

**Rekomendacja nr 166/2025****z dnia 5 listopada 2025 r.****Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania oznaczenia stężenia  
chromograniny A w surowicy krwi jako świadczenia gwarantowanego  
z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** zakwalifikowania oznaczenia stężenia chromograniny A w surowicy krwi jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności kwalifikacji oznaczenia stężenia chromograniny A [CgA] w surowicy krwi jako nowego świadczenia diagnostycznego, dostępnego w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej, nieujętego dotychczas w żadnym z katalogów świadczeń gwarantowanych. Badanie to miałyby służyć diagnostyce, monitorowaniu oraz ocenie progresji nowotworów neuroendokrynnych. Chromogranina A jest białkiem syntetyzowanym i magazynowanym w komórkach neuroendokrynnych, fragmenty są wydzielane wraz z hormonami i peptydami. W praktyce klinicznej oznaczanie stężenia CgA w surowicy lub osoczu wykonuje się jako badanie biochemiczne wspomagające opiekę nad pacjentami. Wśród zastosowań wskazuje się na diagnostykę i monitorowanie odpowiedzi na leczenie.

W odniesieniu do wartości diagnostycznej wskazuje się na problemy związane z oznaczaniem chromograniny, zarówno technologiczne jak i informacyjne. Po rozpadzie cząsteczki na fragmenty, stwierdza się wysokie zróżnicowanie we właściwościach immunologicznych i biologicznych. W związku z czym brak jest możliwości pełnej standaryzacji pomiaru.

W zakresie wartości informacyjnej aktualne dokumenty wytycznych nie są jednoznaczne pod kątem pozycji chromograniny w praktyce klinicznej. Wskazywane jest wykonywanie paneli diagnostycznych, których oceniana technologia nie jest obligatoryjnym elementem. Ponadto, chromogranina nie jest składową algorytmów diagnostycznych lub oceny odpowiedzi na leczenie, która determinowałaby diagnozę lub sposób postępowania. Analiza Charakterystyk Produktów Leczniczych finansowanych w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych (hormony, radiofarmaceutyk, chemioterapeutyki, leki biologiczne) również nie wykazała konieczności oznaczania chromograniny A. Do tego wskaźnika odniesiono się wyłącznie w przypadku charakterystyki produktu zawierającego ewerolimus. Wskazano, że u pacjentów z hormonalnie nieczynnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego lub płuc i dobrymi wyjściowymi czynnikami prognostycznymi, np. prawidłowymi wartościami CgA, należy dokonać indywidualnej oceny korzyści przed rozpoczęciem leczenia.

W odniesieniu do dowodów naukowych wzięto pod uwagę wyniki 11 przeglądów systematycznych. Wykazano istotne statystycznie korelacje dla wyjściowego poziomu CgA z parametrami progresji choroby i przeżycia pacjentów. Niemniej, niemal wszystkie przeglądy charakteryzowała krytycznie niska wiarygodność. W metaanalizach uwzględniono w większości przypadków wyniki badań obserwacyjnych, o znacząco różnych liczebnościach pacjentów i charakterystyce klinicznej. Wnioski autorów wskazują na konieczność standaryzacji testów oznaczania stężeń CgA i wartości referencyjnych, czego w dalszym ciągu nie dokonano. Ponadto, podkreślono fakt, że CgA nie może być jedynym wskaźnikiem diagnostycznym lub prognostycznym.

Oszacowanie skutków finansowych dla płatnika przedstawione przez zgłaszającego w karcie świadczenia opieki zdrowotnej wskazuje na zwiększenie wydatków rzędu 1-1,5 mln zł rocznie. Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej przez Agencję wskazują, że kwalifikacja świadczenia może wiązać się ze zwiększeniem wydatków w zakresie 0,2-1,7 mln zł w horyzoncie rocznym. Należy jednak mieć na uwadze, że wycena ocenianego świadczenia wskazuje na możliwość rozliczania w istniejących produktach rozliczeniowych, właściwych dla diagnostyki i monitorowania pacjentów. W sytuacji pozytywnej decyzji o finansowaniu, z jednoczesnym brakiem wyodrębniania produktu jednostkowego skutek finansowy może być neutralny.

