Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

DMiOSZ.420.3.2025

Data ukończenia: 18.03.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***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.*

Wykaz skrótów

aCGH	porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. *array comparative genomic hybridization*)
ACGS	ang. *Association for Clinical Genomic Science*
ACM	Arytmogenna kardiomiopatia (ang. *arrhythmogenic cardiomyopathy*)
ACMG	ang. *American College of Medical Genetics and Genomics*
ACSQHC	ang. *Australian Commission on Safety and Quality in Health Care*
AD	choroby autosomalne dominujące (ang. *autosomal dominant*)
AEDP	ang. *Spanish Association of Prenatal Diagnosis*, hiszp. *Asociación Española de Diagnóstico Prenatal*
AETSA	Andaluzyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (hiszp. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*)
AGDHDA	ang. *Australian Government Department of Health, Disability and Ageing*
aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*)
AIHTA	Austriacka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. *Austrian Institute for Health Technology Assessment*)
ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*)
AMED	ang. *Japan Agency for Medical Research and Development*
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myelogenous leukemia*)
AMP	Stowarzyszenie ds. Patologii Molekularnej (ang. *Association for Molecular Pathology*)
ANCA	przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies)*
AOGER	port. *Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina*
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	ang. *Alberta Precision Laboratories*
AR	choroby autosomalne recesywne (ang. *autosomal recessive*)
AS	zespół Alporta (ang. *Alport syndrome*)
AUD	dolar australijski (ang. *Australian Dollar*)
BAG	Federalny Urząd Zdrowia w Szwajcarii (niem. *Bundesamt für Gesundheit*)
BM	Ministerstwo Spraw Wewnętrznych na Węgrzech (hu. *Belügyminisztérium*)
BoBs	technika kariotypowania molekularnego (ang. *BACs-on-Beads*)
BOND	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Kości (ang. *European Reference Network on Rare Bone Disorders*)
BSC	jedna z firm ubezpieczeniowych w USA (ang. *Blue Shield of California)*
BSH	ang. *British Society for Haematology*
BVDH	niem. *Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.*
BVDH	Niemieckie Stowarzyszenie/Związek Genetyków (niem. *Berufsverband Deutscher Humangenetiker*)
CADASIL	autosomalna dominująca arteriopatia mózgowa z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (ang. *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*)
CAKUT	wady rozwojowe nerek i dróg moczowych (ang. *congenital anomalies of kidney and urinary tract*)
CAL (plamy)	jasnobrązowe plamy na skórze (fr. *café-au-lait*)
CBS	syntaza β-cystationinowa (ang. *cystathionine β-synthase*)
CCA	analiza konsekwencji kosztów (ang. *cost consequences analysis*)
CCD	Miopatia/choroba typu central core (ang. *central core disease*)

CCMG	ang. *Canadian College of Medical Geneticists*
CCUS	klonalne cytopenie o nieokreślonym znaczeniu (ang. *clonal cytopenias of undetermined significance*)
CDC	ang. *Centers for Disease Control and Prevention*
CE IVD	oznaczenie zgodności europejskiej (CE) dla wyrobów do diagnostyki in vitro (fr. *Conformité Européenne*, ang. *In Vitro Diagnostic*)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*)
CES	sekwencjonowanie eksomu klnicznego (ang. *clinical exome sequencing*)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CF	mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*)
CGEN	Katalog Genetyczny i Genomiczny Hiszpańskiego Narodowego Systemu Zdrowia (hiszp. *Catálogo Genético y Genómico del Sistema Nacional de Salud*)
CGP	badanie kompleksowego profilowania genomowego (ang. *Comprehensive Genomic Profiling*)
CLIA	ang. *Clinical Laboratory Improvement Amendments*
ClinGen	zasób dotyczący klinicznego znaczenia genów i wariantów genetycznych (ang. *Clinical Genome Resource*)
ClinVar	baza interpretacji wariantów genetycznych (ang. *Clinical Variation database*)
CM	kardiomiopatia (ang. *cardiomiopathy*)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*)
CMA	analizy mikromacierzy chromosomowych (ang. *chromosomal microarray analysis*)
CMD	wrodzona dystrofia mięśniowa (ang. *congenital muscular dystrophy*)
CMDIR	Międzynarodowy Rejestr Wrodzonych Chorób Mięśni (ang. *Congenital Muscle Disease International Registry*)
CMS	ang. *Centers for Medicare & Medicaid Services*
CNS	wrodzony zespół nerczycowy (ang. *congenital nephrotic syndrome*)
CNV	zmienność/warianty liczby kopii DNA (ang. *copy number variation*);
CRANIO	Europejska Sieć Referencyjna ds. Anomalii Twarzoczaszki i Zaburzeń Laryngologicznych (ang. *European Reference Network on Rare Craniofacial Anomalies and ENT (Ear, Nose, and Throat) Disorders*)
CRCP	rak jelita grubego i zespoły polipowatości (ang. *colorectal cancer and polyposis*)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*)
CUR	wskaźnik/współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Ratio*)
dbSNP	baza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *database of single nucleotide polymorphisms*)
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang *dilated dardiomyopathy*),
ddPCR	cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *digital droplet polymerase chain reaction*)
DECIPHER	baza danych łącząca warianty genetyczne z fenotypami pacjentów, wspierająca diagnozę rzadkich chorób (ang. *DatabasE of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*)
DFNsP BB	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy z Poliklinką w Bańskiej Bystrzycy (sł. *Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica*)
DGP	niem. *Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.*
DHPLC	denaturująca wysokosprawna chromatografia cieczy (ang. *denaturing high-performance liquid chromatography*)
DMiOSZ	Dział Metodyki i Oceny Świadczeń Opieki Zdrowotnej Wydziału Świadczęń Opieki Zdrowotnej AOTMiT
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *Deoxyribonucleic Acid*)
dPCR	cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *digital Polymerase Chain Reaction*)
Dz. U.	Dziennik Ustaw
EB	Niemiecki system rozliczeń medycznych (niem. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab*)
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. *Evidence-Based Medicine*)

EC	Komisja Europejska (ang. *European Commission)*
EDTA	kwas etylenodiaminotetraoctowy (ang. *ethylenediaminetetraacetic acid*)
EHA	Europejskie Stowarzyszenie Hematologów (ang. *European Hematology Association)*
E-HOD	Europejska Sieć i Rejestr Homocystynurii i Defektów Metylacji (ang. *European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects*)
E-IMD	Europejski Rejestr i Sieć Chorób Metabolicznych o Charakterze Zatruciowym (ang. *European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases*)
EJP RD	Europejski Wspólny Program Chorób Rzadkich (ang. *European Joint Programme on Rare Diseases*)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMQN	Europejska Agencja Kontroli Jakości Badań Genetycznych (ang. *European Molecular Genetics Quality Network*)
Endo-ERN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Zaburzeń Endokrynologicznych (ang. *European Reference Network on Rare Endocrine Conditions*)
EpiCARE	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Złożonych Padaczek (ang. *European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies)*
ERDRI	Europejska Infrastruktura Rejestrów Chorób Rzadkich (ang. *European Rare Disease Registry Infrastructure*)
ERKNet	Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Nerek (ang. *European Rare Kidney Diseases Network*)
ERN	Europejskie Sieci Referencyjne (ang *European Reference Network*)
ERN eUROGEN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Układu Moczowo-Płciowego (ang. *European Reference Network on Rare and Complex Urogenital Diseases and Conditions*)
ERN GENTURIS	Europejska Sieć Referencyjna ds. Genetycznych Zespołów Predyspozycji do Nowotworów (ang. *European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes*)
ERN-EYE	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Oczu (ang. *European Reference Network on Rare Eye Diseases*)
ERNICA	Europejska Sieć Referencyjna ds. Dziedzicznych i Wrodzonych Anomalii (ang. *European Reference Network on Rare Inherited and Congenital Anomalies*)
ERN-LUNG	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Płuc (ang. *European Reference Network on Rare Respiratory Diseases*)
ERN-RND	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ang. *European Reference Network on Rare Neurological Diseases*);
ERS	Europejskie Towarzystwo ds. chorób układu oddechowego (ang. *European Respiratory Society)*
ES	sekwencjonowanie eksomu (zazwyczaj tylko części genów powiązanych z fenotypem pacjenta podejrzewanego o daną chorobę) (ang. *exome sequencing*)
ESHG	Europejskie Towarzystwo ds. Genetyki Człowieka (ang. *European Society of Human Genetics)*
ESID	Europejskie Towarzystwo da. Niedoborów Odporności (ang. *European Society for Immunodeficiencies)*
ESID	Europejski Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności (ang. *European Society for Immunodeficiencies Registry*)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology)*
EURACAN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Nowotworów Dorosłych (guzy lite) (ang. *European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors))*
EURenOmics	Europejskie Konsorcjum Badań Chorób Nerek (ang. *European Consortium for High-Throughput Research in Rare Kidney Diseases*)
EURO-NMD	Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Nerwowo-Mięśniowych (ang. *European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases*)
FDA	*Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków* (ang. Food and Drug Administration)
FILNEMUS	Francuska Narodowa Sieć ds. Rzadkich Chorób Nerwowo-Mięśniowych (ang. *French National Network for Rare Neuromuscular Diseases*)
FISH	hybrydyzacja fluorescencyjna (ang. *fluorescence in situ hybridization*)
GAD	geny związane z daną chorobą Mendla (ang. *genes associated with a given Mendelian disease*)
GBC	rak pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder cancer*)
GE	brytyjska państwowa organizacja zajmująca się genomiką (ang. *Genomics England*)
GenCC	Koalicja ds. Kuracji Genetycznej (ang. *Genetics Curation Coalition*)
GENOMIT	Globalny Rejestr Chorób Mitochondrialnych (ang. *Global Mitochondrial Registry*)

GenQA	Agencja Oceny i Zapewnienia jakości w badanich Genomu (ang. *Genomic Quality Assessment*)
GenTIGS	baza genów i wariantów patogennych (ang. *Stands for Genomics for Understanding Rare Diseases: Tata Institute for Genetics and Society*)
GER	Portugalska grupa badawcza ds. chorób siatkówki (port. *Grupo de Estudos da Retina)*
GFH	Niemieckie Towarzystwo ds. Genetyki Człowieka (niem. *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.*)
GIN	Międzynarodowa Baza/Sieć Wytycznych (ang. *Guidelines International Network*)
GIST	nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour*)
GMS	ang. *Genomic Medicine Sweden*
gnomAD	baza agregacji danych genomowych (ang. *Genome Aggregation Database*)
GOP	pozycja taryfowa/kod procedury medycznej w niemieckim systemie zdrowotnym (niem. *Gebührenordnungsposition*)
GSHG	Niemieckie Towarzystwo Genetyki Człowieka (ang. *German Society of Human Genetics*)
GTR	Rejestr Testów Genetycznych (ang. *Genetic Testing Registry*)
GUARD-HEART	Europejska Sieć ds. Chorób Serca (ang. *Gateway to Uncommon and Rare Diseases of the Heart*)
GUS	geny o niepełnej penetracji oraz niektóre geny o niepewnym znaczeniu (ang. *genes of uncertain significance*)
GWAS	badania asocjacyjne całego genomu (ang. *genome-wide association studies*)
HAS	fr. *Haute Autorité de Santé*
HCM	kardiomiopatia przerostowa (ang. *hypertrophic cardiomyopathy*)
Hdir	Norweska Dyrekcja Zdrowia (nor. *Helsedirektoratet*)
HGMD	Baza Mutacji Genów Człowieka (ang. *Human Gene Mutation Database*)
HOD	Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej w Norwegii (nor. *Helse- og omsorgsdepartementet*)
HPO	ontologia fenotypu ludzkiego (ang. *Human Phenotype Ontology*)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IAMRARE	platforma rejestrów chorób rzadkich (ang. *IAMRARE Registry*)
IBMFS	dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (ang. *inherited bone marrow failure syndromes*)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, Wersja 10 (ang. *International Classification of Diseases, 10th Revision*)
ICER	inkrementalny wskaźnik kosztów efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)
ICTRP	Międzynarodowa Platforma Rejestrów Badań Klinicznych (ang. *International Clinical Trials Registry Platform)*
ICUR	inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
IEI	wrodzone błędy odporności (ang. *inborn errors of immunity*)
IgA	immunoglobulina A (ang. *Immunoglobulin A*)
IgG	immunoglobulina G (ang. *immunoglobulin G*)
IgM	Immunoglobulina M (ang. *immunoglobulin M*)
ILAE	Międzynarodowe Zrzeszenie (Liga) Przeciwpadaczkowe (ang. *International League Against Epilepsy*)
INESSS	publiczna instytucja rządowa prowincji Quebec, zajmująca się oceną technologii medycznych, leków oraz praktyk klinicznych (fr. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*)
INGESA	Narodowy Instytut Zarządzania Opieką Zdrowotną w Hiszpanii (hiszp. *Instituto Nacional de Gestión Sanitaria*)
INSERM	Francuski Instytut Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*)
IPD	wrodzone zaburzenia płytek (ang. *inherited platelet disorders*)
IPIN	Włoska Sieć ds. Pierwotnych Niedoborów Odporności. (ang. *Italian Primary Immunodeficiency Network*)
IRD	dziedziczne choroby siatkówki (ang. *inherited retinal diseases*)
IRDiRC	Międzynarodowe Konsorcjum Badań nad Chorobami Rzadkimi (ang. *International Rare Diseases Research Consortium*)
IRD-PT	portugalski rejestr dziedzicznych chorób siatkówki (ang. *Inherited Retinal Diseases Portugal*)

ISO	Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ang. *International Organization for Standardization*)
ISSAID	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Układowych Chorób Autoimmunologiznych (ang. *International Society for Systemic Autoinflammatory Diseases*)
ITHACA	Sieć ds. Wad Wrodzonych i Rzadkiej Niepełnosprawności Intelektualnej (ang. *European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability*)
KBV	Federalne Stowarzyszenie Lekarzy Ubezpieczeniowych w Niemczech (niem. *Kassenärztliche Bundesvereinigung*)
KIDL	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
KW	Konsultant Wojewódzki
LOPD	choroba Pompego o późnym początku (ang. *late-onset Pompe disease*)
LS	zespoł Lyncha (ang. *Lynch syndrome*)
LSZ	Leczenie Szpitalne
LVNC	niescalenie mięśnia lewej komory (ang. *left ventricular non-compaction*)
LYG	zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*)
MBS	przesiewowe badania noworodków (ang. *newborn screening*)
MBS	*Medicare Benefits Schedule*
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*)
MdS	Ministerstwo Zdrowia Hiszpanii (hiszp. *Ministerio de Sanidad*)
MedBG	Szwajcarska Ustawa o Zawodach Medycznych (niem. *Medizinalberufegesetz*)
MedGen	baza wiedzy z genetyki medycznej (ang. *Medical Genetics database*)
MetabERN	Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Metabolicznych (ang. *European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders*)
MHLW	Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej w Japonii (ang. *Ministry of Health, Labour and Welfare*)
MLD	Medyczne Laboratorium Diagnostyczne
MLPA	zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)
MN	nefropatia błoniasta (ang. *membranous nephropathy*)
MODY	rzadka monogenowa cukrzyca młodych (ang. *maturity onset diabetes of the young*)
MOH	Ministerstwo Zdrowia Ontario (ang. *Ontario Ministry Health*)
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne (ang. *myeloproliferative neoplasms*)
MPS	Metody Sekwencjonowania Wysokoprzepustowego (ang. *Massive Parallel Sequencing*)
MS MLPA	metylacyjnie specyficzna multipleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji (metoda, która oprócz standardowej oceny delecji/amplifikacji, pozwala na sprawdzenie obecności metylacji w badanym fragmencie genomu) (ang. *Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)
MVZ	centra medyczne w Niemczech (niem. *Medizinisches Versorgungszentrum*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZCR	Ministerstwo Zdrowia Republiki Czeskiej (cz. *Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky*)
NABER	Rejestr ostrej encefalopatii bilirubinowej noworodków (ang. *Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy Registry*)
NAMSE	Narodowy Sojusz Działań na rzecz Osób z Chorobami Rzadkimi (niem. *Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen*)
NBS Connect	rejestr pacjentów z zaburzeń wykrytych z badań przesiewowych noworodków (ang. *Newborn Screening Connect*)
NCBI	Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej w USA (ang. *National Center for Biotechnology Information)*
NCCN	Narodowa Sieć Kompleksowej Opieki Onkologicznej w USA (ang. *National Comprehensive Cancer Network)*

