączonych publikacji obejmują:

- Krytycznie niską jakość włączonego przeglądu Metcalf 2014 (główne zastrzeżenia obejmowały, m.in. brak szczegółowej charakterystyki i źródeł finansowania włączonych badań, brak omówienia ryzyka błędu systematycznego poszczególnych badań i ich wpływu na wyniki końcowe wyniki);
- Autorzy badania Metcalfe 2014 podają, że przyjęty przez nich model metaanalizy uwzględniał heterogeniczność statystyczną, a nie heterogeniczność kliniczną w populacjach bazowych; wyszukiwanie ograniczono do artykułów w języku angielskim.
- Włączone przeglądy systematyczne obejmowały w większości badania nierandomizowane.
- Włączone do przeglądów badania były niejednolite pod względem wielkości próby.

Główne ograniczenia dotyczące wyników włączonych publikacji obejmują:

- W 35 badaniach zastosowano selektywną weryfikację chromosomową w czasie ciąży. Istnieje ryzyko, że przypadki Zespołu Downa zostały niedoszacowane ze względu na utratę ciąży z powodu poronienia pomiędzy badaniem surowicy a standardem referencyjnym (Alldred 2015).
- W celu porównania wybranych interwencji, ze względu na brak porównań bezpośrednich, dokonano porównania pośredniego.

5.5. Podsumowanie

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ukierunkowana została na odnalezienie publikacji dotyczących: (1) zastosowania oznaczeń AFP i estriolu jako pojedyncze markery oraz (2) zastosowania wybranych testów zawierających oznaczenia AFP i estriolu (takich jak np. test potrójny) w diagnostyce prenatalnej.

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono dwie publikacje:

- **Allred 2015** (przegląd systematyczny z metaanalizą, oparty na 56 badaniach, oszacowanie i porównanie dokładności markerów w surowicy krwi, w I trymestrze ciąży, w celu wykrycia Zespołu Downa; zarówno jako pojedynczych markerów (jak AFP i estriol), jak i kombinacji markerów (jak test potrójny));
- **Metcalf 2014** (przegląd systematyczny z metaanalizą, oparty na 65 badaniach, porównanie trafności różnych przesiewowych badań prenatalnych, w tym testów złożonych, potrójnych, poczwórnych oraz nieinwazyjnych badań prenatalnych (NIPT), w wykrywaniu aneuploidii, takich jak trisomia 13, trisomia 18, Zespół Turnera i triploidia).

Jakość przeglądów systematycznych Allred 2015 i Metcalfe 2014 oceniono według kryteriów skali AMSTAR 2, uznając je za mające wysoką (Allred 2015) i krytycznie niską (Metcalf 2014) jakość.

Wyniki publikacji wskazują, iż test potrójny w porównaniu pośrednim wykazuje **niższy wskaźnik wykrywalności** oraz **wyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich** w zakresie wykrywania trisomii 13, i Zespołu Turnera w porównaniu z testem podwójnym oraz trisomii 13, trisomii 18 i Zespołu Turnera w porównaniu z NIPT (Metcalf 2014).

Test potrójny w porównaniu pośrednim wykazuje niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego w wykrywaniu Zespołu Downa (Allred 2015). Test podwójny + AFP w porównaniu pośrednim wykazuje wyższą czułość w porównaniu do testu podwójnego i potrójnego. Pomiar samego AFP oraz samego uE3 (tj. pojedynczych markerów), w połączeniu z wiekiem matki lub bez wykazują w porównaniu pośrednim niższą czułość w porównaniu do testu podwójnego i potrójnego (z wiekiem matki) w wykrywaniu Zespołu Downa (trisomia 21) (Allred 2015). Swoistość dla wyników testów wynosiła 95%, jedynie dla samego uE3 z wiekiem matki wynosiła 86% i AFP+uE3 z wiekiem matki 87%.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

6.1. Opis metodyki

Celem odnalezienia analiz dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności zastosowania oznaczania AFP i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>) oraz w Rejestrze Analiz Efektywności Kosztowej (CEA) Tufts Medical Center (<https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych w języku angielskim: *alpha-fetoprotein, estriol, oestriol, triple screen test, prenatal screening, economic analysis, cost effectiveness, cost utility*.

6.2. Opis włączonych analiz oraz wyniki

Do analizy włączono dwie analizy ekonomiczne (Ball 2007, Gilbert 2001), oceniające różnice w kosztach i wynikach w badaniach przesiewowych w kierunku trisomii 21.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań wraz z kluczowymi wynikami.

Tabela 16. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych

Publikacja	Charakterystyka modelu																								
<p>Ball 2007</p> <p>USA</p> <p><u>Cel:</u> Ocena różnic w kosztach i wynikach różnych strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> dofinansowanie badania <i>First and Second Trimester Evaluation of Risk</i> (FASTER) w ramach grantu z Narodowego Instytutu Zdrowia i Narodowego Instytutu Zdrowia Dziecka i Rozwoju Człowieka</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Porównanie:</u> Zastosowania siedmiu różnych strategii badań przesiewowych z wykorzystaniem dostępnych metod badań przesiewowych w kierunku Zespołu Downa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) test potrójny (oznaczanie AFP, estriolu i hCG z krwi matki), 2) test poczwórny (oznaczanie AFP, estriolu, hCG i inhibiny A z krwi matki), 3) test złożony (przezierność karkowa, PAPP-A, wolna β hCG), 4) test zintegrowany (przezierność karkowa, PAPP-A) plus test poczwórny, 5) oznaczanie PAPP-A plus test poczwórny, 6) strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny), 7) strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500). <p>Do analizy wykorzystano dane z badania FASTER 2004.</p> <p><u>Metodyka:</u> Technika analityczna: CUA Drzewo decyzyjne [przy użyciu TreeAge Pro] Horyzont: brak informacji Perspektywa: społeczna Dyskontowanie: 3% Waluta: dolar amerykański (USD; \$) Populacja ogólna: kobiety w ciąży, n=38 033</p> <p><u>Wyniki:</u> Tabela 17. Czulość i wskaźnik wyników fałszywie dodatnich dla różnych rodzajów strategii badań przesiewowych wg badania FASTER 2004.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj strategii screeningu</th> <th>Czulość</th> <th>Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>test potrójny</td> <td>0,69 (0,61-0,80)</td> <td>0,05 (0,03-0,097)</td> </tr> <tr> <td>test poczwórny</td> <td>0,81 (0,74-0,90)</td> <td>0,05 (0,03-0,119)</td> </tr> <tr> <td>test złożony</td> <td>0,85 (0,80-0,90)</td> <td>0,05 (0,026-0,095)</td> </tr> <tr> <td>test zintegrowany plus test poczwórny</td> <td>0,95 (0,90-0,95)</td> <td>0,05 (0,017-0,05)</td> </tr> <tr> <td>oznaczanie PAPP-A plus test poczwórny</td> <td>0,86 (0,81-0,90)</td> <td>0,05 (0,03-0,081)</td> </tr> <tr> <td>strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)</td> <td>0,95 (0,91-0,97)</td> <td>0,049 (0,02-0,098)</td> </tr> <tr> <td>strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)</td> <td>0,93</td> <td>0,043</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj strategii screeningu	Czulość	Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich	test potrójny	0,69 (0,61-0,80)	0,05 (0,03-0,097)	test poczwórny	0,81 (0,74-0,90)	0,05 (0,03-0,119)	test złożony	0,85 (0,80-0,90)	0,05 (0,026-0,095)	test zintegrowany plus test poczwórny	0,95 (0,90-0,95)	0,05 (0,017-0,05)	oznaczanie PAPP-A plus test poczwórny	0,86 (0,81-0,90)	0,05 (0,03-0,081)	strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)	0,95 (0,91-0,97)	0,049 (0,02-0,098)	strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)	0,93	0,043
Rodzaj strategii screeningu	Czulość	Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich																							
test potrójny	0,69 (0,61-0,80)	0,05 (0,03-0,097)																							
test poczwórny	0,81 (0,74-0,90)	0,05 (0,03-0,119)																							
test złożony	0,85 (0,80-0,90)	0,05 (0,026-0,095)																							
test zintegrowany plus test poczwórny	0,95 (0,90-0,95)	0,05 (0,017-0,05)																							
oznaczanie PAPP-A plus test poczwórny	0,86 (0,81-0,90)	0,05 (0,03-0,081)																							
strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)	0,95 (0,91-0,97)	0,049 (0,02-0,098)																							
strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)	0,93	0,043																							