Analiza rozwiązań organizacyjnych w 9 wybranych krajach wykazała, że oznaczenie CgA jest finansowane ze środków publicznych w pięciu krajach (Czechy, Włochy, Francja, Niemcy, Wielka Brytania). Szczegółowe zapisy zostały odnalezione dla systemu brytyjskiego. Oznaczenie CgA w surowicy wymieniono jako test pierwszego rzutu do diagnozowania rakowiaków, w połączeniu lub jako alternatywa do oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu. Test wykonywany na zlecenie lekarza specjalisty do realizacji w wyspecjalizowanym laboratorium.

Prezes Agencji, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, mając na uwadze wszystkie powyższe aspekty, uznaje kwalifikację oznaczenia stężenia CgA w surowicy krwi jako świadczenia gwarantowanego za nie zasadną. Wzięto również pod uwagę wcześniejszą opinię wydaną w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń”, w której Prezes Agencji na podstawie wytycznych i rekomendacji klinicznych potwierdził zasadność oznaczania chromograniny A we wskazaniach klinicznych z obszaru chorób układu dokrewnego. Jednakże głównymi przesłankami rozstrzygnięcia w niniejszej rekomendacji jest brak standaryzacji metody oznaczania CgA oraz niska wartość informacyjna w kontekście diagnostyki czy monitorowania. Wzięto pod uwagę wyniki dostępnych badań pokazujące istotne statystycznie korelacje pomiędzy poziomem CgA a wynikami leczenia, jednak uznaje się za niewystarczające do zalecenia powszechnego wykorzystania tej technologii w ramach świadczeń gwarantowanych. Niemniej, Prezes Agencji wskazuje na możliwość uwzględnienia tej technologii w późniejszym czasie, przy wypracowaniu pakietów diagnostycznych oraz wzmocnieniu bazy dowodowej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia pod nazwą „Oznaczenie stężenia chromograniny A” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki, na podstawie art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.). W zleceniu zwrócono się również z prośbą o opracowanie wyceny dla tego świadczenia.

Zlecenie jest powiązane z rezultatem prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń” oraz opinią Prezesa Agencji o sygnaturze WS.422.10.2025.ES z 20 czerwca 2025 r. Należy jednak podkreślić, że uprzednio wydana opinia dotyczyła zaopiniowania wykazu propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zgłoszonych przez ekspertów. Wówczas potwierdzono zasadność podjęcia dalszych prac analitycznych w zakresie kwalifikacji świadczeń, dla których odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zawierające zalecenia i rekomendacje (opatrzone siłą rekomendacji i poziomem jakości dowodów), potwierdzające zasadność ich stosowania.

### **Problem zdrowotny**

Przedmiot oceny dotyczy oznaczania stężenia CgA, która jest białkiem obecnym w komórkach neuroendokrynnych i endokrynnych, czyli takich, w których produkowane są hormony. Białko to znajduje się zarówno w prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo komórkach, u osób zdrowych stężenie tego białka jest niskie. Za wytwarzanie CgA w organizmie człowieka odpowiadają głównie komórki chromochłonne w rdzeniu nadnerczy i komórki beta trzustki.

Nowotwory neuroendokrynnie stanowią heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z gruczołów dokrewnych (nadnercza, przysadka mózgowa, przytarczycy), komórek dokrewnych

w obrębie tkanek gruczołowych (trzustka, tarczyca) lub rozproszonych komórek dokrewnych układu pokarmowego i oddechowego. Główną lokalizacją jest układ pokarmowy (70%). Poza tym układem rozpoznaje się rzadkie nowotwory neuroendokrynne wywodzące się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy. Innym rzadkim typem nowotworu jest rakowiak. Jest to nowotwór neuroendokrynnny, tzn. wydziela do krwi substancje biologiczne czynne (np. serotoninę, histaminę, tachykininę i bradykininę), które powodują różne objawy.