NDD	choroby neurodegeneracyjne (ang. *neurodegenerative diseases*)
NF1	neurofiibromatoza typu 1 (ang. *neurofibromatosis type 1*)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGI	niegenomiczne badania diagnostyczne (ang. *non-genomic investigation*)
NGS	sekwencjonowanie następnej/nowej generacji (ang. next generation sequencing)
NGTD	Krajowy katalog testów genomu (w Wielkiej Brytanii) (ang. *National Genomic Test Directory*)
NHGRI	Narodowy Instytut Badań nad Genomem Człowieka w USA (ang. *National Human Genome Research Institute*)
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. *National Health Services*)
NICE	Narodowy Instytut Doskonałości w Opiece Zdrowotnej i Społecznej w Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych (ang. *National Institutes of Health*)
NIHF	nieimmunologiczne uogólnione obrzęki płodowe (ang. *Non-Immune Hydrops Fetalis*)
NIPT	nieinwazyjne testy prenatalne (ang. *non-invasive prenatal testing*)
NM	miopatia nemalinowa (ang. *nemaline myopathy*)
NMD	choroby nerwowo-mięśniowe (ang. *Neuromuscular Disorders*)
NORD	Narodowa Organizacja ds. Chorób Rzadkich w USA (ang. *National Organization for Rare Disorders*)
NOS	skala Newcastle–Ottawa
NPV	wartość predykcyjna ujemna (ang. *Negative Predictive Value*)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*)
NSGC	Krajowe Towarzystwo Doradców Genetycznych w USA (ang. *National Society of Genetic Counselors*)
NSO	Program Badań Przesiewowych Noworodków w Ontario (ang. *Newborn Screening Ontario*)
NZA	Holenderski Urząd ds. Opieki Zdrowotnej (nl. *Nederlandse Zorgautoriteit*)
OECR	Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich
OEGTP	program testów genetycznych padaczki w Ontario (ang. *Ontario Epilepsy Genetics Testing Program*)
ÖGH	Austriackie Towarzystwo Genetyki Człowieka (niem. *Österreichische Gesellschaft für Humangenetik*)
OGM	optyczne mapowanie genomowe (ang. *Optical Genome Mapping*)
OKP	obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne w Szwajcarii (niem. *Obligatorische Krankenpflegeversicherung*)
OMIM	Internetowa baza danych mendlowskiego dziedziczenia u człowieka/internetowy katalog dziedzicznych chorób człowieka (ang. *Online Mendelian Inheritance in Man*)
OOP/OOC	wykonywane badań poza prowincją lub poza krajem (ang. *Out of Province/Out of Country*)
ORPHA	unikalny numer (kod) przypisany konkretnej chorobie rzadkiej w bazie *Orphanet*
p	istotność statystyczna
P/LP	skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. *diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant*)
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. *pulmonary arterial hypertension*)
PanelApp	baza paneli genowych (ang. *PanelApp database*)
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*)
PHSA	Urząd Prowincji ds. Usług Zdrowotnych w Kanadzie (ang. *Provincial Health Services Authority*)
PICOS	schemat populacja-interwencja-komparator-wyniki-rodzaj/typ badania (ang. *Population*, *Intervention*, *Comparison*, *Outcome*, *Study design*)
PID	pierwotne niedobory odporności (ang. *primary immunodeficiencies*)
PodoNet	internetowy rejestr kliniczno-genetyczny, poświęcony dzieciom i młodzieży z pierwotnym steroidopornym zespołem nerczycowym i wrodzonym zespołem nerczycowym (ang. *PodoNet Registry*)
POLPIDA	Polski Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności Osób Dorosłych

POLVAS	Polski Rejestr Zapaleń Naczyń
PPGL	guz chromochłonny lub przyzwojowy (ang. *pheochromocytomas and paragangliomas*)
PPV	wartość predykcyjna dodatnia (ang. *Positive Predictive Value*)
PRCR	Polski Rejestr Chorób Rzadkich
PRISMA	Preferowane Elementy Raportowania dla Przeglądów Systematycznych i Metaanaliz (ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)
PRWWR	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych
PTGC	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
QALY	długość życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year)*
QF-PCR (qfPCR)	ilościowa, fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *quantitative fluorescence-polymerase chain reaction*)
RADDAR-J	Japoński Rejestr Chorób Rzadkich (ang. *Rare Disease Data Registry of Japan*)
RARE-LIVER	Europejska Sieć ds. Rzadkich Chorób Wątroby (ang. *European Reference Network on Rare Hepatological Diseases*)
RCM	kardiomiopatia restrykcyjna (ang. *restrictive cardiomyopathy*)
RCR	Rada ds. Chorób Rzadkich
RD	choroby rzadkie (ang. *rare disease*)
RD Connect	rejestr/ centralny zasób do badań and chorobami rzadkimi (ang. *Rare Disease Connect*)
ReCONNET	Sieć Chorób Tkanki Łącznej (ang. *Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network*)
RefSeqGene	baza danych standaryzowanych referencyjnych sekwencji DNA dla konkretnego genu (ang. *Reference Sequence Gene*)
REHAP	Hiszpański Rejestr Nadciśnienia Płucnego (ang. *Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar*)
RITA	Sieć ds. Niedoborów Odporności i Chorób Autozapalnych (ang. *Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network*)
RIZIV/INAMI	Krajowy Instytut Ubezpieczeń Chorobowych i Rentowych w Belgii (nl. *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) (fr. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité*)
RM	Rada Ministrów
RNA	kwas rybonukleinowy (ang. *Ribonucleic Acid*)
RoB 2	narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. *risk of bias 2*)
RP	Rada Przejrzystości
SCID	ciężki złożony niedobór odporności (ang. *Severe Combined Immunodeficiency*)
SEGO	Hiszpańskie Towarzystwo Ginekologii i Położnictwa (hiszp. *Sociedad Espanõla de Ginecología y Obstetricia*, ang. *Spanish Society of Gynecology and Obstetrics*)
SGMG	Szwajcarskie Towarzystwo Genetyki Medycznej (niem. *Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik*)
SGS	sekwencjonowanie pojedynczego genu (ang. *single-gene sequencing*)
SHI	ustawowe ubezpieczenie zdrowotne (ang. *statutory health insurance*)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*)
SNS	Narodowy System Zdrowia w Hiszpanii (hiszp. *Sistema Nacional de Salud*)
SNV	wariant pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide variant*)
SOK	Świadczenia Odrębnie Kontraktowane
SOP	standardowe procedury operacyjne (ang. *Standard Operating Procedure*)
SRNS	steroidoporny zespół nerczycowy (ang. *steroid-resistant nephrotic syndrome*)
SST	Duński Urząd Zdrowia (da. *Sundhedsstyrelsen*)
STR	krótkie sekwencje tandemowe (ang. *short tandem repeat*)
SU	Szpital Uniwersytecki

TREAT-NMD	Sieć ds. Chorób Nerwowo-Mięśniowych (ang. *Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders*)
UE	Unia Europejska
UJ CM	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
UH	ang. United Healthcare
UKAS	Instytut Akredytacyjny w Wielkiej Brytanii (ang. *United Kingdom Accreditation Service*)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (ang. *United States of America*)
USD	dolar amerykański (ang. *United States Dollar*)
USG	badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*)
VASCern	Europejska Sieć Chorób Naczyniowych (ang. *European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases*)
VHL	zespół von Hippel-Lindau
VKGL	Holenderskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej w Genetyce Klinicznej (ang. *Dutch Society for Clinical Genetic Laboratory Diagnostics*)
VUS	wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*)
WES	sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole exome sequencing*, WES)
WGS	sekwencjonowanie całego genomu (ang. *whole genome sequencing*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WTP	gotowość do zapłaty (ang. *willingness to pay*)
ZMG	Centra Medycyny Genetycznej w Austrii (niem. *Zentren für medizinische Genetik*)

Spis treści

Wykaz skrótów ... **3**
Spis treści ... **11**
1. Podstawowe informacje o zleceniu ... **13**
2. Streszczenie ... **14**
3. Przedmiot i historia zlecenia ... **27**
4. Analiza problemu decyzyjnego ... **28**
4.1. Problem zdrowotny ... 28
4.2. Wytyczne kliniczne ... 32
4.2.1. Metodyka ... 32
4.2.2. Opis ... 33
4.2.3. Podsumowanie ... 41
4.3. Oceniana technologia medyczna ... 43
4.3.1. Opis ocenianej technologii medycznej ... 43
4.3.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ ... 46
4.4. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce ... 51
4.5. Alternatywne technologie medyczne ... 54
4.6. Wybór populacji docelowej ... 55
4.7. Efekty zdrowotne ... 56
5. Analiza kliniczna ... **57**
5.1. Metodyka ... 57
5.2. Charakterystyka włączonych badań ... 58
5.2.1. Małe panele NGS ... 58
5.2.2. Średnie panele NGS ... 60
5.3. Analiza skuteczności ... 67
5.3.1. Małe panele NGS ... 67
5.3.2. Średnie panele NGS ... 71
5.4. Ograniczenia ... 83
5.5. Badania w toku ... 84
5.6. Podsumowanie ... 85
5.6.1. Małe panele NGS ... 85
5.6.2. Średnie panele NGS ... 87
5.6.3. Badania w toku ... 89
6. Rejestry kliniczne ... **90**
6.1. Rejestry polskie ... 90
6.2. Rejestry zagraniczne ... 91
7. Opinie ekspertów klinicznych ... **93**

7.1. Informacje ogólne ... 93
7.2. Opinie ekspertów ... 93
7.3. Podsumowanie ... 99
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 101
8.1. Metodyka ... 101
8.2. Opis ... 101
8.3. Podsumowanie ... 108
9. Przegląd analiz ekonomicznych ... 110
9.1. Metodyka ... 110
9.2. Wyniki i podsumowanie ... 110
10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego ... 114
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 114
10.2. Opinia Prezesa NFZ ... 126
10.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia ... 127
10.3.1. Metodyka analizy ... 127
10.3.2. Uwarunkowania i założenia analizy ... 127
10.3.3. Liczebność populacji ... 129
10.3.4. Wyniki analizy ... 130
10.3.5. Ograniczenia analizy ... 130
10.3.6. Podsumowanie ... 131
11. Proponowane warunki realizacji świadczeń ... 132
12. Potencjał wykonawczy ... 138
13. Podsumowanie i kluczowe wnioski ... 147
14. Piśmiennictwo ... 151
15. Spis tabel i rysunków ... 166
16. Załączniki ... 170
Załącznik 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych ... 170
Załącznik 2. Diagram selekcji badań pierwotnych ... 173
Załącznik 3. Charakterystyka dowodów naukowych włączonych do analizy ... 174
Załącznik 4. Charakterystyka wybranych rejestrów klinicznych ... 205
Załącznik 5. Opinie ekspertów klinicznych ... 217
Załącznik 6. Opis rekomendacji refundacyjnych ... 242
Załącznik 7. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych ... 258
Załącznik 8. Diagram selekcji badań ekonomicznych ... 260
Załącznik 9. Charakterystyka analiz ekonomicznych ... 261

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2025 r., DLG.781.5.2025.PM

Pełna nazwa zlecenia:

Przygotowanie na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461) rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń:

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi" oraz
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi"

jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem warunków ich realizacji i potencjału wykonawczego oraz przygotowanie wyceny dla przedmiotowych świadczeń na podstawie art. 31n pkt 5 ww. ustawy.

Tryb zlecenia:

☒ **zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, 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

☐ zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji

☐ ratownictwa medycznego

☐ opieki paliatywnej i hospicyjnej

☐ świadczeń wysokospecjalistycznych

☐ programów zdrowotnych

Wnioskodawca:

Minister Zdrowia

2. Streszczenie

Cel opracowania analitycznego

Celem opracowania analitycznego była ocena zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej pn.:

1. *Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi* oraz
2. *Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi*

jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem warunków ich realizacji i potencjału wykonawczego oraz przygotowanie wyceny dla przedmiotowych świadczeń.

Analiza problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Choroby rzadkie to schorzenia występujące u mniej niż 5 na 10 000 osób, zwykle ciężkie, przewlekłe i często uwarunkowane genetycznie. Z powodu ograniczeń ICD-10 w ich identyfikacji kluczowe znaczenie mają kody ORPHA, obejmujące ponad 6 000 jednostek. Choroby te są klinicznie zróżnicowane i ok. 80% ma etiologię genetyczną, 70% manifestuje się w wieku dziecięcym, a około 3% ujawnia się już w okresie noworodkowym.

Etiologia i patogeneza

Większość chorób rzadkich wynika z wariantów genetycznych: od zmian pojedynczych nukleotydów, przez delecje/duplikacje i zaburzenia liczby kopii genów, po mutacje dynamiczne w regionach repetytywnych. Znaczenie mają zarówno warianty germinalne (dziedziczne), jak i mutacje somatyczne (niedziedziczne), a w części przypadków rolę odgrywają czynniki środowiskowe. Zmiany obejmujące wiele genów lub regiony o nieznanej funkcji mogą dawać złożone, nakładające się fenotypy, co dodatkowo utrudnia diagnostykę.

Rozpoznanie

Diagnostyka jest trudna i długotrwała. Wielu pacjentów przechodzi wieloletnią „odyseję diagnostyczną" i prawidłową diagnozę stawia średnio dopiero ósmy specjalista, a wcześniej chorzy otrzymują zwykle 2–3 błędne rozpoznania. Podstawą rozpoznania jest kompleksowa ocena kliniczna (wywiad, analiza wcześniejszej dokumentacji, badanie przedmiotowe, badania obrazowe, a w niektórych przypadkach również rozszerzone badania laboratoryjne i konsultacje specjalistyczne). Szczególne i istotne znaczenie ma laboratoryjna diagnostyka genetyczna. Wśród metod badań genetycznych znajdują się 3 podstawowe kategorie: cytogenetyka klasyczna, molekularna (m.in. FISH, aCGH, MLPA, QF-PCR, OGM) oraz biologia molekularna, w tym sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) realizowane jako panele NGS lub inne formy, co pozwala równocześnie analizować wiele genów i znacząco skraca czas do postawienia diagnozy.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Choroby rzadkie stanowią heterogeniczną grupę schorzeń o dużej różnorodności fenotypowej i genetycznej, 80% z nich ma podłoże genetyczne, często prowadzą do niepełnosprawności, z przebiegiem przewlekłym i mogą skracać długość życia. Około 75% ujawnia się w dzieciństwie, z istotnym odsetkiem zgonów w 1. i 5. roku życia. Część schorzeń manifestuje się jednak dopiero w adolescencji lub dorosłości, co nie wyklucza genetycznego podłoża.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Łącznie choroby rzadkie dotyczą 6–8% populacji (w Polsce szacunkowo 2–3 mln osób), choć poszczególne jednostki występują sporadycznie. Brakuje pełnego, jednolitego rejestru ogólnokrajowego (tworzenie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich trwa), co utrudnia precyzyjne szacunki.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualne postępowanie medyczne w chorobach rzadkich opiera się najpierw na możliwie najdokładniejszej identyfikacji potencjalnej grupy chorób rzadkich lub dominujących objawów, co pozwala zawęzić spektrum diagnostyczne i ukierunkować dalszą ocenę kliniczną w tym zasadność przeprowadzenia diagnostyki genetycznej. Leczenie pozostaje wyzwaniem, ponieważ dla wielu chorób brakuje terapii celowanych, a postępowanie terapeutyczne sprowadza się głównie do terapii objawowej i podtrzymującej, z lekami sierocymi dostępnymi jedynie dla nielicznych jednostek. Ustalenie rozpoznania kończy odyseję diagnostyczną i umożliwia wdrożenie odpowiedniego, często wielodyscyplinarnego planu leczenia, który może obejmować farmakoterapię, dietoterapię, zabiegi chirurgiczne, przeszczepianie szpiku kostnego, terapie enzymatyczne, genowe lub inne specjalistyczne interwencje.