Publikacja	Charakterystyka modelu																																																																								
	<p>Tabela 18. Analiza kosztów, ICUR różnych strategii badań przesiewowych w kierunku Zespołu Downa</p> <table border="1" data-bbox="347 304 1390 701"> <thead> <tr> <th>Rodzaj strategii screeningu</th> <th>Koszt [USD]</th> <th>QALY</th> <th>Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) [USD] - w porównaniu do testu poczwórnego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>test potrójny</td> <td>37,5 mln</td> <td>-</td> <td>Zdominowany</td> </tr> <tr> <td>test poczwórny</td> <td>32,8 mln</td> <td>980,774</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>test złożony</td> <td>35,2 mln</td> <td>980,777</td> <td>500,560/QALY</td> </tr> <tr> <td>test zintegrowany plus test poczwórny</td> <td>34,5 mln</td> <td>980,820</td> <td>33,385/QALY</td> </tr> <tr> <td>oznaczenie PAPP-A plus test poczwórny</td> <td>33,6 mln</td> <td>980,790</td> <td>42,188/QALY</td> </tr> <tr> <td>strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)</td> <td>34,4 mln</td> <td>980,823</td> <td>29,524/QALY</td> </tr> <tr> <td>strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)</td> <td>32,3 mln</td> <td>980,832</td> <td>Dominujący</td> </tr> </tbody> </table> <p>Skróty: QALY, długość życia skorygowana o jakość (ang. quality adjusted life years); Zdominowany – wysoki koszt strategii, gorsze wyniki; Dominujący – strategia kosztuje mniej, przy uzyskanych lepszych wynikach.</p> <p>Wnioski: Analiza danych z badania FASTER wykazała, że badanie przesiewowe o charakterze kontyngentowym jest najbardziej opłacalne. Informacje te mogą pomóc w kształtowaniu przyszłej polityki dotyczącej badań przesiewowych w kierunku Zespołu Downa.</p>	Rodzaj strategii screeningu	Koszt [USD]	QALY	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) [USD] - w porównaniu do testu poczwórnego	test potrójny	37,5 mln	-	Zdominowany	test poczwórny	32,8 mln	980,774	-	test złożony	35,2 mln	980,777	500,560/QALY	test zintegrowany plus test poczwórny	34,5 mln	980,820	33,385/QALY	oznaczenie PAPP-A plus test poczwórny	33,6 mln	980,790	42,188/QALY	strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)	34,4 mln	980,823	29,524/QALY	strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)	32,3 mln	980,832	Dominujący																																								
Rodzaj strategii screeningu	Koszt [USD]	QALY	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR) [USD] - w porównaniu do testu poczwórnego																																																																						
test potrójny	37,5 mln	-	Zdominowany																																																																						
test poczwórny	32,8 mln	980,774	-																																																																						
test złożony	35,2 mln	980,777	500,560/QALY																																																																						
test zintegrowany plus test poczwórny	34,5 mln	980,820	33,385/QALY																																																																						
oznaczenie PAPP-A plus test poczwórny	33,6 mln	980,790	42,188/QALY																																																																						
strategia sekwencyjna (test złożony plus test poczwórny)	34,4 mln	980,823	29,524/QALY																																																																						
strategia warunkowa (test złożony plus test poczwórny wykonywany tylko u kobiet, u których wyszło ryzyko wystąpienia 1:30 lub 1:1500)	32,3 mln	980,832	Dominujący																																																																						
<p>Gilbert 2001</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Cel: Ocena efektów, bezpieczeństwa i koszt-efektywności strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa</p> <p>Źródła finansowania: londyńskie biuro regionalne NHS Executive</p> <p>Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów</p>	<p>Porównanie: braku badań przesiewowych z dziewięcioma strategiami badań przesiewowych stosowanych w I lub II trymestrze:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek matki i amniocenteza, wiek matki i pobranie kosmówki, test podwójny I trymestru (PAPP-A + bCGH), test podwójny II trymestru (AFP + bHCG), pomiar przezierności karkowej, test potrójny (AFP + uE3 + bHCG), test poczwórny (AFP + uE3 + bHCG + inhibina A), test złożony w I trymestrze (PAPP-A + bCGH + pomiar przezierności karkowej), test zintegrowany (pomiar przezierności + PAPP-A + test poczwórny). <p>Metodyka: Technika analityczna: CEA Horyzont: brak informacji Perspektywa: społeczna Dyskontowanie: brak informacji Waluta: funt brytyjski (GBP; £) Populacja: kobiety w ciąży (populacja ogólna), n dla przezierności karkowej = 95 802, n dla testów = 462.</p> <p>Wyniki: Tabela 19. Wskaźnik wykrywalności, szacowany wskaźnik wdrożenia, czas trwania procesu i koszt strategii badań przesiewowych w kierunku Zespołu Downa</p> <table border="1" data-bbox="347 1554 1390 2027"> <thead> <tr> <th>Procedura</th> <th>Wskaźnik wykrywalności</th> <th>Raportowany wskaźnik</th> <th>Wskaźnik wdrożenia</th> <th>Czas procesu [tygodnie]</th> <th>Koszt jednostkowy [£]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Screening w I trymestrze</td> </tr> <tr> <td>Wiek matki</td> <td>32%*</td> <td></td> <td>80%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pomiar przezierności karkowej</td> <td>74%*</td> <td>73%</td> <td>80%</td> <td>0</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td>Test podwójny</td> <td>63%*</td> <td>62%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Test złożony</td> <td>86%*</td> <td>80% 85%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Screening w II trymestrze</td> </tr> <tr> <td>Wiek matki</td> <td>32%*</td> <td></td> <td>80%</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Test podwójny</td> <td>60%*</td> <td>58% 59%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Test potrójny</td> <td>68%*</td> <td>67% 69%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Test poczwórny</td> <td>79%*</td> <td>76% 79%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Test zintegrowany</td> <td>95%*</td> <td>94%</td> <td>80%</td> <td>1</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table>	Procedura	Wskaźnik wykrywalności	Raportowany wskaźnik	Wskaźnik wdrożenia	Czas procesu [tygodnie]	Koszt jednostkowy [£]	Screening w I trymestrze						Wiek matki	32%*		80%	0	0	Pomiar przezierności karkowej	74%*	73%	80%	0	4,4	Test podwójny	63%*	62%	80%	1	11	Test złożony	86%*	80% 85%	80%	1	15	Screening w II trymestrze						Wiek matki	32%*		80%	0	0	Test podwójny	60%*	58% 59%	80%	1	10	Test potrójny	68%*	67% 69%	80%	1	11	Test poczwórny	79%*	76% 79%	80%	1	13	Test zintegrowany	95%*	94%	80%	1	22
Procedura	Wskaźnik wykrywalności	Raportowany wskaźnik	Wskaźnik wdrożenia	Czas procesu [tygodnie]	Koszt jednostkowy [£]																																																																				
Screening w I trymestrze																																																																									
Wiek matki	32%*		80%	0	0																																																																				
Pomiar przezierności karkowej	74%*	73%	80%	0	4,4																																																																				
Test podwójny	63%*	62%	80%	1	11																																																																				
Test złożony	86%*	80% 85%	80%	1	15																																																																				
Screening w II trymestrze																																																																									
Wiek matki	32%*		80%	0	0																																																																				
Test podwójny	60%*	58% 59%	80%	1	10																																																																				
Test potrójny	68%*	67% 69%	80%	1	11																																																																				
Test poczwórny	79%*	76% 79%	80%	1	13																																																																				
Test zintegrowany	95%*	94%	80%	1	22																																																																				