Identyfikacja pacjentów z populacji docelowej w danych NFZ jest utrudniona ze względu na fakt, że guzy neuroendokrynne nie mają specyficznego zakresu kodów wg klasyfikacji ICD-10. Niemniej, nazwy produktów jednostkowych zawierają specyficzne odniesienie do pacjentów z guzami neuroendokrynnymi np. jednorodna grupa pacjentów K57 Guzy neuroendokrynne. Dla danych z okresu lat 2009-2025 wskazuje się na wyraźny trend wzrostowy dla liczby pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. W 2009 roku odnotowano nieco ponad 11 tys. pacjentów, w 2019 roku liczba ta wzrosła do 19 tys. W 2020 roku, ze względu na trwającą pandemię SARS-CoV-2 oraz ograniczenia dostępu do świadczeń populacja sprawozdawanych pacjentów zmniejszyła się znacząco (13 tys. pacjentów). W ostatnim w pełni sprawozdanym 2024 roku odnotowano 25 tys. pacjentów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Ze względu na fakt, że chromogranina A nie jest specyficznym markerem, diagnostyka pacjentów z podejrzeniem guza neuroendokrynnego wymaga przeprowadzenia paneli diagnostycznych. Problem decyzyjny dotyczy oceny zasadności dodania ocenianej technologii do innych wskaźników.

Zakres badań diagnostycznych związanych z guzami neuroendokrynnymi, które są aktualnie w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej obejmuje m.in.:

- dehydrogenaza mleczanowa [LDH],
- gastryna,
- glukagon,
- hormon adrenokortykotropowy [ACTH],
- hormony związane z procesem wzrostu [insulinopodobny czynnik wzrostu typu pierwszego IGF-1, hormon wzrostu GH i hormon uwalniający hormon wzrostu GHRH].
- insulina,
- kalcytonina,
- katecholaminy,
- kortyzol,
- kwas 5-hydroksyindolooctowy [5-HIAA],
- parathormon
- polipeptyd C,
- prolaktyna,
- przeciwciała przeciw komórkom okładzinowym żołądka,
- serotonina,
- swoista enolaza neuronowa [NSE].

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z kartą świadczenia opieki zdrowotnej [KŚOZ] wnioskowane jest utworzenie nowego, świadczenia z zakresu diagnostyki laboratoryjnej wykonywane w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych – oznaczenie poziomu chromograniny A w surowicy. W opisie wskazano, że oznaczenia mają być wykonywane metodą immunoenzymatyczną (ELISA/ECLIA). Celem oznaczenia ma być diagnostyka, monitorowanie i ocena progresji nowotworów neuroendokrynnych.

Populację docelową stanowią pacjenci z guzami neuroendokrynnymi (NET), pheochromocytoma (ICD-10: C74.1), rakowiakami i innymi guzami wydzielającymi chromograninę A. W warunkach wskazano również na konieczność odstawienia u pacjentów leków z grupy inhibitorów pompy protonowej na co najmniej 2 tygodnie przed badaniem.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Ze względu na specyfikę problemu decyzyjnego przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący monitorowania poziomu chromograniny A w surowicy krwi w diagnozowaniu oraz ocenie wartości prognostycznej. Wzięto pod uwagę wyniki 11 odnalezionych przeglądów systematycznych. Wszystkie przeglądy dotyczyły analizy dowodów z niższych poziomów wiarygodności (badania pierwotne prospektywne lub retrospektywne, opisy przypadków).

#### **Guzy neuroendokrynne**

Zidentyfikowano 4 przeglądy (Yang 2015; Rossi 2018, Malczewska 2019, Naber 2022), wyniki nie były jednoznaczne. Część autorów sugeruje przydatność oznaczania chromograniny jako wiarygodnego testu diagnostycznego, jednak ze względu na wyższą czułość niż swoistość raczej do potwierdzania diagnozy. Autorzy wskazywali również, że oznaczenie nie jest wystarczające do podejmowania decyzji terapeutycznych. W jednej z publikacji zwrócono uwagę, oznaczenia chromograniny A nie spełniają minimalnych kryteriów dla wskaźnika diagnostycznego opracowanych przez amerykański NIH. Najnowszy przegląd (Naber 2022) wskazuje na brak przydatności oznaczania chromograniny A w diagnostyce nowotworów neuroendokrynnych trzustki u chorych z zespołem Von Hippel-Lindau'a.