Wytyczne kliniczne

W analizie zidentyfikowano 12 dokumentów dotyczących zastosowania NGS w diagnostyce chorób rzadkich, w tym 9 wytycznych przygotowanych przez 13 towarzystw naukowych lub instytucji: GFH BVDH DGP ÖGH 2025, NHS 2024/2025, ACGS 2024, SEGO AEDP 2024, EuroGentest ESHG 2016/2022, PTGiP PTGC 2022, ACMG 2020, a także schemat postępowania zamieszczony na stronie chorobyrzadkie.gov, konsensus ekspertów Tong 2022 oraz jedno stanowisko NSGC 2023. Dodatkowo odnaleziono liczne wytyczne dotyczące zastosowania NGS w poszczególnych chorobach rzadkich, jednak zrezygnowano z ich omawiania z uwagi na ryzyko wybiórczej selekcji i ogromną liczbę dostępnych publikacji (Orphanet: 277 wytycznych obejmujących 1 122 jednostki chorobowe). Dokumenty odnoszą się do diagnostyki prowadzonej na różnych etapach życia, a żaden z nich nie zawiera informacji o jakości dowodów ani sile rekomendacji. Większość odnalezionych dokumentów nie różnicuje paneli genowych na małe i średnie oraz nie formułuje odrębnych zaleceń i kryteriów kwalifikacji dla poszczególnych rodzajów paneli genowych NGS, tym samym sformułowane zalecenia w większości odnoszą się ogólnie do ich stosowania. Jedynie dokumenty z Wielkiej Brytanii wprost wskazują na zasadność zastosowania testów dużych paneli genów (ACGS 2024) oraz małych lub średnich paneli genowych, jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby (NHS 2024/2025).

Rola technologii NGS w diagnostyce chorób rzadkich

NGS jest uznawane za podstawowe narzędzie diagnostyczne w chorobach rzadkich o podłożu genetycznym, zwłaszcza przy złożonym lub nietypowym fenotypie. Diagnostyka genetyczna powinna być poprzedzona dokładną oceną kliniczną, a interpretacja wyników powinna odbywać się w zespole multidyscyplinarnym z udziałem genetyków klinicznych i specjalistów laboratoryjnych, doradców genetycznych i innych specjalistów. NGS rekomendowane jest zarówno jako badanie pierwszego rzutu, jak i kolejny etap diagnostyki, gdy metody konwencjonalne nie doprowadziły do postawienia diagnozy (NHS 2024/2025, SEGO AEDP 2024, ACMG 2020). Badanie powinno być wykonywane wtedy, gdy wynik może realnie wpłynąć na dalsze postępowanie medyczne (NHS 2024/2025). NGS zaleca się także w ciążach obarczonych wysokim ryzykiem wad, szczególnie gdy nie wykonano wcześniejszych badań genetycznych i brakuje materiału biologicznego do analizy (SEGO AEDP 2024).

Dobór strategii testowania genetycznego

Dobór metody badania genetycznego powinien zależeć od obrazu klinicznego i podejrzewanej etiologii choroby – przy jednoznacznym fenotypie zaleca się testy pojedynczego genu lub ukierunkowane panele. W chorobach o dużej heterogenności genetycznej lub przy braku jasnego rozpoznania klinicznego rekomendowane są szerokie panele, sekwencjonowanie eksomu lub genomu (ACGS 2024, NHS 2024/2025, EuroGentest ESHG 2016/2022). W zależności od wskazań klinicznych stosuje się także metody takie jak testy CNV, analiza metylacji, mikromacierze czy badania aberracji chromosomowych (NHS 2024/2025). W diagnostyce prenatalnej kluczową rolę ma sekwencjonowanie eksomu, szczególnie w podejściu trio, które zwiększa trafność diagnostyczną i ogranicza liczbę wariantów nieistotnych klinicznie (SEGO AEDP 2024, ACMG 2020). Sekwencjonowanie całego genomu jest zalecane wtedy, gdy znacząco poprawia efektywność diagnostyki oraz spełnia wysokie standardy walidacji i kontroli jakości (EuroGentest ESHG 2016/2022).

Interpretacja i raportowanie wyników badań

Interpretacja wyników NGS powinna zawsze odbywać się w odniesieniu do danych klinicznych, fenotypu oraz wywiadu rodzinnego pacjenta. W dokumentach podkreślono częsty problem identyfikacji wariantów o niepewnym znaczeniu

klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*, VUS) w analizach WES, WGS i szerokich panelach genowych. Podkreślana jest również potrzeba ścisłej współpracy klinicystów, genetyków klinicznych i diagnostów laboratoryjnych w procesie interpretacji wyników badań (NHS 2024/2025, SEGO AEDP 2024).

Badania przesiewowe noworodków

Wytyczne podkreślają konieczność starannej selekcji chorób włączanych do paneli NGS w badaniach przesiewowych noworodków, obejmując jedynie jednostki o dobrze poznanej etiologii i korelacji genotyp–fenotyp. Do paneli rekomenduje się choroby o wysokiej penetracji oraz takie, w których większość znanych wariantów patogennych jest wykrywalna wybraną metodą NGS. Zwraca się uwagę, że do badań przesiewowych powinny trafiać choroby, dla których wczesne rozpoznanie umożliwia skuteczną interwencję terapeutyczną lub wyraźnie poprawia rokowanie. Jednocześnie nie zaleca się uwzględniania genów związanych z chorobami ujawniającymi się dopiero w wieku dorosłym ani genów predysponujących (Tong 2022).

NGS w wytycznych dotyczących diagnostyki wybranych chorób rzadkich

W wytycznych dotyczących poszczególnych chorób rzadkich lub ich wybranych grup podkreśla się zasadność stosowania metod NGS, w tym paneli celowanych (bez określania ich wielkości), w diagnostyce m.in. nowotworów, dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych, wrodzonych wad odporności, rodzinnego włóknienia płuc, mięsaków, anemii dziedzicznych, choroby Charcota-Mariego-Tootha i innych niesyndromicznych neuropatii obwodowych, dystrofinopatii, monogenowych chorób autozapalnych oraz miopatii. Mimo, że zestawienie to nie obejmuje wszystkich jednostek z szerokiego spektrum chorób rzadkich, wskazuje jednoznacznie na powszechną akceptację oraz kliniczną zasadność wykorzystania metod NGS (w tym paneli genowych) w ich diagnostyce. W wytycznych brytyjskich wskazano na zasadność zastosowania testów dużych paneli genów (ACGS 2024) oraz małych lub średnich paneli genowych, jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby (NHS 2024/2025).

Opis ocenianej technologii medycznej/świadczenia zdrowotnego

Opis ocenianej technologii medycznej

Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) to wysokoprzepustowa technika odczytywania DNA i RNA z bardzo dużą czułością, umożliwiająca analizę milionów cząsteczek jednocześnie. Dzięki dokładności do pojedynczego nukleotydu NGS jest kluczowym narzędziem diagnostyki chorób rzadkich o złożonym podłożu genetycznym. Wyróżnia się panele celowane różnych rozmiarów, sekwencjonowanie eksomu (WES)/eksomu klinicznego (CES) oraz sekwencjonowanie całego genomu (WGS).

Panele celowane NGS (małe i średnie) analizują wybrane geny reprezentatywne dla danej jednostki chorobowej. Stosuje się je, gdy podejrzewa się określony zespół genetyczny lub gdy należy ocenić genetyczne podłoże niespecyficznych objawów. Małe panele obejmują do 40 lub 50 genów (do 0,2 mln par zasad), natomiast średnie zwykle ponad 40 lub 50 genów, nawet do ok. 12 mln par zasad. Małe panele wykorzystuje się przy fenotypach o znanym podłożu genetycznym z ograniczoną liczbą genów lub chorób jednogenowych powiązanych z mutacjami w pojedynczym genie zawierającym przynajmniej 10 eksonów, natomiast średnie w przypadkach objawów klinicznych wspólnych dla wielu chorób monogenowych.

Zaletami paneli celowanych NGS są: wysoka przepustowość, kompleksowość, czułość, dokładność, możliwość jednoczesnej analizy wielu genów, a także skrócenie diagnostyki chorób genetycznie heterogennych. Zapewniają również efektywność kosztową i wspierają medycynę spersonalizowaną, ułatwiając dobór terapii oraz poradnictwo genetyczne. Ograniczenia obejmują wysoką złożoność danych bioinformatycznych, częste wykrywanie wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS), ograniczenia techniczne (w przypadku powtórzeń tandemowych, sekwencji o wysokiej homologii sekwencji nukleotydowej itp.), problemy z walidacją wyników (konieczność potwierdzenia istotnych zmian metodą Sangera) oraz kwestie etyczne i prawne związane z przechowywaniem danych. Panele wymagają także ciągłej aktualizacji.

NGS znajduje zastosowanie w licznych dziedzinach medycyny, m.in. w kardiologii, neurologii, onkologii czy dermatologii. Panele celowane są standardem diagnostyki chorób rzadkich o znanym podłożu genetycznym, wykorzystuje się je

również w diagnostyce prenatalnej, szczególnie przy podejrzeniu ciężkich chorób genetycznych oraz w diagnostyce pośmiertnej.

Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ

Proponowana grupa docelowa wnioskowanych świadczeń obejmuje pacjentów z chorobami rzadkimi (8–10 tys. jednostek chorobowych). Panele NGS stanowią obecnie standard diagnostyczny w chorobach rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, gdy znane jest podłoże molekularne choroby. Dotyczą także pacjentów z fenotypami będącymi „maską" chorób rzadkich, m.in. upośledzeniem umysłowym, zaburzeniami rozwojowymi, padaczką, mózgowym porażeniem dziecięcym, zaburzeniami widzenia i słuchu, kardiomiopatią czy niepłodnością. Szacuje się, że 5–6% populacji Polski choruje na choroby rzadkie, a zapotrzebowanie na panele NGS wynosi 8–10 tys. badań rocznie (3 200–4 000 małych paneli i 4 800–6 000 średnich paneli).

Wnioskowane świadczenie powinno być udzielane w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w poradniach genetycznych i być poprzedzone szczegółowym wywiadem klinicznym. Badania powinny być wykonywane w poradniach genetycznych lub poradniach specjalistycznych OECR, zawsze z zapewnieniem konsultacji genetycznej przed i po badaniu. Konsultant krajowy w dziedzinie genetyki klinicznej, proponuje, aby czas oczekiwania na wynik nie przekraczał 60 dni roboczych (20 w trybie pilnym).

W Polsce działa wiele laboratoriów z doświadczeniem w NGS. PTGC prowadzi certyfikację laboratoriów; w 2023 r. certyfikaty otrzymało 20 laboratoriów dla paneli NGS postnatalnych i 5 laboratoriów dla paneli NGS prenatalnych.

Przewiduje się, że zakwalifikowanie świadczeń do katalogu świadczeń gwarantowanych może: poprawić dostęp do leczenia, umożliwić udział zdiagnozowanych pacjentów w badaniach klinicznych, zapewnić właściwą opiekę, wsparcie psychologiczne i redukcję odysei diagnostycznej. Dla systemu oznaczałoby to skrócenie ścieżki diagnostycznej, mniej hospitalizacji i inwazyjnych procedur, potencjalne korzyści ekonomiczne, ograniczenie absencji zawodowej pacjentów i opiekunów oraz redukcję kosztów związanych z niepełnosprawnością.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

Badanie genomu człowieka z wykorzystaniem NGS było przedmiotem oceny przez AOTMiT w różnych wskazaniach i zakresach. W latach 2020-2023 wydano 6 stanowisk Rady Przejrzystości (RP) i 6 rekomendacji Prezesa AOTMiT. Kolejne 2 rekomendacje zostaną wydane dla zleceń Ministerstwa Zdrowia będących obecnie przedmiotem prac analitycznych AOTMiT.

W 2020 r. Prezes AOTMiT wydał 2 rekomendacje dotyczące kwalifikacji świadczeń dla badania całoeksomowego (WES) oraz badania eksomu klinicznego (panelu > 4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych. Nie rekomendował wyżej wymienionych świadczeń na warunkach wskazanych w KŚOZ, wydał natomiast rekomendacje pozytywne pod warunkiem uwzględnienia wskazanych w nich kryteriów (m.in. wdrożenia i uwzględnienia w opisie świadczenia zaleceń postępowania diagnostycznego określające szczegółowo sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana). W kolejnych zleceniach z 2022 r. dotyczącego zakwalifikowania świadczeń opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na: raka piersi lub raka jajnika, raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy, siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) z zakresu AOS Prezes AOTMiT pozytywnie ocenił i zarekomendował wszystkie 3 modele opieki wskazując na zgodność z wytycznymi klinicznymi oraz korzyści wynikające z koordynowanej opieki i łatwiej dostępnej diagnostyki. W 2023 r. Prezes AOTMiT wydał rekomendację pozytywną dotyczącą zasadności kwalifikacji świadczenia Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi. Zgodnie z nią istnieje zasadność wprowadzenia świadczenia po spełnieniu określonych warunków (m.in. pod warunkiem doprecyzowania wskazań, w których badanie byłoby stosowane, wdrożenia wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z wykorzystaniem NGS oraz wdrożenia standardu organizacyjnego z wykorzystaniem uwag Rady Przejrzystości).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz dostępnych dowodów naukowych wskazano, że komparatorami dla panelu celowanego NGS będą: dotychczasowa strategia etapowej diagnostyki z wykorzystaniem metod klasycznych (w szczególności sekwencjonowanie metodą Sangera, MLPA oraz PCR), a w bardziej złożonych przypadkach klinicznych również technologie wysokoprzepustowe, tj. WES oraz WGS.

Pacjenci z chorobami rzadkimi w ramach procesu diagnostycznego, poza badaniami genetycznymi, przechodzą także inne badania, przy czym odmienna specyfika tych wskazań często wiąże się z istotnymi różnicami w ich ścieżce diagnostycznej. Badania te w niniejszej analizie nie zostały ujęte jako komparatory.

Wybór populacji docelowej

Populację wskazaną w zleceniu Ministra Zdrowia stanowią pacjenci z chorobami rzadkimi wywołanymi mutacjami germinalnymi. Zgodnie z KŚOZ obejmuje ona osoby z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby genetycznej o znanym lub częściowo poznanym podłożu molekularnym, pacjentów z niesprecyzowanym rozpoznaniem, lecz objawami wskazującymi na określoną grupę chorób genetycznych, a także osoby zdrowe z istotnie obciążonym wywiadem rodzinnym, gdy nie jest możliwe przebadanie chorego krewnego.

Wytyczne kliniczne wskazują, że panele NGS stosuje się u pacjentów z podejrzeniem choroby monogenowej lub chorób o znanej heterogeniczności genetycznej. Zgodnie z opinią ekspertów małe panele celowane NGS są najbardziej użyteczne u pacjentów z jednoznacznym fenotypem i ograniczoną heterogenicznością genetyczną, natomiast średnie panele stosuje się głównie w chorobach o bardziej złożonym obrazie klinicznym i dużej różnorodności genetycznej. Metody te są szczególnie przydatne w diagnostyce noworodków i niemowląt oraz pacjentów z chorobami współistniejącymi.

Dostępne dowody naukowe obejmują szerokie populacje pacjentów kierowanych do diagnostyki genetycznej z powodu podejrzenia choroby rzadkiej o podłożu germinalnym. Biorąc pod uwagę powyższe populację docelową w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby rzadkiej o podłożu germinalnym (bez zawężenia do konkretnych jednostek chorobowych), u których istnieje zasadność przeprowadzenia diagnostyki z wykorzystaniem paneli celowanych NGS.

Analiza kliniczna

Metodyka

Wyszukiwanie, w ramach przeglądu systematycznego, dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa badania materiału genetycznego człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z zastosowaniem małych lub średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi przeprowadzono w dniu 04.12.2025 r. w bazach Medline i Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych ani dotyczących języka publikacji. Przeprowadzono dwuetapową selekcję publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Zgodnie z kryteriami, do analizy włączono 48 badań w tym: 12 analizujących małe panele NGS i 36 analizujących średnie panele NGS.

W analizie klinicznej za punkty końcowe właściwe do analizy uznano wskaźniki skuteczności diagnostycznej testu (tj. *diagnostic yield*, czułość, swoistość oraz wartości predykcyjne). Natomiast parametry techniczne sekwencjonowania, takie jak pokrycie, głębokość odczytu, odsetek regionów z pokryciem ≥20× czy wskaźniki jakości sekwencjonowania uznano za charakterystyki analityczne metody i nie zaliczono ich do klinicznych punktów końcowych.