Publikacja	Charakterystyka modelu					
	Badania diagnostyczne					
	Amniocenteza (>15 t.c.)	100%	100%	80% niedotknięte wadą	2 (+1)** ¹	208
	Biopsja kosmówki 11-14 t.c.)	100%	100%	90% dotknięte wadą	0 (+1)** ¹	249
Terminacja						
	Chirurgiczne rozwarcie, ewakuacja (11 do 13 tygodni)			90%	1**	495
	Medyczna z mifeprystonem (>14 tygodni)			90%	1**	495
<p>*przy 5% wskaźniku wyników fałszywie dodatnich **tydzień przed zabiegiem przeznaczony na podanie leku i poradnictwo ¹ Hodowla płynu owodniowego trwa 2 tygodnie, a przygotowanie próbki kosmówki - 2 dni</p>						
<p>Tabela 20. Liczba żywych urodzeń dotkniętych Zespołem Downa, poronień spowodowanych biopsją kosmówki lub amniopunkcją oraz całkowite koszty na 10 000 ciąży i ICER przy ryzyku 1:300 jako punkt odcięcia dla wyniku pozytywnego</p>						
Strategia screeningowa		Łączna liczba urodzeń żywych z Zespołem Downa	Poronienia z powodu badań	Koszt całkowity* (£1000)	Koszt inkrementalny na jedno urodzenie, któremu udało się zapobiec (£1000)	
Brak screeningu		16,2	0	0	-	
Wiek matki i amniocenteza		12,0	4,9	164	Rozszerzona dominacja ^{1,**}	
Wiek matki i biopsja kosmówki		12,0	4,9	195	Dominacja ^{1,***}	
Test podwójny I trymestru		9,0	4,1	256	Dominacja ^{1,***}	
Test podwójny II trymestru		8,9	5,0	245	Dominacja ^{1,***}	
Pomiar przezierności karkowej		8,6	2,6	171	22 ¹	
Test potrójny		8,5	4,0	234	Rozszerzona dominacja ^{2,**}	
Test poczwórny		7,7	3,6	241	Rozszerzona dominacja ^{2,**}	
Test złożony w I trymestrze		7,4	2,0	238	Rozszerzona dominacja ^{2,**}	
Test zintegrowany		6,6	1,4	276	51 ²	
<p>*powyżej kosztów braku screeningu ** bardziej skuteczna opcja ma niższy ICER ***istnieje tańsza i bardziej skuteczna strategia ¹ – w porównaniu do braku screeningu ² – w porównaniu do pomiaru przezierności karkowej</p>						
<p>Wnioski: Prenatalne badania przesiewowe różnią się pod względem zdolności do dokładnego wykrywania anomalii chromosomalnych. Pacjentki powinny zostać poinformowane o zdolności badań prenatalnych do wykrywania anomalii innych niż trisomia 21 przed poddaniem się badaniom przesiewowym.</p>						

6.3. Podsumowanie

Do przeglądu analiz dotyczących efektywności kosztowej lub kosztów użyteczności włączono dwie publikacje –

- **Ball 2007** (analizę kosztów użyteczności; ocena różnice w kosztach i wynikach różnych strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa);
- **Gilbert 2001** (analizę kosztów efektywności; ocena efektów, bezpieczeństwa i koszt-efektywności strategii przesiewowych badań prenatalnych w kierunku Zespołu Downa).

Ograniczeniem włączonych publikacji są analizy uwzględniające jedną aneuploidię - trisomię 21.

Wyniki obu analiz wskazują, że dla testu potrójnego istnieją bardziej skuteczne i tańsze metody przesiewowe.

W badaniu Ball w 2007 roku, sekwencyjna strategia, która obejmowała najpierw wykonanie testu złożonego, a następnie testu poczwórnego, umożliwiła wykrycie największej liczby przypadków zespołu Downa w porównaniu do innych metod przesiewowych.

ICUR dla testu potrójnego w porównaniu do testu poczwórnego jest zdominowany (koszt testu potrójnego 37,5 mln USD, koszt testu poczwórnego 32,8 mln, QALY 980,774) .

Test potrójny w porównaniu do pomiaru przezierności karkowej charakteryzuje się wyższym ICER na jedno urodzenie któremu udało się zapobiec (odpowiednio: koszt pomiaru przezierności karkowej 171 tys. GBP, łączna liczba urodzeń żywych z Zespołem Downa 8,6 vs. koszt testu potrójnego 234 tys. GBP, łączna liczba urodzeń żywych z Zespołem Downa 8,5).

Autorzy badania Gilbert 2001 wskazują, że test zintegrowany jest najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą strategią. Wszystkie inne strategie skutkują większą liczbą żywo urodzonych dzieci z zespołem Downa i większą liczbą poronień cięż bez wad z powodu amniopunkcji lub pobierania próbek kosmówki.

7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W celu odnalezienia informacji dotyczących rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach w zakresie oznaczania AFP i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej, w dniach 09-16.08.2024 r. dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych w języku angielskim lub w innych językach (*alpha-fetoprotein, estriol, oestriol, quad screen test, triple screen test* w połączeniu z *funding, organisation, list of benefits*) oraz na poniższych stronach internetowych:

- Australia (<http://www.health.gov.au> <http://www.mbsonline.gov.au/> <http://www.sahealth.sa.gov.au/>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en>),
- Chorwacja (<https://www.hzzo.hr/zdravs.tveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravs.tvenih-partnera-usluga/>),
- Czechy (<https://www.sukl.cz/> ; <https://www.mzcr.cz/> ; <https://www.vzp.cz/>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>),
- Estonia (<https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>),
- Finlandia (<https://stm.fi/etusivu> <https://finlex.fi/fi/>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Hiszpania (<https://avalia-t.sergas.es>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>), <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca> <https://hpr-rps.hres.ca/>),
- Litwa (<https://e-seimas.lrs.lt/portal/documentSearch/lt>),
- Niderlandy (<http://www.zorginstituutnederland.nl/> <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>),
- Norwegia (<https://nyemetoder.no/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Nowa Zelandia (<http://www.pharmac.health.nz>),
- Rumunia (<https://legislatie.just.ro/>),
- Słowacja (<https://www.health.gov.sk/?zkszm>, <https://www.uvzsr.sk/en>),
- Stany Zjednoczone (<https://www.cms.gov/>, <https://www.ahrq.gov/>),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>),
- Szwajcaria (https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/4964_4964_4964/de),
- Szwecja (<https://www.tlv.se/>, <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>),
- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>; <https://www.gov.uk/> ; www.nhs.uk),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home>, <https://www.iss.it/web/iss-en/health-technology-assessment>, <https://www.salute.gov.it>).

W pierwszej kolejności szukano informacji w krajach o zbliżonym PKB do Polski.

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, w których przedstawione zostały informacje dotyczące wykonywania badań AFP i estriolu w badaniach przesiewowych w kierunku wad genetycznych u kobiet w ciąży. Poniżej przedstawiono odnalezione informacje.

7.1. Przegląd odnalezionych informacji

Lp.	Kraj	Informacje
1.	Australia	<p>■ Badania prenatalne w II trymestrze (estriol, AFP, beta-HCG, inhibina A) pozwalają oszacować ryzyko wystąpienia Zespołu Downa, trisomii 18 lub wad cewy nerwowej (np. rozszczepu kręgosłupa). CFTS (badania przesiewowe w I trymestrze ciąży) i NIPT w dużej mierze zastąpiły badanie przesiewowe w II trymestrze ciąży. Badanie przesiewowe surowicy krwi matki w II trymestrze ciąży jest przeznaczone dla kobiet, które zgłaszają się w późnej fazie ciąży. Optymalny czas na wykonanie tego badania to okres od 15 do 17 t.c., ale można je wykonać do 20 t.c.⁸</p> <p>Koszt badań prenatalnych zależy od kilku czynników, takich jak: źródło finansowania (opieka publiczna/prywatna), rodzaj badania, ocena ryzyka wystąpienia nieprawidłowości chromosomowej. Pacjentki mogą ubiegać się o zwrot pieniędzy z Medicare za część kosztów badania krwi i USG.⁹</p> <p>W niektórych przypadkach nie ma żadnych kosztów własnych badania przesiewowego w II trymestrze ciąży (np. pacjentki, korzystające ze świadczeń w szpitalu publicznym).</p> <p>Badania NIFTY (ang. <i>Non-invasive Fetal Trisomy Test</i>, nieinwazyjne badanie prenatalne) nie są dostępne za pośrednictwem MBS (ang. <i>Medicare Benefits Schedule</i>) ani objęte prywatnym ubezpieczeniem zdrowotnym.¹⁰</p> <p>Źródło informacji: Australijskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych (au. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i>)</p>
2.	Czechy	<p>■ Badania krwi w II trymestrze ciąży (estriol, beta-HCG, AFP, inhibina A) nie są wykonywane ani finansowane ze środków publicznych.¹¹</p> <p>Źródło informacji: Powszechné Towarzystwo Ubezpieczeń Zdrowotnych (cz. <i>Všeobecná zdravotní pojišťovna</i>)</p>
3.	Dania	<p>■ Badania prenatalne są świadczeniami finansowanymi ze środków publicznych, które są ściśle monitorowane. Umożliwia to bieżące monitorowanie wyników badań.¹²</p> <p>Kobietom w ciąży, które przybyły na badania zbyt późno, aby przeprowadzić ocenę ryzyka za pomocą badania fałdu karkowego i testu podwójnego, można zaproponować wykonanie testu potrójnego. Do testu potrójnego można przystąpić nie wcześniej jednak niż w tygodniu 15 + 0 (próbki krwi można pobrać od 15+0 do 20+0 t.c., ale najlepiej pomiędzy 15+0 a 18+0 t.c.). Ma niższy wskaźnik wykrywalności i wyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich niż ocena ryzyka oparta na pomiarze fałdu karkowego i teście podwójnym. Test potrójny przeprowadza się na oddziale położniczym.¹³</p> <p>Źródło informacji: Duńska Agencja Leków (dk. <i>Sundhedsstyrelsen</i>)</p>
4.	Francja	<p>■ Badania prenatalne są objęte ubezpieczeniem zdrowotnym, przy czym nie obejmują testu potrójnego lub badań estriol, AFP.</p> <p>Badania przesiewowe w kierunku trisomii 21 to test złożony oraz w przypadku ryzyka pomiędzy 1:1000 a 1:51, oferowany są testy DNA LC T21 lub NIPT.¹⁴</p> <p>Źródło informacji: ulotka wydana przez Francuski Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé, HAS</i>)</p>
5.	Holandia	<p>■ Nie odnaleziono informacji o wykonywaniu ani finansowaniu testu potrójnego lub poczwórnego.^{15,16}</p> <p>Testem przesiewowym wykonywanym z krwi w kierunku wad genetycznych w ramach programu badań prenatalnych jest badanie NIFTY (ang. <i>Non-invasive Fetal Trisomy Test</i>, nieinwazyjne badanie prenatalne) finansowane ze środków publicznych.</p> <p>Źródło informacji: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego i Środowiska (nd. <i>National Institute for Public Health and the Environment</i>)</p>
6.	Kanada (Ontario)	<p>■ STS (ang. <i>Second Trimester Screening</i>, badanie przesiewowe II trymetru ciąży: AFP, hCG, UE3, inhibina A) może wykryć większość ciąż z trisomią 21 i trisomią 18. Kobieta może wykonać to badanie, jeśli nie może skorzystać z rozszerzonego badania przesiewowego I trymestru (ang. <i>Enhanced First Trimester Screening</i>, eFTS: NT, PAPP, FBHCG, PIGF, AFP).</p> <p>W Ontario test ten mogą zlecić: lekarze (np. lekarze rodzinni, położnicy), pielęgniarki i położne. Badanie krwi na STS można wykonać od 14. do 20. t.c. i 6. dnia ciąży.</p> <p>Badanie jest finansowane przez OHIP (ang. <i>Ontario Health Insurance Plan</i>).</p> <p>Kobieta w ciąży może mieć możliwość wykonania badania NIPT, zamiast STS. Badanie NIPT jest finansowane przez OHIP, jeśli spełnione jest jedno z kryteriów kwalifikacji, m.in.: pacjentka ma 40 lat</p>