#### **Rak rdzeniasty tarczycy**

W jednym z odnalezionych przeglądów (Abaalkhail 2024) odniesiono się do przydatności markerów biochemicznych w diagnostyce i monitorowaniu kalcytoninowo ujemnego raka rdzeniastego tarczycy. Chromogranina A nie jest przydatnym markerem w diagnostyce tej jednostki chorobowej. U żadnego z opisanych w literaturze pacjentów nie stwierdzono podwyższonego poziomu. Stwierdzono natomiast, że marker ten może być przydatny przy monitorowaniu nawrotu choroby.

#### **Rak prostaty z komponentą neuroendokrynną**

Łącznie zidentyfikowano 6 przeglądów odnoszących się do raka prostaty (Liu 2018, Hong 2018, Guo 2019, Ploussard 2022, Kannan 2022, Tang 2025). Wyniki przeglądów spójnie wskazują, że wyjściowo podwyższony poziom chromograniny A istotnie statystycznie negatywnie koreluje z twardymi punktami końcowymi związanymi z przeżyciem pacjentów. Nie stwierdzono istotnych zależności dla wyników oznaczeń wykonywanych po zakończonym leczeniu. Podkreślono również fakt braku standaryzacji metod oznaczania ograniczającą możliwości interpretacji wyników. Analiza jednego z przeglądów wykazała, że u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi chemioterapia może być bardziej efektywna niż leczenie hormonalne.

#### ***Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor (ewerolimus)***

W odniesieniu do zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc przytoczono wyniki badania RADIANT-4. Było to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor stosowanego jednocześnie z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo z BSC. Populację stanowili chorzy na zaawansowane, wysoko zróżnicowane (stopnia 1 lub stopnia 2), hormonalnie nieczynne nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc, bez wcześniejszego, ani obecnego występowania objawów związanych z zespołem rakowiaka. W badaniu przeprowadzono analizy wspomagające dla głównego punktu końcowego jakim było przeżycie bez progresji choroby ocenianej przez niezależny zespół radiologów. Jednym z czynników były początkowe wartości chromograniny A przekraczające podwójną wartość górnej granicy normy. Rozkład pacjentów był równomierny, u 139 stwierdzono co najmniej dwukrotne przekroczenie tej granicy, u 138 kolejnych wartości były poniżej dwukrotności górnej granicy normy. Wyniki w obu grupach były istotnie statystycznie na korzyść interwencji, niemniej w grupie z niższymi wartościami chromograniny wartość przedziału ufności była graniczna.

W części charakterystyki dotyczącej specjalnych ostrzeżeń podmiot odpowiedzialny zawarł informację wskazując, że u pacjentów z prawidłowymi wartościami chromograniny A ocenę korzyści do ryzyka należy przeprowadzać indywidualnie.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny celem wyszukania analiz ekonomicznych dla zbliżonego problemu decyzyjnego. Nie odnaleziono żadnych analiz spełniających kryteria włączenia.

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

Nie dotyczy.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto, że szacowana liczba świadczeń w scenariuszu „istniejącym” jest zerowa.

Oszacowano liczbę świadczeń udzielonych kwalifikowaną technologią w scenariuszu nowym na 2000 w wariantcie minimalnym zakładającym wykonanie wyłącznie jednego oznaczenia w ciągu roku u jednego pacjenta oraz 15000 w przypadku przyjęcia maksymalnej populacji i 5 oznaczeń w wariantcie maksymalnym. Założenia dotyczące kosztu świadczenia zostały skonstruowane w oparciu o dane przekazane przez świadczeniodawców.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że kwalifikacja oznaczenia chromograniny A jako świadczenia opieki zdrowotnej może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika, w horyzoncie rocznym o MIN: 225 tys. zł; MAX: 1,7 mln zł.

#### *Ograniczenia oceny wpływu na budżet*

Parametrem charakteryzującym się największym zakresem niepewności jest liczebność populacji docelowej oraz rzeczywista liczba badań w ciągu roku.