Charakterystyka badań pierwotnych

Małe panele NGS

Zidentyfikowano 12 badań oceniających małe panele NGS w diagnostyce chorób rzadkich o podłożu genetycznym, w tym: jedno badanie z randomizacją porównujące panel NGS (32–55 genów) z sekwencjonowaniem Sangera u pacjentów z układowymi chorobami autozapalnymi oraz 11 retrospektywnych badań jednoramiennych (w tym

2 walidacyjne). Panele obejmowały od 2 do 39 genów, a liczebność badanych populacji wynosiła od 24 do 4 656 pacjentów z podejrzeniem chorób monogenowych (w tym układowych chorób autozapalnych, dystrofii mięśniowych, oraz chorób metabolicznych). Włączano również pacjentów z jednostkami chorobowymi z zakresu ortopedii, nefrologii i immunologii) o zróżnicowanym obrazie klinicznym.

W analizowanych badaniach jako główny punkt końcowy przyjęto skuteczność diagnostyczną paneli NGS, definiowaną w sposób zróżnicowany, najczęściej jako odsetek pacjentów z identyfikacją wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych. Brak standaryzacji tej definicji przekłada się na brak jednoznacznie określonych progów skuteczności diagnostycznej uznawanych za optymalne lub minimalnie akceptowalne, a jej wartość zależy od wskazania klinicznego (m.in. od stopnia heterogeniczności choroby), prawidłowości wstępnej diagnozy postawionej na podstawie objawów klinicznych, trafności doboru genów do panelu oraz prawidłowości interpretacji wyników badania. W żadnym z włączonych badań nie analizowano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniu z randomizacją stwierdzono wysokie ryzyko błędu systematycznego (RoB 2), natomiast jakość badań obserwacyjnych oceniono jako umiarkowaną (3–6/8 pkt NICE).

Średnie panele NGS

Zidentyfikowano 36 badań obserwacyjnych oceniających skuteczność diagnostyczną średnich paneli NGS, w tym 24 o charakterze retrospektywnym i 12 prospektywnych. W przeważającej większości były to badania jednoramienne (N=33), natomiast w trzech zastosowano grupę porównawczą lub projekt walidacyjny. Panele obejmowały od 40 do powyżej 1800 genów, a populacje liczyły od 16 do ponad 2000 pacjentów z podejrzeniem chorób rzadkich o podłożu genetycznym, głównie w obszarze neurologii, chorób metabolicznych i okulistyki.

W analizowanych badaniach jako główny punkt końcowy przyjęto skuteczność diagnostyczną paneli NGS, definiowaną w sposób zróżnicowany, najczęściej jako odsetek pacjentów z identyfikacją wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych. Brak standaryzacji tej definicji przekłada się na brak jednoznacznie określonych progów skuteczności diagnostycznej uznawanych za optymalne lub minimalnie akceptowalne, a jej wartość, podobnie jak w przypadku paneli małych, zależy od wskazania klinicznego, (w tym heterogeniczności choroby), prawidłowości wstępnej diagnozy postawionej na podstawie objawów klinicznych, trafności doboru genów do panelu i prawidłowości interpretacji wyników badania. W żadnym z włączonych badań nie analizowano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Ocena jakości metodycznej wskazała na umiarkowaną jakość większości badań. W skali NICE najczęściej uzyskiwano 5–6 punktów na 8 możliwych, natomiast jedno badanie z grupą porównawczą ocenione w skali NOS uzyskało 7/9 punktów.

Analiza skuteczności

Małe panele NGS

Wyniki analizowanych badań wskazują na zróżnicowaną skuteczność diagnostyczną małych paneli NGS i jej zależność od analizowanej choroby rzadkiej oraz liczby genów uwzględnionych w panelu. W badaniach obserwacyjnych wynosiła od 15,8% do 94%. Najwyższe wartości skuteczności diagnostycznej małych paneli NGS obserwowano w wybranych badaniach i specyficznych populacjach pacjentów, w szczególności w pojedynczych badaniach dotyczących chorób metabolicznych (94,4% w populacji pacjentów z wątrobową postacią choroby spichrzeniowej glikogenu oraz zaburzeniami spichrzeniowymi lizosomów), nefrologicznych (72% u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek), immunologicznych (60% w populacji pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności) oraz w ortopedii (92% u pacjentów z mnogimi kostniakochrzęstniakami). W badaniu z randomizacją wykazano wyższą skuteczność diagnostyczną panelu NGS w układowych chorobach autozapalnych w porównaniu z sekwencjonowaniem Sangera, jednak wpływ na decyzje terapeutyczne nie różnił się istotnie między strategiami. Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

- W obszarze reumatologii, w badaniu klinicznym z randomizacją typu open-label (Rama 2021) obejmującym 296 pacjentów z podejrzeniem układowej choroby autozapalnej panel NGS obejmujący 32–55 genów wykazał istotnie wyższą skuteczność diagnostyczną niż sekwencjonowanie Sangera (10,1% vs 4,1%; p=0,004). Odsetek pacjentów, u których po uzyskaniu wyniku genetycznego wdrożono skuteczne leczenie, wynosił 12,2% vs 9,2% (p=0,755).

- W czterech retrospektywnych badaniach jednoramiennych z obszaru neurologii (Winckler 2022: panel 39 genów; Nallamilli 2018: 35 genów; Uzan 2024: 31 genów; Dunn 2020: 5 genów) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 15,8–61,1%, a w wybranych subpopulacjach 48–70%.
- W badaniu z obszaru hematologii u pacjentów z dziedziczną niedokrwistością hemolityczną (Agarwal 2023: panel 28 genów) skuteczność diagnostyczna wynosiła 24,3%.
- W dwóch badaniach dotyczących chorób metabolicznych (Sperb-Ludwig 2019: panel 11 genów; Malaga 2019: panele 4- i 7-genowe) wykazano wysoką skuteczność diagnostyczną 94,4%, przy czułości 93,75–100% i swoistości >99,9%.
- W retrospektywnym badaniu walidacyjnym z obszaru ortopedii (Pedrini 2022; panele 2- i 14-genowe) skuteczność diagnostyczna paneli NGS była zbliżona do protokołu DHPLC–Sanger–MLPA: dla mnogich kostniakochrzęstniaków 92% vs 91% (czułość: 97,8% vs 98,9%), a dla wrodzonej łamliwości kości 71,4% vs 74,4% (czułość: 95,9% vs 100%). Zastosowanie NGS skracało czas diagnostyki do 87,8% i 34,9% czasu wymaganego w protokole tradycyjnym.
- W badaniu z obszaru nefrologii u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (Ciantar 2024: panel 6 genów) skuteczność diagnostyczna wynosiła 72%, przy czułości 87% i swoistości 100% względem rozszerzonego algorytmu NGS + WES.
- W obserwacyjnym badaniu o charakterze retrospektywnym z obszaru immunologii dotyczącym ciężkiego złożonego niedoboru odporności (Firtina 2020: panel 18 genów) warianty chorobotwórcze zidentyfikowano u 60% pacjentów.
- W obserwacyjnym badaniu o charakterze retrospektywnym z obszaru onkologii u pacjentów z podejrzeniem neurofibromatozy typu 1 (Mudau 2024: panel 21 genów) skuteczność diagnostyczna wynosiła 46%, a zastosowanie dodatkowej analizy MLPA zwiększało skuteczność strategii NGS + MLPA do 58%.

Średnie panele NGS

W badaniach dotyczących średnich paneli NGS zakres ich skuteczności diagnostycznej średnich paneli NGS był szeroki i wyraźnie zależny od jednostki chorobowej, stopnia precyzji fenotypu klinicznego oraz wcześniejszej ścieżki diagnostycznej pacjenta. Najwyższe wartości uzyskiwano w populacjach dobrze zdefiniowanych klinicznie, natomiast istotnie niższe w heterogenicznych kohortach po wcześniejszej nieskutecznej diagnostyce. Najwyższe wartości skuteczności diagnostycznej średnich paneli NGS obserwowano w wybranych badaniach i specyficznych populacjach pacjentów, przy czym w chorobach hematologicznych wynosiły one od 26% do 83,5% (najwyżej w dziedzicznych niedokrwistościach), w dziedzicznych dystrofiach siatkówki od 37,4% do 72,9%, w dziedzicznych chorobach nerek od 17% do 88% (najwyżej w torbielowatych chorobach nerek) oraz we wrodzonych błędach metabolizmu i chorobach mitochondrialnych od 11% do 70% (do 85% po uwzględnieniu VUS, najwyżej w populacjach z dobrze zdefiniowanym fenotypem kliniczno-biochemicznym). Wyniki te wskazują, że optymalizacja kwalifikacji pacjentów oraz właściwe umiejscowienie paneli NGS w algorytmie diagnostycznym może istotnie zwiększać efektywność uzyskiwania rozpoznania molekularnego. Niezależnie od obszaru klinicznego panele NGS charakteryzowały się bardzo wysoką trafnością analityczną, z czułością i swoistością najczęściej w zakresie 96–100%.

- W 9 badaniach obserwacyjnych dotyczących zastosowania paneli NGS w diagnostyce dziedzicznych chorób neurologicznych (ataksja, choroba Charcota-Mariego-Tootha, padaczki genetyczne, dystonia) skuteczność diagnostyczna wynosiła od 14,8% do 55,2%. Wyższe wartości obserwowano w populacjach z dobrze zdefiniowanym fenotypem klinicznym (np. 55,2% w badaniu Radziwonik 2022; 43% w Castellotti 2024), co wskazuje na znaczenie właściwej kwalifikacji pacjentów do badań genetycznych. W badaniu van Egmond 2017 zastosowanie panelu NGS skracało czas diagnostyki u pacjentów z dystonią w porównaniu ze strategią bez NGS (28 vs 102 dni).
- W trzech badaniach dotyczących dziedzicznych chorób serca (Jeong 2023, Akinrinade 2015, Alimohamed 2021) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła od 6,4% w dziedzicznych arytmiach do 35,2% w kardiomiopatii rozstrzeniowej, a w heterogennej kohorcie pacjentów z kardiomiopatiami – 21,5%. Wyższe wartości obserwowano u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w porównaniu ze sporadyczną postacią choroby (47,6% vs 25,6%), co wskazuje na znaczenie obciążenia rodzinnego i właściwej kwalifikacji klinicznej.

- W obszarze ortopedii, w badaniu Scocchia 2021 dotyczącym pacjentów z podejrzeniem dysplazji szkieletowej skuteczność diagnostyczna panelu NGS wyniosła 42,0%. Wyższy odsetek rozpoznań uzyskano w diagnostyce prenatalnej (59,0%) niż postnatalnej (38,7%), co może wynikać z bardziej jednorodnego i wyraźniej określonego fenotypu klinicznego w populacji prenatalnej.
- W dwóch badaniach z zakresu immunologii (Platt 2021, Al-Mousa 2016) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 25–56% i była wyższa w populacjach z dobrze zdefiniowanym fenotypem klinicznym, a niższa u pacjentów po wcześniejszej nieskutecznej diagnostyce lub z bardziej złożonym obrazem choroby. W analizowanej kohorcie panel NGS wykazał wyższą skuteczność niż WES (56% vs 45%; Platt 2021), a w badaniu Al-Mousa 2016 potwierdzono wysoką wiarygodność analityczną metody (czułość: 96%, swoistość: 88%).
- W dwóch badaniach z zakresu nefrologii (Topak 2024, Bullich 2018) skuteczność diagnostyczna paneli NGS była zróżnicowana i zależna od jednostki chorobowej. Najwyższe wartości obserwowano w zespołach o jednoznacznym obrazie kliniczno-biochemicznym, takich jak zespoły Gitelmana i Barttera (do 72,7%) oraz torbielowate choroby nerek (do 88%), natomiast niższe w jednostkach klinicznie heterogennych, jak ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (28,5%) i zespół nerczycowy (17%). W części przypadków wynik badania prowadził do zmiany rozpoznania klinicznego, wskazując na jego potencjalne znaczenie w podejmowaniu decyzji diagnostycznych.
- W czterech badaniach dotyczących dziedzicznych chorób hematologicznych (Nieto 2022, Gálvez 2021, Russo 2018, Andres 2018) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 26–83,5%. Najwyższe wartości obserwowano w klinicznie ukierunkowanych populacjach, zwłaszcza w dziedzicznych niedokrwistościach (83,5%), a niższe w przypadkach niesklasyfikowanych (35,7%; Nieto 2022). Wyniki wskazują na znaczenie precyzyjnej stratyfikacji fenotypowej, a także pokazują, że NGS może prowadzić do zmiany wcześniejszego rozpoznania molekularnego u części pacjentów.
- W ośmiu badaniach dotyczących pacjentów z podejrzeniem wrodzonych błędów metabolizmu i chorób mitochondrialnych (Kiewiet 2024, Barbosa-Gouveia 2021, Muñoz 2019, Nogueira 2019, Plutino 2018, Ponzi 2018, Levesque 2016, Yubero 2016) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 11–70% (do 85% po uwzględnieniu VUS; Kiewiet 2024). Wyższe wartości obserwowano w kohortach z jednoznacznym fenotypem kliniczno-biochemicznym, a niższe w chorobach mitochondrialnych po wcześniejszym ujemnym screeningu genetycznym. W wybranych badaniach (Muñoz 2019, Levesque 2016, Ponzi 2018) potwierdzono bardzo wysoką wiarygodność analityczną testów (czułość ~100%, swoistość 98–100%).
- W siedmiu badaniach dotyczących dziedzicznych dystrofii siatkówki (Colombo 2021, Villanueva-Mendoza 2021, Avela 2019, Gao 2019, Avela 2018, Vincent 2017, Ellingford 2016) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 37,4–72,9%. Wyższe wartości obserwowano u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym lub dobrze zdefiniowanym fenotypem klinicznym, szczególnie w dystrofiach syndromicznych, a niższe w bardziej heterogenicznych jednostkach chorobowych. W badaniu Villanueva-Mendoza 2021 wynik molekularny zmienił rozpoznanie kliniczne u 17,7% pacjentów.

Ograniczenia analizy klinicznej

Dostępne badania dotyczące skuteczności diagnostycznej małych i średnich paneli NGS są obarczone ograniczeniami metodycznymi, w tym głównie retrospektywnym, jednoośrodkowym charakterem, niewielką liczebnością populacji w części badań i heterogenicznością analizowanych kohort. Prowadzenie badań klinicznych w tym obszarze, w szczególności badań porównawczych, jest utrudnione ze względu na specyfikę chorób rzadkich, w których liczba pacjentów spełniających określone kryteria kliniczne dla danej choroby jest zazwyczaj niewielka. Dodatkowo różnice w definicji punktów końcowych, klasyfikacji wariantów oraz zakresie stosowanych paneli NGS utrudniają porównywalność wyników między badaniami. Dodatkowym ograniczeniem jest brak jednoznacznie określonych progów skuteczności diagnostycznej uznawanych za klinicznie akceptowalne, co utrudnia interpretację uzyskiwanych wartości. W konsekwencji uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością, przy czym ich znaczenie jest zależne m.in. od wskazania klinicznego i charakterystyki pacjentów.

Rejestry kliniczne

Rejestry polskie

W Polsce działa kilkadziesiąt rejestrów chorób rzadkich – ogólnokrajowych, regionalnych i lokalnych. Planowany Polski Rejestr Chorób Rzadkich (PRCR) ma zintegrować dane epidemiologiczne, usprawnić monitorowanie i planowanie opieki oraz wspierać badania i współpracę międzynarodową. Będzie współpracował z Polskim Rejestrem Wrodzonych Wad Rozwojowych.

Rejestry zagraniczne

Zidentyfikowano szereg rejestrów zagranicznych zawierających informacje dotyczące chorób rzadkich. Z uwagi na ich znaczącą liczbę (szacowaną na ponad 800 w samej Europie) przedstawienie pełnego katalogu takich rejestrów jest znacząco utrudnione.

Sieci i platformy (np. Orphanet, ERN, RD-Connect) pełnią głównie funkcję koordynacyjną i infrastrukturalną – integrują niezależne rejestry oraz wspierają harmonizację danych i współpracę międzynarodową, ale nie są jednolitymi rejestrami klinicznymi. Europejska Platforma Rejestrów Chorób Rzadkich ogranicza rozproszenie danych w UE i ustanawia wspólne standardy ich gromadzenia.