⁸ <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/genetic-tests-and-technologies/prenatal-testing> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

⁹ <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/prenatal-screening-overview> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁰ <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/genetic-tests-and-technologies/prenatal-testing> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹¹ <https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/jaka-vysetreni-me-cekaji-v-prubehu-tehotenstvi-co-mi-hradi-zdravotni-pojistovna> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹² <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹³ https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx?sc_lang=da&hash=E862A6E2E3A06583E2F9D7048E008CEF [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/depistage_trisomie.pdf [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁵ <https://www.rivm.nl/en/perinatal-screening> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁶ <https://www.pns.nl/nipt/kosten> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

Lp.	Kraj	Informacje
		w chwili porodu lub „pozytywny” wynik badania STS. Finansowanie ze środków prywatnych jest opcją, jeśli test nie może być finansowany przez OHIP. ¹⁷ Źródło informacji: Prenatal Screening Ontario
7.	Niemcy	<p>■ Test potrójny nie jest finansowany ze środków publicznych w Niemczech.</p> <p>Według raportu Komisji ds. Edukacji, Badań i Nauki Oceny Technologii (de. <i>Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung</i>) „Aktualny stan i rozwój diagnostyki prenatalnej” z 2019 roku dokładność potrójnego testu jest bardzo niska, jest on obecnie rzadko stosowany. Test potrójny i badanie przesiewowe dostępne są dla kobiet w ciąży w ramach prywatnych świadczeń zdrowotnych, a więc nie w ramach ubezpieczenia zdrowotnego.¹⁸</p> <p>NIPT nie jest rutynowo zalecanym prenatalnym badaniem przesiewowym. Koszty tego badania są pokrywane przez ustawowe kasy chorych tylko wtedy, gdy lekarz i pacjentka wspólnie uznają, że jest ono uzasadnione. Dotyczy to sytuacji, gdy istnieje podejrzenie trisomii 13, 18 lub 21, wynikające z innych badań, takich jak przesiewowe badanie I trymestru (ETS)¹⁹</p> <p>Źródło informacji: Izba parlamentu Niemiec (niem. <i>Bundestag</i>)</p>
8.	Nowa Zelandia	<p>■ Wszystkie kobiety w ciąży są informowane o dwóch rodzajach badań przesiewowych (<i>First trimester combined screening, MSS1; Second-trimester maternal serum screening, MSS2</i>).</p> <p>Badania te wskazują czy występuje niskie lub zwiększone ryzyko wystąpienia Zespołu Downa lub innych chorób.</p> <p>Badanie przesiewowe w I trymestrze ciąży obejmuje badanie krwi matki PAPP-A i beta-hCG) i USG. Badanie krwi należy wykonać najlepiej w 9-10 t.c., a badanie USG w 12 t.c. Badanie krwi jest finansowane ze środków publicznych natomiast badanie USG jest dodatkowo płatne.</p> <p>Badanie surowicy krwi matki w II trymestrze ciąży jest oferowane w 14–20 t.c. Badanie to obejmuje badanie krwi (4 markery) i jest bezpłatne. Najlepszy czas na badanie krwi to 14–18 tydzień ciąży, ale można je wykonać do 20 t.c.</p> <p>Wyniki z badania krwi są analizowane w kontekście wieku matki i innych czynników ryzyka.^{20, 21}</p> <p>Źródło informacji: ulotka dla pacjentów wydana przez rząd Nowej Zelandii</p>
9.	USA (Kalifornia)	<p>■ <u>Oznaczenie AFP</u></p> <p>W Kalifornii funkcjonuje program badań prenatalnych - to ogólnostanowy program oferowany przez świadczeniodawców opieki prenatalnej wszystkim kobietom w ciąży. Kobietom, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia jednej z wad wrodzonych, oferuje się poradnictwo genetyczne i inne usługi uzupełniające za pośrednictwem zakontraktowanych przez państwo Centrów Diagnostyki Prenatalnej.</p> <p>Medi-Cal (kalifornijski program opieki zdrowotnej Medicaid, który pokrywa koszty za różnorodne usługi medyczne dla dzieci i dorosłych o ograniczonych dochodach i zasobach) lub prywatne ubezpieczenie zdrowotne pokrywa opłaty za program, z nielicznymi wyjątkami.</p> <p>Osoby, które zdecydują się wziąć udział w badaniu, mogą pobrać jedną lub dwie próbki krwi do dwóch rodzajów badań prenatalnych. Oba badania przesiewowe są zalecane, ponieważ badają różne choroby genetyczne lub wady wrodzone. W ofercie znajdują się następujące dwa badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania przesiewowe DNA bezkomórkowego (cfDNA); i • Badania przesiewowe AFP w surowicy matki (MSAFP). <p>Od 1 kwietnia 2024 r. do stanowego panelu przesiewowego wolnego DNA dodano badanie aneuploidii chromosomów płciowych (SCA) – określane również jako warianty chromosomów X i Y.^{22,23}</p> <p>■ <u>Oznaczenie estriolu</u></p> <p>Program badań prenatalnych nie obejmuje oznaczania estriolu.</p> <p>Źródło informacji: <i>California Department of Public Health</i></p>
10.	Walia	<p>■ <i>Antenatal Screening Wales</i> (program badań przesiewowych) jest finansowany przez rząd Walii.²⁴</p> <p>Kobietom w ciąży proponuje się test poczwórny, jeśli ultrasonografista nie będzie w stanie zmierzyć przezierności karkowej lub jeśli kobieta uda się na badanie USG później niż w 14 t.c. Test poczwórny wykonuje się między 15 a 18 tygodniem ciąży. Informuje on o szansie na urodzenie dziecka z Zespołem Downa.²⁵</p> <p>Źródło informacji: <i>NHS Wales</i></p>

¹⁷ <https://www.bornontario.ca/en/pso/prenatal-screening-options/maternal-serum-screen-mss.aspx> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁸ <https://ds.server.bundestag.de/btd/19/090/1909059.pdf> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

¹⁹ https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5156/2021-11-09_G-BA_Versicherteninformation_NIPT_bf.pdf [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁰ https://cdn.accentuate.io/5313606811806/11408390422661/he2382_ds_screening_jan_24_web_0-v1715746146774.pdf [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²¹ <https://nzdsa.org.nz/support/prenatal-tests/#:~:text=Prenatal%20Tests%20are%20screening%20tests%20that> [data dostępu: 05.10.2024 r.]