#### *Szacunki przedstawione w KŚOZ*

W scenariuszu opartym na danych zawartych w KŚOZ uwzględniono następujące założenia: populacja docelowa wynosi od 2 000 do 3 000 osób rocznie, częstotliwość wykonywania badania mieści się w przedziale od 2 do 4 razy w roku, a koszt jednostkowy świadczenia waha się od 100 do 150 zł. Roczne wydatki płatnika z tytułu oznaczeń chromograniny A oszacowano na poziomie 1-1,5 mln zł.

#### *Opinia NFZ*

W opinii nie przedstawiono szacunków finansowych, podkreślono niepewność związaną z liczebnością populacji docelowej. W opinii przedstawiono również uwagę dotyczącą opracowania pakietu onkologicznego mającego na celu kompleksową diagnostykę nowotworów neuroendokrynnych.

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

Nie dotyczy.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

W opiniach eksperci wskazują, że oznaczanie stężenia chromograniny A w surowicy krwi jest badaniem, które powinno być finansowane. Wskazano na przydatność w diagnostyce wstępnej, choć zwrócono uwagę na ograniczenia tej metody, uniemożliwiające jej wyłączne zastosowanie. Dodatkowo stosowane przez pacjentów leki oraz inne choroby współistniejące mogą w istotny sposób zaburzać wyniki badania. Podkreślono również problem z brakiem standaryzacji prowadzenia oznaczeń – wykorzystywane jest wiele metod, porównanie wyników uzyskanych różnymi metodami u tego samego pacjenta jest nie wskazane. Jeden z ekspertów wskazuje na ryzyko związane z wynikami fałszywie dodatnimi oraz ograniczoną skuteczność diagnostyczną.

### Uwagi do opisu świadczenia

Należy mieć na uwadze, że w klasyfikacji ICD-9, w sekcjach AA Badania laboratoryjne i inne oraz 00 Procedury i zabiegi, niesklasyfikowane gdzie indziej nie ma ujętej procedury, która byłaby właściwa do oznaczania chromograniny. Należy wskazać, że prowadzenie oznaczeń metodą ELISA jest już wykorzystywane w niektórych procedurach, np. N89 Przeciwciała przeciw kardiolipinie. W odniesieniu do proponowanej kodyfikacji procedury sugerowane byłoby dodanie pozycji o nazwie „Chromogranina A” w podrozdziale „Chemia kliniczna”.

Zakres wskazań nie powinien obejmować możliwej diagnozy (rozpoznanie E34.0 zespół rakowiaka), a raczej stany kliniczne wskazujące na objawy wymagające różnicowania. Jeden z ankietowanych ekspertów sugeruje jako wskazanie przewlekłą biegunkę na końcowym etapie diagnostycznym.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Analiza 46 odnalezionych dokumentów wskazuje, że CgA jest najczęściej stosowanym, choć nieswoistym markerem biochemicznym w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów neuroendokrynnych. Oznaczanie chromograniny A nie jest rekomendowane jako samodzielne badanie diagnostyczne ani przesiewowe, ze względu na ograniczoną swoistość – stężenie może być fałszywie podwyższone m.in. przy stosowaniu inhibitorów pompy protonowej, niewydolności nerek, chorobach wątroby i zapaleniu błony śluzowej żołądka. W niektórych lokalizacjach, np. nieczynnych hormonalnie guzach trzustki (NF-Pan-NET) oraz nowotworach neuroendokrynnych płuca (L-NET), oznaczanie stężenia chromograniny ma ograniczoną wartość kliniczną i nie jest zalecane do rutynowego stosowania. Ponadto, wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę na brak standaryzacji, co powoduje duże różnice w wynikach między laboratoriami – dlatego też zaleca się wykonywanie oznaczeń u danego pacjenta tą samą metodą i w tym samym laboratorium.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 września 2025 r. (znak: DLG.741.76.2025.MK) w sprawie oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Oznaczenie stężenia chromograniny A”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem wyceny dla świadczenia, art. 31c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 158/2025 z dnia 3 listopada 2025 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Oznaczenie stężenia chromograniny A” jako świadczenia gwarantowanego
2. Raport nr DOTI.420.1.2025 „Oznaczenie stężenia chromograniny A; Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej”: data ukończenia: 29 października 2025 r.