Największe znaczenie dla oceny skuteczności paneli NGS mają kliniczne rejestry pacjentów, które zbierają szczegółowe dane kliniczne i genetyczne, umożliwiając analizę efektywności diagnostycznej i wpływu na leczenie. Istotną rolę odgrywają także rejestry łączące dane kliniczne z biobankami i genomiką. Genetic Testing Registry kataloguje dostępne testy genetyczne (w tym panele NGS). Bazy danych takie jak ClinVar, OMIM czy PanelAPP umożliwiają dobór genów do panelu i wspierają interpretację wyników NGS, dostarczając informacji o znaczeniu klinicznym genów i wariantów genetycznych.

Opinie ekspertów klinicznych

Eksperci podkreślają, że refundacja małych i średnich paneli celowanych NGS jest zasadna, ponieważ ich zastosowanie znacznie zwiększa efektywność diagnostyki chorób rzadkich. Pozwalają jednocześnie analizować wiele genów, skracają czas postawienia diagnozy i zwiększają odsetek trafnych rozpoznań, co ułatwia szybkie wdrażanie odpowiedniego leczenia. Małe i średnie panele NGS są też bardziej opłacalne niż liczne badania jednogenowe i generują mniej niejednoznacznych wyników niż WES/WGS.

Według ekspertów, obecnie w Polsce diagnostyka chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi opiera się głównie na metodach tradycyjnych (sekwencjonowania Sangera, MLPA, PCR), a panele NGS są rzadko stosowane ze względu na brak refundacji. Po ich wprowadzeniu mogłyby w dużej mierze zastąpić obecne, etapowe i czasochłonne podejście.

Zgodnie z opinią ekspertów choroby rzadkie dotyczą ok. 5-8% populacji, czyli ok. 2-3 mln osób w Polsce, ale brak pełnych danych prowadzi do niedoszacowania rzeczywistej skali problemu. Opóźniona diagnostyka wiąże się z poważnymi powikłaniami, przedwczesnymi zgonami oraz wysokimi kosztami dla systemu ochrony zdrowia oraz dla rodzin pacjentów.

Według szacunków ekspertów dotyczących liczby pacjentów, którzy mogliby skorzystać z małych i średnich paneli NGS są rozbieżne od 10-20 tys. rocznie do nawet kilkuset tysięcy przy szerokich założeniach epidemiologicznych niektórych ekspertów.

Eksperci wskazują na następujące zalety paneli NGS: wysoką czułość detekcji, możliwość jednoczesnego badania wielu genów, skrócenie czasu postawienia diagnozy oraz ograniczenie liczby badań uzupełniających. Wskazują jednak też na pewne wady/ograniczenia małych i średnich paneli NGS, tj. brak wykrywania zmian spoza panelu, ograniczenia technologii *short-read* oraz konieczność interpretacji wariantów VUS.

Według ekspertów największą korzyść z małych paneli odniosą pacjenci z dobrze zdefiniowanym fenotypem, a ze średnich paneli NGS – osoby z bardziej złożonymi i różnorodnymi objawami. Oba rodzaje paneli NGS są szczególnie wartościowe w grupie noworodków i pacjentów z wielochorobowością lub niepełnosprawnością.

Koszt małych paneli NGS według ekspertów wynosi ok. 2-2,5 tys. zł, średnich ok. 3-4 tys. zł. Publiczne laboratoria mają wyższe koszty niż prywatne, ale zapewniają kontrolę jakości i bezpieczeństwo danych genetycznych pacjentów. Eksperci szacują, że rocznie będzie się wykonywać 50-100 tys. badań małych i średnich paneli NGS, choć ograniczeniem tego potencjału jest dostępność kadry i zasobów bioinformatycznych.

Eksperci zwracają uwagę na konieczność doprecyzowania kryteriów kwalifikacji, zapewnienia poradnictwa genetycznego przed i po badaniu oraz utrzymania wysokich standardów wykonywanych badań laboratoryjnych. Postulują także o regularne aktualizowanie zakresu paneli NGS i rozwój infrastruktury, tak aby stopniowo przechodzić do bardziej zaawansowanych technologii, takich jak WES/WGS czy *long-read* NGS, zgodnie z przyjętymi rozwiązaniami w niektórych krajach Europy Zachodniej.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich są finansowane ze środków publicznych w 15 z 17 uwzględnionych w analizie państw. Jedynie na Słowacji i Węgrzech nie zidentyfikowano jednoznacznych informacji o publicznym finansowaniu badań NGS. Charakter i zakres refundacji jest przy tym znacząco zróżnicowany. Większość państw refunduje małe i średnie panele NGS, jednak: w części krajów objęte są nią tylko klasyczne panele (USA, Belgia, Australia, Holandia, Czechy, Hiszpania), w innych tylko panele wirtualne z WES/WGS (Norwegia, prowincja Quebec w Kanadzie). Oba typy paneli są objęte finansowaniem w Wielkiej Brytanii, Francji, Szwajcarii, Szwecji, Austrii, Danii.

We wszystkich analizowanych krajach panele NGS są refundowane tylko wtedy, gdy wynik może potencjalnie zmienić postępowanie kliniczne (potwierdzenie/wykluczenie diagnozy, wpływ na ścieżkę opieki nad pacjentem decyzje terapeutyczne/prognostyczne lub reprodukcyjne).

W większości państw, w przypadku znanej mutacji w rodzinie, nie wykonuje się panelu, tylko test celowany. To podejście stanowi metodę ograniczania kosztów związanych z nieuzasadnionym wykorzystaniem szerokich paneli.

W niektórych państwach (np. Norwegia, Szwecja, Dania, częściowo Wielka Brytania i Francja) zauważalna jest tendencja przechodzenia z zastosowania paneli klasycznych na panele wirtualne (analiza wybranych genów na podstawie przeprowadzonego wcześniej WES/WGS) oraz z użycia małych/średnich paneli do wykonywania WES/WGS z analizą paneli wirtualnych oraz do pełnego WGS jako standardu. Istnieją jednak obszary (np. onkologia i hematologia), gdzie panele klasyczne w dalszym ciągu są często stosowane.

W części państw następuje centralizacja diagnostyki genetycznej: Wielka Brytania (Genomic Laboratory Hubs), Francja (ośrodki referencyjne i sieci tematyczne), Szwajcaria (lista BAG i przypisanie do kompetencji specjalistów), Szwecja (GMS i 7 centrów genomicznych). Umożliwia to łatwiejszą standaryzację świadczeń w zakresie badań genetycznych z zastosowaniem NGS oraz racjonalizację wykorzystania zasobów.

Diagnostyka genetyczna realizowana jest przez laboratoria spełniające rygorystyczne wymagania. Obowiązują akredytacje (Clinical Laboratory Improvement Amendments w USA (CLIA), United Kingdom Accreditation Service (UKAS), normy jakościowe zawarte w dokumencie Gesellschaft für Medizinische Genetik w Szwajcarii (SGMG), precyzyjnie określone sytuacje zwrotów kosztów Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) w Belgii, wysokie standardy jakości i akredytacji w Niemczech), obowiązek potwierdzania uzyskanych wyników wariantów genetycznych (np. w Szwajcarii – potwierdzanie wyniku badaniem sekwencjonowania Sangera), wymóg kompetencji genetyków przy zlecaniu badań oraz standaryzacja raportowania i przechowywania danych.

W przypadku chorób o podłożu dziedzicznym często liczba testów jest ograniczona do jednego na całe życie lub epizod choroby.

Przegląd analiz ekonomicznych

W wyniku przeglądu zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych oceniających zastosowanie paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich (nowotworowych, nefrologicznych, pediatrycznych oraz wykrywanych prenatalnie). Obejmowały one analizy efektywności kosztów (CEA), użyteczności kosztów (CUA) oraz minimalizacji kosztów (CMA).

W 5 z 6 badań wykazano efektywność kosztową paneli NGS względem standardowej ścieżki diagnostycznej (z wyjątkiem Lindsay 2024). Panele NGS wiązały się z obniżeniem kosztów diagnostyki, zwiększeniem liczby

prawidłowych diagnoz oraz poprawą jakości życia pacjentów. Korzyści obserwowano również w strategiach sekwencyjnych i hybrydowych.

W rzadkich chorobach nowotworowych wyniki były zróżnicowane: w jednej analizie (Lindsay 2024) zastosowane panele NGS nie były opłacalne przy przyjętym progu opłacalności, natomiast w pozostałych dwóch analizowanych badaniach wykazano efektywność kosztową paneli NGS. W chorobach nefrologicznych najbardziej efektywne kosztowo okazało się sekwencjonowanie eksomu (WES), mające przewagę nad panelami genowymi NGS. W rzadkich chorobach pediatrycznych zarówno panele NGS, jak i WES były najbardziej efektywne kosztowo niż standardowa diagnostyka, przy czym panele NGS generowały największe oszczędności. W diagnostyce prenatalnej NGS (szczególnie WES) było opłacalne w przypadkach ustalenia genetycznego podłoża niewyjaśnionego w inny sposób nieimmunologicznego uogólnionego obrzęku płodowego oraz wysięków płodowych. Dodatkowo w analizie Palmer 2017 wykazano, że zastosowanie paneli NGS w encefalopatii padaczkowej u pacjentów, których standardowa diagnostyka nie doprowadziła do rozpoznania genetycznego, wiązało się z redukcją kosztów przy jednoczesnym zwiększeniu wykrywalności etiologii genetycznej.

Wszystkie badania miały istotne ograniczenia metodyczne, m.in.: niska liczebność populacji i jednoośrodkowy charakter części analiz, ograniczony horyzont czasowy danych klinicznych, nieuwzględnienie wszystkich genów lub jakości życia oraz brak danych o długoterminowym wpływie wyników badań genomowych na decyzje terapeutyczne.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Aktualny stan finansowania

Wnioskowane świadczenia nie są obecnie finansowane ze środków NFZ w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Badanie NGS jest natomiast finansowane ze środków publicznych w przypadku niektórych częstych nowotworów. Należy przy tym zauważyć, że wśród nich występują również ich rzadkie podtypy, co wskazuje na częściową możliwość wykonania badań NGS w wybranych, nielicznych onkologicznych chorobach rzadkich.

W ramach AOS badania NGS są objęte finansowaniem ze środków publicznych w dziedzicznie uwarunkowanych nowotworach: piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy; w leczeniu szpitalnym – w szeregu często występujących nowotworów.

Finansowane ze środków publicznych są także inne badania genetyczne wykorzystywane m.in. w diagnostyce chorób rzadkich (np. sekwencjonowanie Sangera, PCR i jej modyfikacje, FISH/ISH, aCGH, MLPA).

Opinia Prezesa NFZ

W opinii Prezesa NFZ wskazano, że małe oraz średnie panele celowane NGS stanowią obecnie standard diagnostyki genetycznej chorób rzadkich o znanym podłożu molekularnym. NFZ nie zakwestionował wyliczeń kosztów jednostkowych przedstawionych w KŚOZ przez Konsultant krajową w dziedzinie genetyki klinicznej, tj. 2 500 zł dla małych paneli oraz 3 500 zł dla średnich paneli NGS. Przy założeniu wykonania rocznie odpowiednio 3 200–4 000 badań dla małych paneli oraz 4 800–6 000 badań dla średnich paneli, łączny koszt świadczeń oszacowano na 24,8–31 mln zł rocznie.

Podkreślono, że kluczowym czynnikiem determinującym rzeczywisty skutek finansowy jest wielkość populacji objętej diagnostyką. Szacuje się, że w Polsce żyje 2–3 mln osób z chorobą rzadką (ok. 5–6% populacji), a przy ok. 250 tys. urodzeń rocznie można oczekiwać ok. 13 tys. nowych przypadków genetycznych chorób rzadkich rocznie. Jednocześnie Konsultant krajowa w KŚOZ oszacowała zapotrzebowanie na 8–10 tys. badań panelowych NGS (małe i średnie łącznie) w perspektywie 2–3 lat, wskazując, że rzeczywiste potrzeby, przy braku barier dostępowych, mogłyby być istotnie wyższe.

W opinii NFZ zaznaczono, że obecne ograniczenia w dostępie do diagnostyki (niewystarczająca świadomość kliniczna, mała liczba ośrodków eksperckich oraz niedobory kadrowe w genetyce klinicznej) mogą ograniczać liczbę kierowanych do diagnostyki pacjentów, jednak stopniowe znoszenie barier może skutkować dynamicznym wzrostem zapotrzebowania i presją kosztową po stronie płatnika. Wskazano na potrzebę precyzyjnego określenia kryteriów kwalifikacji do świadczenia, potencjalnie z ograniczeniem do nowo diagnozowanych przypadków.

Jednocześnie stwierdzono, że zastosowanie paneli NGS, jako metody bardziej efektywnej kosztowo od klasycznych technik sekwencjonowania przy jednoczesnej analizie wielu genów, może skrócić tzw. „odyseję diagnostyczną", ograniczając liczbę hospitalizacji i zbędnych badań, choć wielkość potencjalnych oszczędności nie może zostać oszacowana *a priori*. Z uwagi na niepewność dotyczącą rzeczywistej populacji docelowej i skali wykorzystania świadczenia, NFZ wskazał, że obecnie nie jest możliwe dokonanie dokładnej i rzetelnej oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowania AOTMiT

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2026–2028. Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego określenia kosztów scenariusza istniejącego obejmuje wyłącznie scenariusz nowy, zakładający finansowanie analizowanych świadczeń ze środków publicznych. W wariancie podstawowym szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio dla małych paneli celowanych NGS: 3 200, 3 600 i 4 000 oraz dla średnich paneli celowanych NGS: 4 800, 5 400 i 6 000 pacjentów w kolejnych latach analizy.

Łączne koszty finansowania analizowanych świadczeń w latach 2026–2028 w wariancie podstawowym oszacowano na 71,3 mln zł, w tym 20,2 mln zł dla małych paneli celowanych NGS oraz 51,1 mln zł dla średnich paneli celowanych NGS. Zgodnie z analizą wrażliwości całkowite wydatki płatnika publicznego w analizowanym okresie mieszczą się w przedziale od 48,5 mln zł do 87,3 mln zł.

Potencjał wykonawczy

W Polsce funkcjonuje ponad 260 laboratoriów genetycznych, z których 16 posiada akredytację ISO 15189, 20 – certyfikat PTGC dla wykonywania paneli NGS w diagnostyce postnatalnej, a 5 – w diagnostyce prenatalnej. Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych na poziomie AOS w 2024 roku funkcjonowało 55 poradni genetycznych i 3 poradnie genetyczne dla dzieci, które realizowały świadczenia w ramach kontraktu z NFZ. Według danych ze strony chorobyrzadkie.gov 48 poradni posiada status OECR. Funkcjonują one w 26 wielospecjalistycznych szpitalach/ instytutach/centrach zapewniając diagnostykę, leczenie oraz kompleksową i koordynowaną opiekę pacjentom z chorobami rzadkimi, współpracując z Europejskimi Sieciami Referencyjnymi (ERN).

Analiza danych sprawozdawczych NFZ z lat 2019-2025 wskazuje na dynamiczny wzrost liczby krotności produktów jednostkowych dla badań genetycznych z wykorzystaniem NGS rozliczanych przez świadczeniodawców. Na ich podstawie obecny potencjał w zakresie liczby takich badań można szacować na ponad 40 tys. Należy przy tym zauważyć, że sposób prezentacji danych rozliczeniowych NFZ uniemożliwia określenie jaki odsetek niektórych produktów jednostkowych w rzeczywistości stanowiły badania wykonywane metodą NGS (produkty te umożliwiają również rozliczenie innych badań genetycznych).

Kluczowe wnioski

- Dostępne dowody naukowe wskazują, że panele NGS stanowią skuteczne narzędzie diagnostyczne w chorobach rzadkich, a ich efektywność zależy przede wszystkim od właściwej kwalifikacji pacjentów, precyzyjnego określenia fenotypu klinicznego oraz odpowiedniego umiejscowienia badania w algorytmie diagnostycznym.
- Zastosowanie paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich może skracać „odyseję diagnostyczną" i umożliwiać wcześniejsze wykrycie choroby oraz wdrożenie leczenia (dotyczy chorób rzadkich, w których istnieją terapie) na wcześniejszym etapie, co może przekładać się na poprawę rokowania pacjentów.
- Wszyscy eksperci kliniczni uznają panele celowane NGS za narzędzie mogące znacząco zwiększyć skuteczność diagnostyki w przedmiotowych wskazaniach.
- Panele celowane NGS są objęte zakresem ubezpieczenia zdrowotnego w wielu państwach. W niektórych, m.in. z uwagi na zmniejszające się koszty NGS, panele są częściowo zastępowane przez sekwencjonowanie całego eksomu lub całego genomu.