²² <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/pages/pns/default.aspx> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²³ <https://www.coveredca.com/health/medi-cal/> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁴ <https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/antenatal-screening-wales/> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁵ <https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/antenatal-screening-wales/information-resources/leaflets/antenatal-screening-tests/section-6-screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-patau-syndrome/> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

Lp.	Kraj	Informacje
11	Węgry	<p>■ W I i II trymestrze ciąży ocenę ryzyka opartą na badaniu przesiewowym (test potrójny lub poczwórny, test zintegrowany) wykonuje się u kobiet w ciąży, u których wcześniej nie wykonano badania przesiewowego lub, u których nie ma możliwości wykonania badania USG o odpowiedniej jakości.²⁶</p> <p>Źródło informacji: Dyrektywa Ministerstwa Zasobów Ludzkich</p>
12	Wielka Brytania	<p>■ Wszystkie prenatalne badania przesiewowe oferowane przez NHS są bezpłatne. Badania przesiewowe oferowane w czasie ciąży w Anglii to badania USG albo badania krwi albo połączenie obu.²⁷</p> <p>Jeśli nie było możliwe wykonanie pomiaru przezierności karkowej lub kobieta zgłasza się później niż w 14 t.c., proponuje się test poczwórny między 14 a 20 t.c. Służy on jedynie do wykrywania Zespołu Downa i nie jest tak dokładny jak test łączony (badanie USG z badaniem krwi w I trymestrze ciąży).²⁸</p> <p>Źródło informacji: NHS</p>
13	Włochy	<p>■ W II trymestrze w celu określenia ryzyka wystąpienia anomalii chromosomowych i wad cewy nerwowej kobieta w ciąży może wykonać test potrójny (badanie AFP, gonadotropina kosmówkowa - wolna podjednostka beta (free-β-HCG, estriol), który jest finansowany ze środków publicznych.^{29, 30}</p> <p>Źródło informacji: Rozporządzenie Prezesa Rady Ministrów z dnia 12 stycznia 2017 r, Załącznik nr 10</p>

7.2. Podsumowanie

Odnaleziono i włączono do analizy dokumenty pochodzące z 13 krajów (Australii, Czech, Danii, Francji, Holandii, Kanady (Ontario), Niemczech, Nowej Zelandii, USA (Kalifornia), Walii, Węgier, Wielkiej Brytanii, Włochy), w których przedstawione zostały informacje dotyczące finansowania badań prenatalnych AFP i estriolu (w postaci pojedynczych markerów lub testu potrójnego lub testu poczwórno).

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.

²⁶ <https://jogkodem.hu/doc/5615930?ts=2021-06-11#ss168> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁷ <https://www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-tests/> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁸ <https://www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-for-downs-edwards-patau-syndrome/> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

²⁹ <https://www.trovanorme.salute.gov.it/horme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=16&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

³⁰ <http://arianna.cr.piemonte.it/iterlegcoordweb/dettaglioLegge.do?urnLegge=urn:nir:regione.piemonte:legge:2023;10@2024-08-15&tornaIndietro=true> [data dostępu: 16.08.2024 r.]

8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

8.1. Aktualny stan realizacji i finansowania ze środków publicznych

Obecnie *Program badań prenatalnych*, i ujęte w nim badania, finansowany jest ze środków publicznych na warunkach określonych w *rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U. 2023 poz. 916 z późn. zm.)*, zgodnie z zasadami określonymi zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne.

Program obejmuje:

- (1) Poradnictwo i badania biochemiczne (w tym oceniane świadczenia zdrowotne: estriol i AFP),
- (2) Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych,
- (3) Poradnictwo i badania genetyczne,
- (4) Pobranie materiału płodowego do badań genetycznych (amniopunkcja lub biopsja trofoblastu lub kordocenteza).

Rozporządzenia MZ

W tabeli poniżej przedstawiono aktualny zakres oraz warunki realizacji programu zdrowotnego *Program badań prenatalnych* w części obejmującej *Poradnictwo i badania biochemiczne* oraz *Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych*. Obecne warunki obowiązują od 05.06.2024 r. i zostały wprowadzone Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 14 maja 2024 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U. 2024 poz. 767).

Tabela 21. Aktualne warunki realizacji *Programu badań prenatalnych* w częściach obejmujących *Poradnictwo i badania biochemiczne* oraz *Poradnictwo i USG płodu* – obowiązujące od czerwca 2024 r.

Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
Poradnictwo i badania biochemiczne: 1) estriol; 2) α-fetoproteina (AFP); 3) gonadotropina kosmówkowa - wolna podjednostka beta (free-β-HCG); 4) białko PAPP-A - osoczowe białko ciążyowe A z komputerową oceną ryzyka wystąpienia choroby płodu.	Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się u kobiet pomiędzy 11. a 14. t.c. Do udziału w programie w części "Poradnictwo i badania biochemiczne" jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę, zawierające informację o zaawansowaniu ciąży w tygodniach.	1. Tryb realizacji świadczenia: ambulatoryjny. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) laboratorium wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych; 2) badania wykonuje się z zastosowaniem certyfikowanych odczynników i aparatury spełniających obowiązujące standardy i rekomendacje w dziedzinie oceny testów biochemicznych wykonywanych w diagnostyce prenatalnej.
Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych	Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się w: 1) I trymestrze ciąży pomiędzy 11. a 14. tygodniem; 2) II trymestrze ciąży pomiędzy 18. a 22. tygodniem i 6. dniem ciąży. Do udziału w programie w części "Poradnictwo i USG płodu w kierunku diagnostyki wad wrodzonych" jest wymagane skierowanie wystawione przez lekarza prowadzącego ciążę, zawierające informację	1. Tryb realizacji świadczenia: ambulatoryjny. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) personel: a) co najmniej jeden lekarz specjalista położnictwa i ginekologii, który posiada udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych, albo b) lekarz z kwalifikacjami określonymi w lit. a oraz lekarz ze specjalizacją I stopnia w dziedzinie położnictwa i ginekologii lub inny lekarz specjalista, w szczególności w dziedzinie pediatrii, genetyki klinicznej, którzy posiadają udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych; 2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: a) aparat ultrasonograficzny wyposażony w dwie głowice: convex przezbrzuszną 3,5-5 (6)MHz i głowicę przezpochwową 7-9 (10)MHz, z opcją kolorowego Dopplera,

Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
	o zaawansowaniu ciąży w tygodniach.	b) komputer wraz z oprogramowaniem certyfikowanym, umożliwiającym kalkulację ryzyka wystąpienia aneuploidii zgodnie z kryteriami określonymi przez obowiązujące standardy i rekomendacje, wraz z aktualną licencją, c) program komputerowy obliczający ryzyko aberracji chromosomalnych wraz z aktualną licencją.

Dodatkowo, oceniane świadczenia – estriol i AFP – finansowane są ze środków publicznych poza Programem badań prenatalnych na podstawie *rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, Załącznika nr 2, stanowiącego Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji z sekcji E. *Chemia kliniczna* (kod klasyfikacji badań: L01, Estriol; L07, α -fetoproteina (AFP)).

Usunięcie przedmiotowych świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu badań prenatalnych, nie obejmuje usunięcia estriolu i AFP z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie AOS.

Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono warunki realizacji (dotyczące zakresów *poradnictwo i badania biochemiczne* oraz *poradnictwo i USG płodu*) w ramach Programu badań prenatalnych, które obowiązywały do czasu wprowadzenia zmian w przedmiotowym programie, tj do dnia 05.06.2024 r.

Tabela 22. Warunki realizacji Programu badań prenatalnych w częściach obejmujących Poradnictwo i badania biochemiczne oraz Poradnictwo i USG płodu – obowiązujące przed czerwcem 2024 r.

Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
Poradnictwo i badania biochemiczne: 1) estriol; 2) α -fetoproteina (AFP); 3) gonadotropina kosmówkowa – podjednostka beta (β -HCG); 4) białko PAPP-A – osoczowe białko ciężarowe A z komputerową oceną ryzyka wystąpienia choroby płodu.	Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów: 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu. Do udziału w programie wymagane jest skierowanie od lekarza prowadzącego ciążę.	1. Tryb realizacji świadczenia: ambulatoryjny. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) laboratorium wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych; 2) badania wykonuje się z zastosowaniem certyfikowanych odczynników i aparatury spełniających obowiązujące standardy i rekomendacje w dziedzinie oceny testów biochemicznych wykonywanych w diagnostyce prenatalnej.
Poradnictwo i USG płodu w kierunku	Badania wykonuje się u kobiet w ciąży, spełniających co najmniej jedno	1. Tryb realizacji świadczenia: ambulatoryjny. 2. Warunki wymagane od świadczeniodawców:

Lp. 4. Program badań prenatalnych		
Zakres świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
diagnostyki wad wrodzonych	z poniższych kryteriów: 1) wiek od ukończenia 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat); 2) wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka; 3) stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka; 4) stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenowo lub wieloczynnikową; 5) stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.	1) personel: co najmniej dwóch lekarzy (w tym co najmniej jeden z kwalifikacjami określonymi w lit. a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii, który posiada udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych, personel: b) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub inny lekarz specjalista np. pediatrii, genetyki klinicznej, którzy posiadają udokumentowane umiejętności w zakresie badań ultrasonograficznych; 2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: a) aparat ultrasonograficzny wyposażony w dwie głowice: convex przezbrzuszną 3,5–5 (6) MHz i głowicę przezpochwową 7–9 (10) MHz, z opcją kolorowego Dopplera, b) komputer wraz z oprogramowaniem certyfikowanym, umożliwiającym kalkulację ryzyka wystąpienia aneuploidii zgodnie z kryteriami określonymi przez obowiązujące standardy i rekomendacje, wraz z aktualną licencją, c) program komputerowy obliczający ryzyko aberracji chromosomalnych wraz z aktualną licencją.