- Zastosowanie paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich może przyczynić się do istotnego skrócenia tzw. „odysei diagnostycznej" i wcześniejszego postawienia diagnozy. Może to prowadzić do istotnych oszczędności w systemie opieki zdrowotnej, przy czym ich skala jest trudna do oszacowania.
- Wprowadzenie ocenianych świadczeń do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy.
- Analiza potencjału wykonawczego polskiego systemu opieki zdrowotnej wskazuje, że przewidywana w KŚOZ i opiniach ekspertów klinicznych liczba paneli NGS jest możliwa do wykonania.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiot zlecenia

Podstawę podjęcia prac nad raportem stanowi zlecenie Ministra Zdrowia (pismo znak: DLG.781.5.2025.PM) z dnia 30 października 2025 r. z art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461) dotyczące wydania rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej pn.:

- Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi oraz
- Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem warunków realizacji świadczenia oraz potencjału wykonawczego. Ponadto, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.) zlecono przygotowanie wyceny dla przedmiotowych świadczeń.

Na potrzeby wydania rekomendacji do pisma zlecającego dołączono 2 Karty Świadczeń Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) opracowane przez Konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej oraz materiały dodatkowe (5 załączników).

Historia korespondencji oraz spotkań z interesariuszami

Data	Przedmiot korespondencji
Spotkania i korespondencja z interesariuszami	
31.10.2025 r.	Agencja otrzymała zlecenie MZ w przedmiotowej sprawie (pismo znak: DLG.781.5.2025.PM).
17.12.2025 r.	Agencja wystosowała pisma z prośbą o opinię w sprawie zasadności zakwalifikowania przedmiotowych świadczeń jako świadczeń gwarantowanych do 8 ekspertów: 2 konsultantów krajowych (KK), 3 konsultantów wojewódzkich (KW) i 3 innych ekspertów klinicznych. Otrzymano 4 opinie (od KK w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej – opinia z dn. 23.01.2026 r., KW w dziedzinie genetyki klinicznej w woj. mazowieckim – opinia z dn. 21.01.2026 r., 2 innych ekspertów klinicznych – opinie z dn. 13.01.2026 r. i 22.01.2026 r.).
21.01.2026 r.	Agencja wystosowała pismo do Prezesa NFZ z prośbą o przedstawienie opinii dotyczącej skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, związanych z zakwalifikowaniem przedmiotowych świadczeń jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.
03.03.2026 r.	Agencja otrzymała odpowiedź od Prezesa NFZ (znak sprawy: NFZ-DSOZ-WSKP.4012.13.2026, 2026.95844.TOK) w sprawie przygotowania opinii w zakresie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku zakwalifikowania przedmiotowych świadczeń jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

4. Analiza problemu decyzyjnego

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z definicją obowiązującą w państwach członkowskich Unii Europejskiej choroby rzadkie to schorzenia występujące z częstością niższą niż 5 na 10 000 osób, zwykle uwarunkowane genetycznie, o przewlekłym i często ciężkim przebiegu, prowadzące do niepełnosprawności lub przedwczesnego zgonu[1].

Obecnie opisano około 8 000 chorób rzadkich, a ich liczba systematycznie rośnie. W klasyfikacji ICD-10 zawarto jedynie około 250 kodów dedykowanych chorobom rzadkim (są wymienione głównie w grupie Q – ok. 20-25% jest związanych z wrodzonymi wadami rozwojowymi – a także w grupach E, F, G, H, I, J, K, L, M, N), co sprawia, że liczne jednostki chorobowe trafiają do niespecyficznych kategorii, takich jak „inne określone" lub „nieokreślone". Z tego względu kluczowe znaczenie ma system dedykowany chorobom rzadkim: kody ORPHA, opracowane przez europejskie konsorcjum Orphanet, które stanowią obecnie najbardziej kompleksową nomenklaturę obejmującą ponad 6 000 jednostek chorobowych. Od 2015 r. w Polsce istnieje obowiązek stosowania kodów ORPHA w przypadku rozpoznania choroby rzadkiej[2,3,4,5].

Choroby rzadkie cechują się szerokim spektrum klinicznym. Obejmują zespoły i izolowane wady rozwojowe, niepełnosprawność intelektualną oraz schorzenia neurologiczne, kardiologiczne, nefrologiczne, endokrynologiczne, gastroenterologiczne, dermatologiczne, okulistyczne, onkologiczne, immunologiczne i metaboliczne. Szacuje się, że około **80% chorób rzadkich ma etiologię genetyczną.** Spośród nich około **70% manifestuje się w wieku dziecięcym,** a około **3% ujawnia się już w okresie noworodkowym**[6,7,8].

Etiologia i patogeneza

Dokładne przyczyny wielu chorób rzadkich wciąż nie są znane. Uważa się jednak, że 72–80% z nich wynika z czynników genetycznych. Pozostałe mogą być związane z narażeniem na czynniki środowiskowe, takie jak substancje biologiczne, chemiczne czy fizyczne, a także z elementami diety[9]. Jedną z najważniejszych przyczyn chorób rzadkich są różnorodne warianty genetyczne, które mogą przyjmować wiele postaci, od zmian pojedynczych nukleotydów po modyfikacje obejmujące rozległe, sąsiadujące lub odległe fragmenty DNA. Warianty te mogą również wpływać na liczbę kopii genów w wyniku dużych delecji lub duplikacji. Zazwyczaj częściowe zmiany liczby kopii prowadzą do utraty funkcji genu (ang. *loss-of-function*), natomiast zwiększenie liczby kopii całego genu może skutkować mutacją typu *gain-of-function*. Całkowita utrata genu najczęściej wiąże się również z utratą jego funkcji. W niektórych przypadkach zmiany liczby kopii obejmują grupę sąsiadujących genów, prowadząc do powstania tzw. zespołów genów sąsiadujących. Jeśli natomiast modyfikacje dotyczą jednocześnie więcej niż jednego genu, pacjent może przejawiać cechy kliniczne kilku zaburzeń równocześnie, co skutkuje bardziej złożonym fenotypem utrudniającym postawienie diagnozy. Dodatkowo zmiany w regionach DNA

[1] *Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Załącznik. Plan dla Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 26.11.2025 r.*

[2] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[3] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[4] *Minister Zdrowia. (2025). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego zakresu danych zdarzenia medycznego przetwarzanego w systemie informacji oraz sposobu i terminów przekazywania tych danych do Systemu Informacji Medycznej. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, 2025, poz. 866. Pozyskano: https://dziennikustaw.gov.pl/DU/2025/866, data: 22.12.2025 r.*

[5] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Fundusz Zdrowia. (2025). Choroby rzadkie. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/, dostęp z 26.11.2025 r.*

[6] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[7] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[8] *Gürkan, H., & Bilge Satkın, N. (2025). The Importance of Genetic Diagnosis in Rare Diseases. Balkan medical journal, 42(2), 92–93. https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-270125.*

[9] *Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.*

o dotąd nieznanej funkcji, zlokalizowanych w obszarach zmienności liczby kopii, mogą wywoływać obraz kliniczny odmienny od przewidywanego na podstawie znanych funkcji genów. Istotną rolę w etiologii chorób rzadkich odgrywają również zmiany liczby powtórzeń nukleotydów w tzw. regionach repetytywnych. Zwiększenie lub zmniejszenie liczby powtórzeń może prowadzić do **zyskania lub utraty funkcji genu,** a do takich zmian dochodzi często podczas mejozy w wyniku niedopasowania nici DNA[10].

Z punktu widzenia etiologii kluczowe jest również rozróżnienie pomiędzy wariantami germinalnymi, a mutacjami somatycznymi, ponieważ oba typy zmian odmiennie wpływają na powstawanie chorób rzadkich.

- **Warianty germinalne,** dziedziczone od rodziców, powstają w komórkach rozrodczych lub we wczesnym etapie rozwoju embrionalnego i są obecne we wszystkich komórkach organizmu, co skutkuje przekazywaniem ich potomstwu. Stanowią one podstawę chorób dziedzicznych, które są dominującą grupą wśród chorób rzadkich.
- **Mutacje somatyczne** powstają po zakończeniu wczesnego rozwoju embrionalnego pod wpływem czynników środowiskowych, błędów replikacji DNA lub innych procesów komórkowych. Występują jedynie w określonych tkankach, nie dotyczą komórek rozrodczych, a więc nie są dziedziczone[11].

Rozpoznanie

Ze względu na heterogeniczność, złożoność oraz indywidualnie rzadkie występowanie poszczególnych chorób rzadkich, ich diagnozowanie i całościowa ocena stanowią znaczące wyzwanie, a wielu pacjentów przechodzi wieloletnią „odyseję diagnostyczną", często nie uzyskując właściwego rozpoznania przed śmiercią. Badania pokazują, że prawidłową diagnozę stawia średnio dopiero **ósmy specjalista,** a wcześniej chorzy otrzymują zwykle **2–3 błędne rozpoznania**[12]**.**

Pierwszym etapem diagnostyki chorób rzadkich jest kompleksowa ocena kliniczna, obejmująca szczegółowy wywiad, analizę wcześniejszej dokumentacji, ocenę objawów, badanie przedmiotowe oraz odpowiednie badania obrazowe. W przypadkach podejrzenia zajęcia wielonarządowego konieczne jest wykonanie rozszerzonych badań laboratoryjnych i konsultacji specjalistycznych. Ponieważ większość chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, istotnie znaczenie ma laboratoryjna diagnostyka genetyczna. Stosuje się w niej szeroki zakres technik laboratoryjnych z obszaru genetyki medycznej, które można podzielić na 3 kategorie[13,14,15,16].

Tabela 1. Techniki laboratoryjne z obszaru genetyki medycznej stosowane w chorobach rzadkich

Rodzaj metody	Omówienie
Cytogenetyka klasyczna	Badania polegające na ocenie liczby i struktury chromosomów, obejmujące m.in. analizę kariotypu.
Cytogenetyka molekularna	Badania polegające na ocenie określonych regionów chromosomowych, takie jak: o fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. *fluorescence in situ hybrydization*, FISH), o porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. *array comparative genome hybridization*, aCGH), o zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond, MLPA), o ilościowa fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *quantitative fluorescent polymerase chain reaction*, QF-PCR), o optyczne mapowanie genomu (ang. *optical genome mapping*, OGM).
Biologia molekularna	Badania ukierunkowane na wykrywanie konkretnych wariantów patogennych w tym mutacji dynamicznych lub zmian w sekwencji genów obejmujące: o reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) i jej odmiany, o sekwencjonowanie Sangera o sekwencjonowanie wysokoprzepustowe (np. NGS) Badania zmian epigenetycznych (badanie metylacji) obejmujące:

[10] *Ceylaner, S., Ceylaner, G., & Melegh, B. (2024). Essentials of rare diseases: Basic guideline for physicians. Pozyskano z: https://mjcrud-uems.pte.hu/sites/mjcrud-uems.pte.hu/files/essentials_of_rare_diseases_upd.pdf, dostęp z 27.11.2025 r.*

[11] *Ibidem*

[12] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do KŚOZ wydanych na potrzeby przedmiotowego zlecenia MZ.*

[13] *Ceylaner, S., Ceylaner, G., & Melegh, B. (2024). Essentials of rare diseases: Basic guideline for physicians. Pozyskano z: https://mjcrud-uems.pte.hu/sites/mjcrud-uems.pte.hu/files/essentials_of_rare_diseases_upd.pdf, dostęp z 27.11.2025 r.*

[14] *Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. (2025). Choroby rzadkie. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/, dostęp z 26.11.2025 r.*

[15] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[16] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

Rodzaj metody	Omówienie
	○ reakcja łańcuchowa polimerazy specyficzna dla metylacji DNA (ang. *methylation-specific polymerase chain reaction*, MS-PCR); ○ multipleksowa reakcja ligacji zależnej od sond, specyficzna dla metylacji (ang. *methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*, MS-MLPA). ○ mikromacierze metylacyjne.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Choroby rzadkie stanowią heterogeniczną grupę schorzeń o dużej różnorodności fenotypowej i genetycznej w obrębie poszczególnych schorzeń. Ze względu na niewielką liczbę dotkniętych osób możliwości badania każdej choroby są ograniczone, w wyniku czego choroby rzadkie są zazwyczaj słabo lub nie w pełni poznane[17].

Pomimo dużej różnorodności choroby rzadkie wykazują kilka wspólnych właściwości:

- większość z nich ma podłoże genetyczne (ok. 80%), co zwiększa ryzyko zachorowania wśród krewnych; często współwystępują z niepełnosprawnością fizyczną lub intelektualną;
- zwykle przebiegają przewlekle lub ciężko;
- nierzadko skracają długość życia;
- ich diagnostyka i leczenie są na ogół kosztowne;
- skuteczne terapie obejmują jedynie niewielki odsetek pacjentów, a osoby dotknięte tymi schorzeniami często doświadczają wykluczenia społecznego z powodu ograniczeń edukacyjnych oraz trudnej sytuacji socjalnej wynikającej z braku możliwości pracy własnej lub opiekunów[18].

Poniżej przedstawiono kliniczne sygnały ostrzegawcze sugerujące nierozpoznaną chorobę rzadką w poszczególnych okresach życia[19].

Tabela 2. Kliniczne sygnały ostrzegawcze sugerujące nierozpoznaną chorobę rzadką w poszczególnych okresach życia

Punkt czasowy	Wskaźniki
Okres prenatalny	○ Nieprawidłowe wyniki badań prenatalnych; ○ Liczne wady wrodzone; ○ Wada wrodzona oraz narażenie na teratogeny; ○ Wada wrodzona oraz trudności z zajściem w ciążę i/lub nawracające poronienia.
Okres noworodkowy	○ Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób genetycznych; ○ Nieprawidłowy wynik badań przesiewowych noworodka, np. testu suchej kropli krwi, wrodzona utrata słuchu, wrodzone wady serca; ○ Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka, zwłaszcza w połączeniu z dodatkowymi czynnikami, np. obciążonym wywiadem rodzinnym; ○ Przedłużony pobyt na oddziale intensywnej terapii noworodka.
Wczesne dzieciństwo	○ Wysoka liczba wizyt w ramach podstawowej opieki zdrowotnej; ○ Brak osiągania rozwojowych kamieni milowych i/lub regres rozwoju; ○ Długi czas hospitalizacji; ○ Wysoka liczba wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym; ○ Liczne wizyty u specjalistów, zwłaszcza w wielu różnych specjalnościach; ○ Problemy szkolne.
Okres dojrzewania i przejścia do opieki dla osób dorosłych	○ Przedwczesne lub opóźnione dojrzewanie, zaostrzenie fenotypu.
Zgony w dzieciństwie oraz opieka paliatywna	○ Skierowanie do opieki paliatywnej; ○ Zgony w dzieciństwie (pojedyncze lub powtarzające się w rodzinie).

[17] *Liu, J., Barrett, J. S., Leonardi, E. T., Lee, L., Roychoudhury, S., Chen, Y., & Trifillis, P. (2022). Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives. Journal of clinical pharmacology, 62 Suppl 2(Suppl 2), S38–S55. https://doi.org/10.1002/jcph.2134.*

[18] *Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Załącznik. Plan dla Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 26.11.2025 r.*

[19] *Baxter, M. F., Hansen, M., Gration, D., Groza, T., & Baynam, G. (2023). Surfacing undiagnosed disease: consideration, counting and coding. Frontiers in pediatrics, 11, 1283880. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1283880.*

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Szacuje się, że około 75% chorób rzadkich ujawnia się w wieku dziecięcym, przy czym blisko 35% przypadków skutkuje zgonem w pierwszym roku życia, a około 30% przed ukończeniem piątego roku. Należy jednak zaznaczyć, że część zaburzeń o etiologii genetycznej manifestuje się dopiero w późniejszych etapach życia, czyli w okresie adolescencji, dorosłości, a nawet w siódmej lub ósmej dekadzie, co oznacza, że wiek zachorowania nie stanowi kryterium wykluczającego podłoże genetyczne[20].

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dokładna liczba chorób rzadkich pozostaje nie do ustalenia. Obecne szacunki wskazują na istnienie kilku tysięcy takich jednostek, jednak katalog ten pozostaje otwarty, ponieważ regularnie opisywane są nowe schorzenia. Dodatkowo postęp genetyki ujawnia, że choroby o zbliżonym fenotypie mogą w rzeczywistości stanowić odrębne jednostki wynikające z mutacji w różnych genach, co dodatkowo komplikuje ich klasyfikację[21].