Zarządzenie Prezesa NFZ

Badania AFP i estriolu w ramach *Programu badań prenatalnych* są finansowane ze środków publicznych zgodnie z *zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 2 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne*. W tabeli poniżej przedstawiono produkty rozliczeniowe dedykowane tym badaniom.

Tabela 23. Produkty rozliczeniowe dedykowane badaniom AFP i estriolu w ramach Programu badań prenatalnych.

Kod i nazwa zakresu świadczeń	Kod i nazwa świadczenia	Waga punktowa świadczenia*	Wartość świadczenia [PLN]*
10.4450.159.02 Program badań prenatalnych	5.19.00.0000002 badania biochemiczne - AFP	7,35	112
	5.19.00.0000005 badania biochemiczne - estriol	5,25	80
10.1450.159.02 Program badań prenatalnych - część położniczo-ginekologiczna	5.19.00.0000002 badania biochemiczne - AFP	7,35	112
	5.19.00.0000005 badania biochemiczne - estriol	5,25	80

* założono 1 punkt = 15,24 zł

Stan finansowania ze środków publicznych 2022-I połowa 2024

W latach 2022-2023 w Programie badań prenatalnych z diagnostyki nieinwazyjnej, do której oprócz diagnostyki USG zaliczają się, m.in. badania biochemiczne (AFP, estriol, BETA-HCG oraz PAP P-A) korzystało około 109 tys. kobiet. W okresie styczeń-czerwiec 2024 roku wykonanych zostało 70 223 badań, czyli 27 % więcej niż w latach poprzednich.

Od czerwca 2024 roku został zniesiony warunek wieku do udziału w Programie badań prenatalnych. System sprawozdawczo-rozliczeniowy NFZ zbiera dane z 3 miesięcznym opóźnieniem w związku z powyższym oszacowanie to nie jest kompletne, dane z dodatkowymi rocznikami dotyczą tylko czerwca 2024 roku (brak więc danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z okresu po zmianie warunków realizacji programu – *przyp.*

AOTMiT). Prawdopodobnie wzrost udziału w badaniach prenatalnych będzie większy niż wskazane powyżej 27%.

[Opinia Prezesa NFZ; WS.420.10.2024]

8.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W poniższym rozdziale dokonano oszacowania finansowych skutków dla systemu ochrony zdrowia w przypadku usunięcia dwóch świadczeń – oznaczania AFP oraz estriolu – z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie programów zdrowotnych, w części dotyczącej Programu badań prenatalnych.

8.2.1. Oszacowanie własne Agencji

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

Koszty ponoszone obecnie przez płatnika publicznego

Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ w Programie zdrowotnym dotyczącym badań prenatalnych w latach 2021-2023 r. łącznie wzięło udział odpowiednio: **109 189; 109 246; 109 313** kobiet w ciąży, średnio ok. 109 tys. kobiet rocznie.

Tabela 24. Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ dotyczące oznaczeń AFP w ramach Programu badań prenatalnych w okresie 2021-2023 (dane NFZ 2023).

Rok	Kod i nazwa produktu	Liczba kobiet sprawozdanych danym produktem	Liczba zrealizowanych świadczeń rozliczonych danym produktem	Łączna wartość rozliczonych produktów [PLN]	Odsetek kobiet w Programie, u których wykonano badanie [%]	Średni koszt na kobietę [PLN]
2021	5.19.00.0000002 Badania biochemiczne - AFP	17 335	17603	1 187 808	16	69
2022	5.19.00.0000002 Badania biochemiczne - AFP	17 376	17 979	1 450 171	16	84
2023	5.19.00.0000002 Badania biochemiczne - AFP	25 306	26 025	2 587 854	23	102
Średnia		20 006	20 536	1 741 944	18	85

Tabela 25. Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ dotyczące oznaczeń estriolu w ramach Programu badań prenatalnych w okresie 2021-2023 (dane NFZ 2023).

Rok	Kod i nazwa produktu	Liczba kobiet sprawozdanych danym produktem	Liczba zrealizowanych świadczeń rozliczonych danym produktem	Łączna wartość rozliczonych produktów [PLN]	Odsetek kobiet w Programie, u których wykonano badanie [%]	Średni koszt na kobietę [PLN]
2021	5.19.00.0000005 Badania biochemiczne - estriol	1 519	1522	79 324	1	52
2022	5.19.00.0000005 Badania biochemiczne - estriol	1 838	1841	112 164	2	61
2023	5.19.00.0000005 Badania biochemiczne - estriol	1 949	1968	137 620	2	71
Średnia		1769	1777	109 703	1,7	61

Na podstawie danych z powyższej tabeli, poniżej przedstawiono podsumowanie informacji dotyczących realizacji przedmiotowych świadczeń.

Tabela 26. Realizacja oznaczenia AFP w ramach Programu badań prenatalnych – średnia z lat 2021-2023

Kod i nazwa produktu	Średnia liczba kobiet sprawozdanych danym produktem	Średnia liczba zrealizowanych świadczeń rozliczonych danym produktem	Średnia łączna wartość rozliczonych produktów [PLN]
5.19.00.0000002 Badania biochemiczne - AFP	20 006	20 536	1 741 944

Tabela 27. Realizacja oznaczenia estriolu w ramach Programu badań prenatalnych – średnia z lat 2021-2023

Kod i nazwa produktu	Średnia liczba kobiet sprawozdanych danym produktem	Średnia liczba zrealizowanych świadczeń rozliczonych danym produktem	Średnia łączna wartość rozliczonych produktów [PLN]
5.19.00.0000005 Badania biochemiczne - estriol	1769	1777	109 703

8.2.1.1. Wyniki

Koszty oznaczania poziomu AFP i estriolu

Średnie koszty poniesione przez płatnika publicznego w latach 2021-2023, związane z oznaczaniem poziomów AFP i estriolu w ramach Programu badań prenatalnych:

- oznaczenie poziomu AFP – średnia roczna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi **1 741 944 PLN**
- oznaczenie poziomu estriolu – średnia roczna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi **109 703 PLN**

Powyżej przedstawione koszty mogą stanowić potencjalne oszczędności wynikające z usunięcia oznaczania AFP i estriolu z Programu badań prenatalnych.

Komentarz AOTMiT: Kwoty przedstawione jako potencjalne oszczędności należy traktować z ostrożnością, ze względu na czynniki mogące wpłynąć na realizację przedmiotowych świadczeń: zmiana warunków Programu badań prenatalnych w czerwcu 2024 oraz potencjalna kwalifikacja nowych procedur w ramach Programu.

8.2.1.2. Podsumowanie

Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych w zakresie Programu badań prenatalnych:

- oznaczania alfa-fetoproteiny w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej
- oznaczania estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej

będzie miało przełożenie na ograniczenie wydatków płatnika publicznego.

Biorąc pod uwagę udział kobiet ciężarnych w ostatnich trzech latach (2021-2023) w Programie badań prenatalnych – średnio ok. 109 tys. kobiet rocznie, to:

- Oznaczenie alfa-fetoproteiny** w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej:
 - o wykonywane było średnio u 18% kobiet biorących udział w Programie (ok. 20 tys. kobiet rocznie).
 - o średnia łączna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi **rocznie 1,7 mln PLN**

b) **Oznaczanie estriolu** w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej:

- wykonywane było średnio u 1,7% kobiet biorących udział w Programie (ok. 1700 kobiet rocznie)
- średnia łączna wartość zrealizowanych świadczeń wynosi **rocznie 110 tys. PLN**

Powyżej przedstawione roczne koszty związane z refundacją oznaczania alfa-fetoproteiny i estriolu mogą stanowić potencjalne oszczędności wynikające z usunięcia oznaczania AFP i estriolu z Programu badań prenatalnych.