Mimo że poszczególne choroby rzadkie występują sporadycznie, łącznie dotyczą one szacunkowo 27 do 36 milionów osób w Unii Europejskiej. Przyjmuje się, że choroby rzadkie dotyczą 6 do 8% populacji, co w odniesieniu do danych demograficznych Polski oznacza, że dotkniętych nimi jest od 2 do 3 milionów mieszkańców. Należy jednak podkreślić, że w Polsce brakuje rzetelnych danych epidemiologicznych dotyczących chorób rzadkich, a także nie istnieje jednolity, ogólnokrajowy rejestr umożliwiający precyzyjne określenie faktycznej liczby chorych (Polski Rejestr Chorób Rzadkich jest wciąż w trakcie tworzenia). Choć funkcjonują rejestry dla wybranych jednostek chorobowych oraz inne zbiory danych o potencjalnej wartości epidemiologicznej, zazwyczaj nie pozwalają one na dokładne określenie częstości występowania poszczególnych schorzeń. Wyjątek stanowią choroby rzadkie związane z wrodzonymi wadami rozwojowymi, rejestrowane w Polskim Rejestrze Wrodzonych Wad Rozwojowych, które obejmują około 20 do 25% wszystkich przypadków[22,23,24].

Aktualne postępowanie medyczne

U pacjentów z podejrzeniem choroby rzadkiej, lecz bez ustalonego rozpoznania, pierwszym etapem postępowania jest możliwie najdokładniejsza identyfikacja potencjalnej grupy chorób rzadkich lub dominujących objawów, co pozwala zawęzić spektrum diagnostyczne i ukierunkować dalszą ocenę kliniczną. W tym kontekście ścieżka diagnostyczna powinna obejmować szczegółowy wywiad, dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz odpowiednio dobrany zestaw badań dodatkowych, z uwzględnieniem zasadności wykonania diagnostyki w kierunku chorób o podłożu genetycznym. U pacjenta z rozpoznaną chorobą rzadką kluczowym etapem postępowania jest opracowanie i wdrożenie odpowiedniego planu leczenia, dostosowanego do charakteru choroby[25].

Istotnym wyzwaniem w leczeniu chorób rzadkich pozostaje ograniczona dostępność terapii celowanych. W konsekwencji dla wielu chorób rzadkich nadal brak jest swoistego leczenia, a postępowanie terapeutyczne opiera się głównie na terapii objawowej i opiece podtrzymującej, które nie wpływają na podstawowe mechanizmy patofizjologiczne choroby. Leczenie

[20] *Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.*

[21] *Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. (2025). Choroby rzadkie i ultrarzadkie. Jak rozpoznawać, jak leczyć? Pozyskano z: http://www.rejestrwad.pl/choroby-rzadkie/choroby-rzadkie-i-ultrarzadkie, dostęp z 28.11.2025 r.*

[22] *Pieklak, M., Pałka, K., Frelas, K., Rumiancew, K., Kiełczewski, T., Kamińska, E., Marciniak, A., & Smaga, A. (2020). Choroby rzadkie: dostępność terapii – przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski. Domański Zakrzewski Palinka sp. k.; PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Pozyskano z: https://www.dzp.pl/files/shares/Publikacje/Raport%20Choroby%20rzadkie%20dost%C4%99pno%C5%9B%C4%87%20terpii%20przegl%C4%85d%20polskich%20rozwi%C4%85za%C5%84%20i%20rekomendacje%20dla%20Polski.pdf, dostęp z 28.11.2025 r.*

[23] *Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Załącznik. Plan dla Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 26.11.2025 r.*

[24] *European Commission. (2025). Rare diseases. Pozyskano z: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en?; dostęp z 28.11.2025 r.*

[25] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Drogowskaz postępowania z pacjentem z chorobą rzadką – informacja dla lekarza. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/drogowskaz/drogowskaz-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-rzadka-informacja-dla-lekarza, dostęp z 28.11.2025 r.*

przyczynowe dostępne jest w przypadku nielicznych chorób rzadkich, a stosowane w nich leki określane są mianem leków sierocych[26,27,28].

Postępowanie terapeutyczne w dziedzicznych chorobach rzadkich obejmuje szerokie spektrum interwencji, takich jak dietoterapia, leczenie farmakologiczne, zabiegi chirurgiczne czy przeszczepienie szpiku kostnego. W ich terapii wykorzystuje się m.in. leki małocząsteczkowe, przeciwciała monoklonalne, enzymatyczną terapię zastępczą, terapie genowe, komórkowe oraz podejście polegające na repozycjonowaniu istniejących leków. Szczególne znaczenie mają rozwijające się dziedziny, takie jak terapia oligonukleotydowa, terapia komórkami macierzystymi oraz terapia genowa, które otwierają nowe możliwości leczenia chorób dotychczas pozbawionych skutecznych opcji terapeutycznych[29].

Ustalenie rozpoznania kończy odyseję diagnostyczną, ogranicza hospitalizacje diagnostyczne i obciążające dla pacjenta badania, a także umożliwia dalsze postępowanie zgodne z rozpoznaniem. Postawienie diagnozy wiąże się także z szeregiem innych korzyści, zarówno dla pacjentów jak i systemu opieki zdrowotnej. Wskazano je w rozdziale 4.3.2 (część: Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców, świadczeniodawców i płatnika).

4.2. Wytyczne kliniczne

4.2.1. Metodyka

W dniach 25–27.11.2025 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących badania genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne na stronach internetowych polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, wybranych organizacji i instytucji zajmujących się EBM i HTA oraz w innych dostępnych źródłach wskazanych poniżej.

Wyszukiwanie przeprowadzono z zastosowaniem różnych kombinacji następujących słów kluczowych: *next generation sequencing*, *next-generation sequencing*, *NGS*, *high throughput nucleotide sequencing*, *high-throughput DNA sequencing*, *high-throughput RNA sequencing*, *massively parallel sequencing*, *targeted sequencing panels*, *genome sequencing*, *sequencing*, *small panels NGS*, *medium panels NGS*, *small targeted NGS panels*, *medium targeted NGS panels*, *rare diseases*, *orphan diseases*, *rare disorders*, *ultra-rare diseases*, *germline mutations*, *guidelines*, *recommendations*, *consensus*, *statement*, *guidance*.

Wyszukiwanie przeprowadzono m.in. na stronach następujących instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka (PTGC),
- European Society of Human Genetics (ESHG),
- Association for Clinical Genomic Science (ACGS),
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG),
- Association for Molecular Pathology (AMP),
- Canadian College of Medical Geneticists (CCMG),
- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC),
- German Society of Human Genetics (GSHG),
- European Reference Network (ERN),
- European Molecular Genetics Quality Network (EMQN),
- Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE),

[26] *Chaudhary, A., & Kumar, V. (2025).* Rare diseases: a comprehensive literature review and future directions. Journal of Rare Diseases, *4, Article 33. https://doi.org/10.1007/s44162-025-00099-6.*

[27] *Orphanet. (2025). O lekach sierocych. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pl/other-information/about-orphan-drugs?stapage=what, dostęp z 22.12.2025 r.*

[28] *European Medicines Agency. (2025). Orphan designation. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/orphan-designation; dostęp z 22.12.2025 r.*

[29] *Han, Q., Fu, H., Chu, X., Wen, R., Zhang, M., You, T., Fu, P., Qin, J., & Cui, T. (2022). Research advances in treatment methods and drug development for rare diseases. Frontiers in pharmacology, 13, 971541. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.971541.*

- National Society of Genetic Counselors (NSGC),
- Dutch Society for Clinical Genetic Laboratory Diagnostics (VKGL).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne, wolnotekstowe wyszukiwanie w przeglądarkach google.com oraz Google Scholar (https://scholar.google.com/), a także na stronach TripDataBase (www.tripdatabase.com), GIN Guidelines International Network (http://www.g-i-n.net/, https://guidelines.ebmportal.com/), UpToDate (https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate).

4.2.2. Opis

Do analizy włączono 12 publikacji, w tym: 8 dokumentów wytycznych opracowanych przez 13 towarzystw naukowych lub innych instytucji (GFH, BVDH, DGP, ÖGH, NHS, ACGS, SEGO, AEDP, EuroGentest, ESHG, PTGiP, PTGC, ACMG), 1 schemat postępowania w przypadku pacjentów z chorobami rzadkimi zamieszczony w serwisie polskiego Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (chorobyrzadkie.gov), 1 konsensus ekspertów dotyczący przesiewowych badań genetycznych noworodków w kierunku chorób monogenowych (Tong 2022) i 1 dokument o charakterze stanowiska organizacji (ang. *position statement* – NSGC 2023). W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis rekomendacji.

Dokumenty mają charakter opisowy i przedstawiają zalecenia w formie narracyjnej, bez zastosowania formalnych metod oceny wiarygodności dowodów lub siły poszczególnych zaleceń.

Tabela 3. Opis rekomendacji klinicznych dotyczących diagnostyki chorób rzadkich

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
chorobyrzadkie.gov 2025[30] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia* **Polska**	**Schemat postępowania z pacjentem z chorobą rzadką (w tym działań w zakresie diagnostyki) opracowany w ramach Planu dla Chorób Rzadkich przez grono ekspertów zajmujących się chorobami rzadkimi w codziennej praktyce.** *Komentarz analityka AOTMiT: instrukcje nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania NGS, ale odnoszą się ogólnie do diagnostyki genetycznej.* Pacjent z podejrzeniem choroby rzadkiej – bez postawionego rozpoznania: o W pierwszej kolejności zaleca się identyfikację grupy lub choroby rzadkiej, lub zgłoszonych objawów. Identyfikacja danej grupy chorób pozwoli zawęzić badany obszar. o Warto, aby pacjent miał wykonane podstawowe badania diagnostyczne zalecane w danej grupie chorób już na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej, ponownie zawęzi to identyfikację choroby na początkowym etapie diagnostyki oraz pozwoli skierować pacjenta do odpowiedniego specjalisty w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. o Lekarz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na podstawie wyników badań, przeprowadzonego badania przedmiotowego i podmiotowego, w przypadku odpowiednich wskazań medycznych, skieruje pacjenta na odpowiednią diagnostykę zgodnie z profilem choroby na poziomie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub leczenia szpitalnego. o W przypadku podejrzenia choroby rzadkiej, lekarz powinien skierować pacjenta również do poradni genetycznej. Należy pamiętać, że choroby rzadkie to w 80% choroby genetyczne, jednak diagnostyka genetyczna zawsze powinna być poprzedzona wstępną diagnostyką kliniczną, a pacjent powinien mieć postawione podejrzenie choroby lub grupy chorób o podłożu genetycznym. o Podsumowując, wyżej opisana ścieżka pacjenta powinna obejmować szczegółowy wywiad, badanie przedmiotowe i podmiotowe oraz pakiet badań diagnostycznych w tym również rozważenie zastosowania diagnostyki w kierunku chorób genetycznych. o W diagnostyce chorób rzadkich każdy szczegół ma znaczenie – nawet drobna nieprawidłowość zgłoszona przez pacjenta lub stwierdzona w badaniu przedmiotowym może nakierować na chorobę lub grupę chorób rzadkich. Należy pamiętać o dokładnym wywiadzie rodzinnym. Pacjent z chorobą rzadką – z postawionym rozpoznaniem choroby rzadkiej: o Zaleca się sprawdzenie, czy dla danej choroby lub grupy chorób rzadkich dostępny jest Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich (OECR). o W przypadku wskazań medycznych zaleca się skierowanie pacjenta do odpowiedniego OECR (w takim ośrodku pacjent może uzyskać pakiet specjalistycznych badań oraz spersonalizowany plan opieki). o Zaleca się skorzystanie z Platformy Informacyjnej – Świadczeniodawcy i organizacje pacjenckie/ Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich.

[30] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Drogowskaz postępowania z pacjentem z chorobą rzadką - Informacja dla lekarza. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/drogowskaz/drogowskaz-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-rzadka-informacja-dla-lekarza, dostęp z: 28.11.2025 r.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ W przypadku ustabilizowania stanu zdrowia pacjent może zostać ponownie objęty opieką w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zgodnej z zaproponowanym przez OECR planem leczenia lub monitorowania stanu zdrowia pacjenta.
GFH BVDH DGP ÖGH 2025[31] *Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.*, *Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.*, *Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.*, *Österreichische Gesellschaft für Humangenetik.* **Niemcy/Austria**	**Wytyczne dotyczą molekularnej diagnostyki genetycznej z wykorzystaniem metod sekwencjonowania wysokoprzepustowego (ang. *Massive Parallel Sequencing*, MPS).** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne odnoszą się ogólnie do stosowania MPS (synonim NGS) w diagnostyce genetycznej, bez odnoszenia się do konkretnych chorób rzadkich. Wskazują przy tym na zasadność wykorzystania NGS w diagnostyce nierozpoznanych problemów klinicznych (np. niespecyficzne opóźnienie rozwojowe, zaburzenia wzrostu).* ○ Diagnostyczna analiza danych genomowych może być prowadzona z wykorzystaniem paneli NGS, wirtualnego filtrowania danych całego eksomu lub całego genomu (tzw. panele wirtualne) oraz WES i WGS. Metody te stosuje się m.in. w diagnostyce nierozpoznanych problemów klinicznych (np. niespecyficznych opóźnień rozwojowych, zaburzeń wzrostu) oraz w klinicznie i molekularnie heterogennych grupach chorób. ○ Procedury MPS powinny być stosowane w kontekście diagnostycznym, jeśli przyczyniają się do zwiększenia wydajności diagnostycznej oraz poprawy jakości i efektywności opieki nad pacjentem. ○ Diagnostyka powinna uwzględniać analizę tylko tych genów, dla których udokumentowano związek z chorobą. ○ Diagnostyczna analiza danych MPS powinna być ukierunkowana na (zlecone) pytanie kliniczne, aby minimalizować prawdopodobieństwo wykrycia przypadkowych wyników. ○ Warianty spełniające zdefiniowane parametry jakości w ramach walidacji laboratorium nie wymagają potwierdzenia inną techniką diagnostyczną. ○ Do analizy bioinformatycznej powinno się używać aktualnego genomu referencyjnego, dla którego dostępne są wszystkie istotne źródła danych. ○ Warianty raportowane w kontekście diagnostycznym i ich ocena powinny być udostępnione publicznie poprzez krajowe i międzynarodowe bazy danych. ○ Do interpretacji wariantów konieczna jest dostępność pełnych informacji klinicznych o pacjencie. W przypadku analiz typu Trio dostępne powinny być również informacje kliniczne o rodzicach. Interpretacja rzadkich wariantów wykrywanych metodą NGS powinna odbywać się w kontekście fenotypu pacjenta. ○ Należy zapewnić pełną ocenę wszystkich wariantów istotnych w kontekście zlecenia badania i/lub pytania klinicznego, nawet jeśli zidentyfikowano już wariant wyjaśniający fenotyp. ○ Warianty VUS powinny być raportowane tylko wtedy, gdy fenotyp pacjenta jest zgodny z genem, w którym je wykryto, a patogenność wariantu jest prawdopodobna. Należy również uwzględnić możliwość uzyskania dalszych informacji o patogenności w wyniku dodatkowych badań.
NHS 2024 i 2025[32,33] *National Health Service England* **Anglia**	**Krajowy katalog testów genomu (ang. *National Genomic Test Directory*) określony przez NHS w Anglii wraz ze wskazaniami oraz kryteriami kwalifikacji pacjentów do testów genetycznych oraz ścieżka postępowania diagnostycznego z użyciem badań genomu w chorobach rzadkich.** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS, ale do ogólnego użycia NGS. Małe i średnie panele NGS są wymieniane jako jedna z opcji możliwych do zastosowania, jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby.* Krajowy katalog testów genomu (ang. *National Genomic Test Directory*): ○ Katalog określa testy genomiczne zalecane przez NHS w Anglii w celu wykrycia chorób rzadkich i dziedzicznych, technologię ich wykonywania oraz pacjentów, którzy będą mogli skorzystać z testu. W dokumencie określono kryteria kwalifikacji pacjentów do wykonania testu w ramach danego wskazania oraz listę specjalizacji klinicznych, które mogą go zlecić. ○ **Rodzaje testów oraz technologii zalecane w chorobach rzadkich i dziedzicznych: sekwencjonowanie całego genomu (ang. *whole genome sequencing*, WGS), sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole exome sequencing*, WES), duże panele genowe (ang. *large panel*) związane z konkretną grupą chorób, małe lub średnie panele genowe (ang. *small/medium panels*) jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby, sekwencjonowanie pojedynczego genu lub testy wariantowe gdy podejrzenie dotyczy konkretnego genu lub znanej mutacji**. W zależności od wskazania zastosowanie mogą mieć także: testowanie CNV (warianty liczby kopii, ang. *copy number variation*), analiza metylacji, testy mikromacierzy, testy na nieprawidłowości chromosomowe i inne.