9. Bibliografia

Rekomendacje i wytyczne kliniczne	
ACOG 2024	American College of Obstetricians and Gynecologists, NIPT Summary of Recommendations https://www.acog.org/advocacy/policy-priorities/non-invasive-prenatal-testing/current-acog-guidance
RCOG 2024	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31), BJOG. 2024;131:e31–e80, DOI: 10.1111/1471-0528.17814
ACMG 2023	American College of Medical Genetics and Genomics, Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Genetics in Medicine (2023) 25, 100336, doi: https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.004
PTGiP i PTGC 2022	Sieroszewski, P., Haus, O., Zimmer, M., Wielgos, M., Latos-Bielenska, A., Borowiec, M., ... & Moczulska, H. (2022). Recommendations for prenatal diagnostics of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians and the Polish Society of Human Genetics. Ginekologia Polska, 93(5), 427-437. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35315029/
RANZCOG 2021	Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. Źródło: https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Prenatal-Screening-and-Diagnostic-Testing-for-Fetal-Chromosomal-and-Genetic-Conditions.pdf
AAFP 2020	LeFevre M., Sundermeyer R., Fetal Aneuploidy: Screening and Diagnostic Testing, Am Fam Physician. 2020;101(8):481-488
Analiza kliniczna i ekonomiczna	
Aldred 2015	Aldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD011975. DOI: 10.1002/14651858.CD011975.
Metcalfe 2014	Metcalfe et al., Beyond Trisomy 21: Additional Chromosomal Anomalies Detected through Routine Aneuploidy Screening, J. Clin. Med. 2014, 3, 388-415; doi:10.3390/jcm3020388
Ball 2007	Ball et al., First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for Down Syndrome, Obstetrics&Gynecology, vol. 110, no. 1, July 2007:10-17
Gilbert 2001	Gilbert et al., Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies, BMJ volume 323 25 August 2001
Pozostałe publikacje	
Australia	https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/genomics-in-general-practice/genetic-tests-and-technologies/prenatal-testing [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://www.pregnancybirthbaby.org.au/prenatal-screening-overview [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Czechy	https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/jaka-vysetreni-me-cekaji-v-prubehu-tehotenstvi-co-mi-hradi-zdravotni-pojistovna [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Dania	https://www.sst.dk/da/Udgivelseser/2020/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://www.sst.dk/-/media/Udgivelseser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx?sc_lang=da&hash=E862A6E2E3A06583E2F9D7048E008CEF [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Francja	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/depistage_trisomie.pdf [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Holandia	https://www.rivm.nl/en/perinatal-screening [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://www.pns.nl/nipt/kosten [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Kanada	https://www.bornontario.ca/en/pso/prenatal-screening-options/maternal-serum-screen-mss.aspx [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Niemcy	https://dserver.bundestag.de/btd/19/090/1909059.pdf https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5156/2021-11-09_G-BA_Versicherteninformation_NIPT_bf.pdf
Nowa Zelandia	https://cdn.accentuate.io/5313606811806/11408390422661/he2382_ds_screening_jan_24_web_0-v1715746146774.pdf [data dostępu: 16.08.2024 r.]
USA	https://www.cdph.ca.gov/Programs/CFH/DGDS/pages/pns/default.aspx [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://www.coveredca.com/health/medi-cal/ [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Walia	https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/antenatal-screening-wales/ [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://phw.nhs.wales/services-and-teams/screening/antenatal-screening-wales/information-resources/leaflets/antenatal-screening-tests/section-6-screening-for-downs-syndrome-edwards-syndrome-and-patau-syndrome/ [data dostępu: 16.08.2024 r.]

Węgry	https://jogkodem.hu/doc/5615930?ts=2021-06-11#ss168 [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Wielka Brytania	https://www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-tests/ [data dostępu: 16.08.2024 r.] https://www.nhs.uk/pregnancy/your-pregnancy-care/screening-for-downs-edwards-patau-syndrome/ [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Włochy	https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=16&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001 [data dostępu: 16.08.2024 r.] http://arianna.cr.piemonte.it/iterlegcoordweb/dettaggioLegge.do?urnLegge=urn:nir:regione.piemonte:legge:2023;10@2024-08-15&tornaIndietro=true [data dostępu: 16.08.2024 r.]
Kawalec 2015	Kawalec W., Grenda R., Ziółkowska H., <i>Pediatrics</i> , PZWL, Warszawa 2015
Moczulska 2016	Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P, Zastosowanie testu oceny wolnego DNA płodu w diagnostyce prenatalnej na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka – uwagi praktyczne, <i>Gin. Perinat. Prakt.</i> 2016; 1, 1: 10–12
Kaspersky 2008	Kaspersky E et al. (2008). Epidemiologia wrodzonych wad rozwojowych zarejestrowanych w województwie pomorskim w latach 2003–2005. <i>Ann. Acad. Med. Gedan</i> , 38, 25-35.
Loane 2013	Loane, M., Morris, J., Addor, MC. et al. (2013). Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. <i>Eur J Hum Genet</i> 21, 27–33. https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.94
Goel 2019	Goel N et al. (2019) Trisomy 13 and 18-Prevalence and mortality-A multi-registry population-based analysis. <i>Am J Med Genet A.</i> 2019 Dec;179(12):2382-2392. doi: 10.1002/ajmg.a.61365. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566869; PMCID: PMC6848757.
Snijders 1999	Snijders RJM et al. (1999). Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21, <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i> 1999;13:167–170 doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x
Barczyński 2017	https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/63104,badania-prenatalne
Kopiński 2017	https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/172759,alfa-fetoproteina-afp
Adugin 2024	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430750/
Gierszon 2021	https://www.doz.pl/czytelnia/a15953-Estriol_normy_niedobor_nadmiar_interpretacja_wynikow_badania_Estriol_wolny_w_ciazy
MP.pl	https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/63104,badania-prenatalne

10. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie korespondencji do ekspertów klinicznych	14
Tabela 2. Zestawienie liczby urodzeń w Polsce w latach 2018 – 2023 w poszczególnych przedziałach wiekowych (GUS)	16
Tabela 3. Liczba zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych w Polsce z wybranych przyczyn (GUS)	17
Tabela 4. Częstość występowania wad genetycznych w Unii Europejskiej w latach 2005-2022 na 10 000 urodzeń (EUROCAT 2024).....	18
Tabela 3. Uzasadnienie Wnioskodawcy dotyczące zasadności usunięcia ocenianych świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych (KŚOZ).....	21
Tabela 4. Wytyczne kliniczne dotyczące oznaczania AFT i estriolu w ramach nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej.....	22
Tabela 5. Opinie eksperckie	24
Tabela 8. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.....	29
Tabela 7. Charakterystyka publikacji (Alldred 2015, Metcalfe 2014)	29
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych	31
Tabela 9 Wyniki analizy skuteczności	32
Tabela 10. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych.....	36
Tabela 11 Czulość i wskaźnik wyników fałszywie dodatnich dla różnych rodzajów strategii badań przesiewowych wg badania FASTER 2004.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 12 Analiza kosztów różnych strategii badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa	37
Tabela 13. Wskaźnik wykrywania i szacowany wskaźnik wdrożenia, czas trwania procesu i koszt strategii badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa	37
Tabela 14. Liczba żywych urodzeń dotkniętych zespołem Downa, poronień spowodowanych biopsją kosmówki lub amniopunkcją oraz całkowite koszty na 10 000 ciąży i ICER przy ryzyku 1:300 jako punkt odcięcia dla wyniku pozytywnego.....	38
Tabela 15. Aktualne warunki realizacji <i>Programu badań prenatalnych</i> w części obejmującej <i>Poradnictwo i badania biochemiczne</i>	44
Tabela 16. Produkty rozliczeniowe dedykowane badaniom AFP i estriolu w ramach <i>Programu badań prenatalnych</i>	46
Tabela 17. Szacunkowa liczba ciąży w latach 2018-2026	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 18. Prognozowane uczestnictwo w programie w latach 2025-2026	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 19. Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ dotyczące oznaczeń AFP i estriolu w ramach Programu badań prenatalnych.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 20. Szacowane oszczędności związane z usunięciem oznaczania poziomu AFP w ramach Programu badań prenatalnych [PLN]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 21. Szacowane oszczędności związane z usunięciem oznaczania poziomu estriolu w ramach Programu badań prenatalnych [PLN]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 22.08.2024).....	53
Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 22.08.2024).....	54
Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 22.08.2024).....	55

Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania badań

Tabela 28. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via PubMed (data wyszukiwania 22.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
38	(((((prenatal[Title/Abstract]) OR (antenatal[Title/Abstract])) OR (fetal[Title/Abstract])) AND ((diagnos*[Title/Abstract]) OR (screening*[Title/Abstract]))) OR ("Prenatal Diagnosis"[Mesh])) AND (((((((("alpha-Fetoproteins"[Mesh]) OR (AFP[Title/Abstract])) OR (alpha-fetoprotein*[Title/Abstract])) OR ("Estriol"[Mesh])) OR (estriol[Title/Abstract])) OR (oestriol[Title/Abstract])) OR (uE3[Title/Abstract])) OR (fE3[Title/Abstract])) OR (E3[Title/Abstract])) OR (((triple[Title/Abstract]) OR (quadruple[Title/Abstract])) OR (quad[Title/Abstract])) AND (test*[Title/Abstract]))) AND (((((((("Systematic Review" [Publication Type]) OR (review*[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (review*[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Meta-analysis[Title/Abstract])) OR (Metaanalysis[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (RCT[Title/Abstract])) OR (clinical trial*[Title/Abstract])) OR (randomized controlled trial*[Title/Abstract]))	403
37	((((((("Systematic Review" [Publication Type]) OR (review*[Title/Abstract])) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (Meta-analysis[Title/Abstract])) OR (Metaanalysis[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR (RCT[Title/Abstract])) OR (clinical trial*[Title/Abstract])) OR (randomized controlled trial*[Title/Abstract]))	4 035 760
36	randomized controlled trial*[Title/Abstract]	221 557
35	clinical trial*[Title/Abstract]	537 705
34	RCT[Title/Abstract]	38 814
33	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	620 883
32	Metaanalysis[Title/Abstract]	268 663
31	Meta-analysis[Title/Abstract]	273 045
30	"Meta-Analysis" [Publication Type]	205 679
29	review*[Title/Abstract]	2 984 596
28	"Systematic Review" [Publication Type]	269 085
27	(((((prenatal[Title/Abstract]) OR (antenatal[Title/Abstract])) OR (fetal[Title/Abstract])) AND ((diagnos*[Title/Abstract]) OR (screening*[Title/Abstract]))) OR ("Prenatal Diagnosis"[Mesh])) AND (((((((("alpha-Fetoproteins"[Mesh]) OR (AFP[Title/Abstract])) OR (alpha-fetoprotein*[Title/Abstract])) OR ("Estriol"[Mesh])) OR (estriol[Title/Abstract])) OR (oestriol[Title/Abstract])) OR (uE3[Title/Abstract])) OR (fE3[Title/Abstract])) OR (E3[Title/Abstract])) OR (((triple[Title/Abstract]) OR (quadruple[Title/Abstract])) OR (quad[Title/Abstract])) AND (test*[Title/Abstract])))	4 255
26	((((((("alpha-Fetoproteins"[Mesh]) OR (AFP[Title/Abstract])) OR (alpha-fetoprotein*[Title/Abstract])) OR ("Estriol"[Mesh])) OR (estriol[Title/Abstract])) OR (oestriol[Title/Abstract])) OR (uE3[Title/Abstract])) OR (fE3[Title/Abstract])) OR (E3[Title/Abstract])) OR (((triple[Title/Abstract]) OR (quadruple[Title/Abstract])) OR (quad[Title/Abstract])) AND (test*[Title/Abstract]))	106 267
25	((triple[Title/Abstract]) OR (quadruple[Title/Abstract])) OR (quad[Title/Abstract]) AND (test*[Title/Abstract])	18 769
24	((triple[Title/Abstract]) OR (quadruple[Title/Abstract])) OR (quad[Title/Abstract])	121 539
23	quad[Title/Abstract]	1 981
22	quadruple[Title/Abstract]	8 967
21	triple[Title/Abstract]	113 522
20	test*[Title/Abstract]	4 157 707
17	E3[Title/Abstract]	31 919
19	fE3[Title/Abstract]	15 477
18	uE3[Title/Abstract]	323
16	oestriol[Title/Abstract]	1100
15	estriol[Title/Abstract]	4927
14	"Estriol"[Mesh]	6301
13	AFP[Title/Abstract]	17 803
12	alpha-fetoprotein*[Title/Abstract]	20 824

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
11	"alpha-Fetoproteins"[Mesh]	17 450
10	(((((prenatal[Title/Abstract] OR (antenatal[Title/Abstract])) OR (fetal[Title/Abstract])) AND ((diagnos*[Title/Abstract] OR (screening*[Title/Abstract]))) OR ("Prenatal Diagnosis"[Mesh]))	140 150
9	((((prenatal[Title/Abstract] OR (antenatal[Title/Abstract])) OR (fetal[Title/Abstract])) AND ((diagnos*[Title/Abstract] OR (screening*[Title/Abstract])))	95 778
8	(diagnos*[Title/Abstract] OR (screening*[Title/Abstract]))	3 835 595
7	screening*[Title/Abstract]	736 240
6	diagnos*[Title/Abstract]	3 286 937
5	((prenatal[Title/Abstract] OR (antenatal[Title/Abstract])) OR (fetal[Title/Abstract]))	408 172
4	fetal[Title/Abstract]	285 106
3	antenatal[Title/Abstract]	48 479
2	prenatal[Title/Abstract]	122 475
1	"Prenatal Diagnosis"[Mesh]	83 168

Tabela 29. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 22.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp prenatal diagnosis/	131187
2	exp prenatal screening/	10320
3	1 or 2	136915
4	prenatal.ab,kf,ti.	158277
5	antenatal.ab,kf,ti.	67852
6	fetal.ab,kf,ti.	369063
7	4 or 5 or 6	524487
8	"diagnos*".ab,kf,ti.	4761743
9	"screening*".ab,kf,ti.	1041194
10	8 or 9	5497872
11	7 and 10	140194
12	1 or 2 or 11	214723
13	exp alpha fetoprotein/	46116
14	"alpha fetoprotein*".ab,kf,ti.	27021
15	AFP.ab,kf,ti.	29131
16	13 or 14 or 15	62336
17	exp estriol/	8441
18	estriol.ab,kf,ti.	4990
19	oestriol.ab,kf,ti.	992
20	e3.ab,kf,ti.	39127
21	fe3.ab,kf,ti.	6622
22	ue3.ab,kf,ti.	417
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	54715
24	triple.ab,kf,ti.	163131
25	quad.ab,kf,ti.	3290
26	quadruple.ab,kf,ti.	11414
27	24 or 25 or 26	173649
28	"test*".ab,kf,ti.	5657084
29	27 and 28	34349

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
30	16 or 23 or 29	149701
31	12 and 30	6084
32	exp "systematic review"/	482949
33	"review*".ab,kf,ti.	3805944
34	exp randomized controlled trial/	841809
35	"randomized controlled trial*".ab,kf,ti.	287615
36	RCT.ab,kf,ti.	62784
37	"clinical trial*".ab,kf,ti.	780968
38	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	5161694
39	31 and 38	754
40	limit 39 to conference abstract	118
41	39 not 40	636

Tabela 30. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 22.08.2024)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees	1258
2	(prenatal):ti,ab,kw	9135
3	(antenatal):ti,ab,kw	6123
4	(fetal):ti,ab,kw	15419
5	#2 or #3 or #4	25339
6	(diagnos*):ti,ab,kw	334883
7	(screening*):ti,ab,kw	80518
8	#6 or #7	385612
9	#5 and #8	5611
10	#1 or #9	5963
11	MeSH descriptor: [alpha-Fetoproteins] explode all trees	182
12	(alpha-fetoprotein*):ti,ab,kw	708
13	(AFP):ti,ab,kw	862
14	#11 or #12 or #13	1192
15	MeSH descriptor: [Estriol] explode all trees	286
16	(estriol):ti,ab,kw	502
17	(oestriol):ti,ab,kw	502
18	(e3):ti,ab,kw	440
19	(ue3):ti,ab,kw	6
20	(fe3):ti,ab,kw	38
21	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	946
22	(triple):ti,ab,kw	15624
23	(quad):ti,ab,kw	259
24	(quadruple):ti,ab,kw	1780
25	#22 or #23 or #24	17007
26	(test*):ti,ab,kw	512675
27	#25 and #26	5791
28	#14 or #21 or #27	7905
29	#9 and #28	64
30	MeSH descriptor: [Systematic Review] explode all trees	1

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
31	(review*):ti,ab,kw	100023
32	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	37
33	(rct):ti,ab,kw	41864
34	(randomized controlled trial*):ti,ab,kw	806344
35	(clinical trial*):ti,ab,kw	842230
36	(meta analysis):ti,ab,kw	23412
37	(metaanalysis):ti,ab,kw	13966
38	(meta-analysis):ti,ab,kw	22541
39	#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38	1061851
40	#29 and #39	41

Załącznik 2. Diagram selekcji badań