[31] *GFH BVDH DGP ÖGH. (2025). S1- Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz- Sequenzierverfahren (Massives Paralleles Sequenzieren, MPS)". Pozyskano z: https://register.awmf.org/assets/guidelines/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren_2025-07.pdf?utm_source=chatgpt.com, dostęp z 27.11.2025 r.*

[32] *NHS (2025). National Genomic Test Directory. Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/, dostęp z: 28.11.2025 r.*

[33] *NHS (2024). Genomic testing pathway in rare disease. Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-genomic-testing-pathway-in-rare-disease/, dostęp z: 28.11.2025 r.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ **Dokument obejmuje wiele wskazań chorób rzadkich, w których zalecana jest wyżej opisana diagnostyka molekularna, m.in.: zaburzenia rozwojowe lub neuro-rozwojowe, wrodzone wady serca lub kardiomiopatie, zaburzenia endokrynologiczne, choroby okulistyczne, choroby hematologiczne i zaburzenia krzepliwości, choroby metaboliczne, choroby neurologiczne. Ponadto dokument uwzględnia także wskazania prenatalne, np. anomalie płodu z podejrzeniem przyczyny genetycznej, testy przed i okołoporodowe, testy nieinwazyjne przy znanej mutacji rodzicielskiej.** ○ Test może być zlecony tylko wtedy, gdy spełniona jest przesłanka, że wynik badania ma realny potencjał zmiany dalszego postępowania medycznego, np. wpłynie na diagnostykę, decyzje terapeutyczne, programy obserwacji, poradnictwo reprodukcyjne. Test musi być wykonany w akredytowanym laboratorium. ○ Przy podejrzeniu choroby rzadkiej warto zastanowić się nie nad pojedynczym genem, ale nad całą grupą możliwych przyczyn, a dobór metody testowej powinien uwzględniać charakter choroby i typ spodziewanych zmian genetycznych. Dobór testu nie jest determinowany przez konkretny gen, lecz przez wskazanie kliniczne. Wyniki testu należy interpretować w kontekście danych klinicznych i rodzinnych. Marginalne warianty lub zmiany nie zawsze będą istotne klinicznie, stąd ważna jest współpraca kliniczno-genetyczna. ○ Katalog badań jest aktualny na styczeń 2025 r. Ścieżka postępowania diagnostycznego z użyciem badań genomu w chorobach rzadkich: ○ Identyfikacja osoby lub rodziny, która mogłaby odnieść korzyść z testowania genomowego; uwzględnienie przesłanek wskazujących na możliwą diagnozę genomową, takich jak: skrajne, nietypowe lub wyjątkowe cechy kliniczne przy zgłoszeniu się pacjenta; początek choroby we wczesnym wieku; zaskakujący wynik badania bez innego wyjaśnienia; wywiad rodzinny w kierunku danej choroby lub chorób powiązanych; wielokrotne diagnozy lub wady wrodzone. ○ Wybór odpowiedniego badania w oparciu o National Genomic Test Directory (katalog opisany powyżej). ○ Rozpoczęcie procesu testowania, obejmujące przedstawienie oferty wykonania badania genomowego i przeprowadzenie procedury uzyskania zgody, z zastosowaniem właściwych formularzy dokumentujących rozmowę dla sekwencjonowania całego genomu (WGS) i badań innych niż WGS. ○ Pobranie odpowiedniego materiału biologicznego; najczęściej wymagane jest pobranie pojedynczej próbki krwi do probówki z EDTA, z możliwością odstępstw zależnie od rodzaju badania. ○ Przekazanie próbki do laboratorium wraz z kompletną dokumentacją zawierającą wszystkie wymagane informacje, przy zachowaniu kopii dokumentacji w aktach pacjenta. ○ Odebranie wyników i podjęcie dalszych działań, zgodnie z ich charakterem; część wyników może mieć bezpośrednie znaczenie kliniczne, inne mogą wymagać konsultacji zespołu wielodyscyplinarnego lub dodatkowej diagnostyki. ○ Uwzględnienie szerszych konsekwencji testowania dla rodziny, w tym potrzeby przeprowadzenia badań kaskadowych oraz oceny implikacji reprodukcyjnych.
ACGS 2024[34] *Association for Clinical Genomic Science* **Wielka Brytania**	**Wytyczne dotyczące klasyfikacji wariantów w chorobach rzadkich przeznaczone przede wszystkim do ogólnego stosowania przy klasyfikacji wariantów o wysokiej penetracji z mendlowskimi wzorcami dziedziczenia, obejmującymi diagnostykę postnatalną, prenatalną oraz w przypadku utraty ciąży. Wytyczne obejmują również raportowanie wariantów sekwencji niekodujących, zmniejszonej penetracji, wariantów hipomorficznych oraz alleli ryzyka.** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS, ale rozróżniają użycie NGS: pojedynczych genów, dużego panelu genów oraz WGS/WES.* ○ Szybka i dokładna diagnoza molekularna może mieć kluczowe znaczenie dla zapewnienia optymalnej opieki nad pacjentem i jego rodziną, w tym ukierunkowania leczenia. Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. next generation sequencing, NGS) można zastosować do sekwencjonowania całego genomu (ang. whole genome sequencing, WGS), które przeprowadza się jako test pierwszej linii dla pacjentów z rzadkimi chorobami. ○ Wśród rekomendowanych badań genetycznych wytyczne wymieniają m.in. metodę NGS wskazując na zasadność zastosowania zarówno testów dużych paneli genów jak i analizy całego eksomu/genomu. ○ Specyfika fenotypu jest kluczowym kryterium dowodowym w interpretacji wariantów. Gdy testowanie przeprowadzane jest na poziomie eksomu lub genomu w celu diagnozowania bardzo rzadkich zaburzeń, optymalnym rozwiązaniem jest podejście multidyscyplinarne, ○ Wytyczne wymieniają poszczególne typy badań NGS w przypadkach, w których fenotyp pacjenta lub historia rodzinna są wysoce specyficzne dla choroby o pojedynczej etiologii genetycznej. Obejmują one: ○ test pojedynczego genu: jeśli fenotyp pacjenta jest „dobrze dopasowany" do konkretnej etiologii genetycznej, istnieje wysokie prawdopodobieństwo wstępne, że wariant w tym genie jest przyczynowy, a swoistość testu jest wysoka;

[34] *Durkie, M., Cassidy, E.-J., Berry, I., Owens, M., Turnbull, C., Scott, R. H., Taylor, R. W., Deans, Z. C., Ellard, S., Baple, E. L., & McMullan, D. J. (2024). ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2024. Association for Clinical Genomic Science (ACGS). Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf, dostęp z: 28.11.2025 r.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ duży panel genów: w przypadku warunków genetycznie heterogennych, prawdopodobieństwo znalezienia wariantu przyczynowego to suma prawdopodobieństw w poszczególnych genach; ○ sekwencjonowanie całego eksomu lub genomu: niezależnie od genu z filtrowaniem wariantów wg trybu dziedziczenia zwiększa swoistość w porównaniu do podejścia panelowego. ○ Raportowanie wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*, VUS) w kontekście WGS, WES i dużych paneli genowych. ○ warianty VUS powinny być uwzględniane w raporcie laboratoryjnym tylko wtedy, gdy istnieją silne dowody naukowe na powiązanie genu z chorobą lub gdy takie dowody są w przygotowaniu. ○ Przechowywanie danych o wariantach w celu przyszłej ponownej analizy. ○ NGS dużych paneli genów, całego eksomu lub całego genomu będzie identyfikować wiele wariantów o niepewnej istotności. Niektóre warianty patogenne mogą nie zostać wykryte przy standardowym filtrowaniu bioinformatycznym. ○ ważne jest, aby dane sekwencyjne były przechowywane w sposób dostępny i bezpieczny, co umożliwi ich przyszłą ponowną analizę w ramach odpowiedniego klinicznie czasu w laboratorium.
SEGO AEDP 2024[35] *Sociedad Espanõla de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (ang. Spanish Society of Gynecology and Obstetrics)* *Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP) (ang. Spanish Association of Prenatal Diagnosis)* **Hiszpania**	**Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie klinicznego zastosowania NGS w prenatalnej diagnostyce genetycznej.** ○ Testy diagnostyczne NGS są zalecane, gdy w badaniu USG wykrywane są pojedyncze lub mnogie nieprawidłowości strukturalne o charakterystycznym wzorcu sugerującym pochodzenie monogenowe (zwykle stosowany jest próg spodziewanej wykrywalności na poziomie 20%, przy czym wkrótce mogą być również brane pod uwagę anomalie o wykrywalności diagnostycznej >10%). ○ NGS stosuje się głównie w przypadkach, w których po wykonaniu ilościowego, fluorescencyjnego PCR (ang. quantitative fluorescence-polymerase chain reaction, QF-PCR) i analizy mikromacierzy chromosomowych (ang. chromosomal microarray analysis, CMA) nie zidentyfikowano zmian genetycznych. Sporadycznie, jeśli istnieje specyficzne podejście diagnostyczne, w którym warianty pojedynczych nukleotydów (ang. single nucleotide variants, SNV) są częstsze niż zmienność liczby kopii DNA (ang. copy numer variation, CNV), niektórzy autorzy sugerują wykonanie analizy NGS jako badania pierwszego rzutu, bez konieczności przeprowadzania CMA. ○ Badania NGS należy również zalecać w ciążach z dużym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości stwierdzonym w oparciu o wywiad rodzinny (poprzedni płód lub martwe urodzenie z wadami strukturalnymi, wcześniejsze chore dzieci), w których nie wykonano ani badań genetycznych prenatalnych, ani postnatalnych (i nie ma dostępnego materiału do badań). ○ Testów diagnostycznych NGS nie należy wykonywać na materiale płodowym pobranym z innych wskazań niż wymienione powyżej (z uwzględnieniem szacowanej wykrywalności diagnostycznej). ○ Ważne jest, aby każdy przypadek był oceniany przez zespół multidyscyplinarny obejmujący genetyków klinicznych i laboratoryjnych, doradców genetycznych, specjalistów medycyny płodowej, neonatologów i/lub pediatrów oraz innych specjalistów medycznych. ○ Możliwe jest zastosowanie następujących podejść, które mają swoje zalety i ograniczenia. Należą do nich: ○ Sekwencjonowanie paneli genowych (od kilku do setek genów). Zaletami tego podejścia są niższe koszty w porównaniu z sekwencjonowaniem eksomu (ang. exome sequencing, ES), mniejsza ilość przechowywanych danych i mniejszy poziom niepewności podczas analizy. Nie jest ono jednak łatwe do aktualizacji, co pociąga za sobą konieczność zaprojektowania i sekwencjonowania nowego panelu w przypadku odkrycia nowych genów lub zmiany fenotypu płodu. ○ ES – sekwencjonowanie eksomu i regionów intronowych obejmujące ok. 20 000 genów z analizą wykorzystującą narzędzia bioinformatyczne. Obejmuje: ○ ES oparte o ontologię fenotypu ludzkiego (ang. Human Phenotype Ontology; HPO). Podejście to oparte jest o analizę genów powiązanych z określonymi fenotypami klinicznymi. Opiera się na określeniu fenotypu płodu za pomocą USG i filtrowaniu genów powiązanych z określonym fenotypem. Ograniczenia tej metody związane są ze zmiennością fenotypu płodu w poszczególnych fazach ciąży oraz w niektórych przypadkach, brakiem opisu prenatalnego HPO. ○ Wirtualny panel ES. Zaletą tego podejścia jest niski poziom niepewności w panelach genowych. Pozwala ono również na dalszą analizę, jeśli fenotyp ewoluuje lub jeśli przyczyna genetyczna nie została zidentyfikowana w pierwotnym panelu. Wirtualne panele mogą obejmować od kilku genów (związanych z określonym schorzeniem klinicznym) do setek, a nawet tysięcy. Najbardziej kompleksowy wirtualny panel ES jest zwykle nazywany „klinicznym ES" i składa się z zaktualizowanego panelu wszystkich chorobowych genów bazy danych Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (około 4 800 genów). ○ Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing, WES) To podejście pozwala na uzyskanie dużej ilości danych, dlatego analiza może być trudna i czasochłonna.

[35] *Abulí, A., Antolín, E., Borrell, A., & et al. (2024). Guidelines for NGS procedures applied to prenatal diagnosis by the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics and the Spanish Association of Prenatal Diagnosis. Journal of Medical Genetics, 61(7), 727-733. https://doi.org/10.1136/jmg-2024-109878.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	Ponadto może wiązać się z wysokim poziomem niepewności. Jednak podejście to pozwala na badanie nowych genów powiązanych z określonymi fenotypami (odkrywanie genów). o Sekwencjonowanie całego genomu (ang. *whole genome sequencing*, WGS), umożliwia sekwencjonowanie wszystkich regionów kodujących i niekodujących. Zazwyczaj koncentruje się na wykrywaniu określonych paneli genów oraz fenotypów. Biorąc pod uwagę złożoność obecnej diagnostyki prenatalnej, danych z całego genomu nie należy wykorzystywać do analizy genów lub regionów genomowych, które nie są jednoznacznie powiązane z chorobą kliniczną. Zalety tego podejścia obejmują bardziej jednorodne pokrycie, co, oprócz wykrywania SNV, umożliwia identyfikację wariantów strukturalnych i regionów powtarzalnych. Wymaga ono jednak bardziej złożonego przetwarzania bioinformatycznego i większej pojemności systemów przechowywania danych. o **Spośród ww. podejść diagnostycznych wykorzystujących NGS wytyczne do diagnostyki prenatalnej zdecydowanie zalecają stosowanie ES.** o W diagnostyce prenatalnej zaleca się stosowanie metody Trio ES (rodzice i płód), ponieważ pozwala ona na odfiltrowanie wielu wariantów nieinformatywnych i przyspiesza badanie.
NSGC 2023[36] *National Society of Genetic Counselors* **USA**	**Stanowisko Towarzystwa NSGC dotyczące zastosowania paneli wielogenowych.** *Komentarz analityka AOTMiT: stanowisko nie odnosi się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS, nie wskazuje też wprost technologii NGS.* o NSGC popiera stosowanie wielogenowych testów panelowych, gdy jest to klinicznie uzasadnione i pod warunkiem właściwego ich wykonania. Testy te mogą stanowić kompleksową i efektywną drogę do identyfikacji genetycznych przyczyn chorób. Przed zleceniem takiego testu świadczeniodawcy powinni dokładnie ocenić zarówno analityczną, jak i kliniczną wiarygodność testu, a także jego użyteczność kliniczną. Dodatkowe czynniki, które należy wziąć pod uwagę, obejmują między innymi: informacje dotyczące wywiadu klinicznego i rodzinnego, zakres genów uwzględnionych w panelu, ograniczenia technologii sekwencjonowania i narzędzi bioinformatycznych oraz zasady interpretacji i raportowania wariantów. o Testy panelowe zwiększają złożoność badań genetycznych i podkreślają znaczenie udziału ekspertów, takich jak doradcy genetyczni, którzy mogą edukować interesariuszy w zakresie właściwego wykorzystania tej technologii, aby ograniczyć ryzyko szkody dla pacjentów oraz niepotrzebne koszty dla systemu ochrony zdrowia. NSGC popiera jasne i przejrzyste zasady ustalania cen, tak aby pacjenci, świadczeniodawcy, laboratoria oraz płatnicy (ubezpieczyciele/instytucje finansujące) mogli w prosty sposób ocenić wartość badań genetycznych w odniesieniu do ich kosztów.
EuroGentest ESHG 2016 i 2022[37,38] *EuroGentest* *European Society of Human Genetics* **Europa**	**Wytyczne dotyczące oceny, walidacji i wdrażania diagnostycznych zastosowań NGS w chorobach genetycznych celem zapewnienia jednolitych standardów jakości oraz harmonizacji diagnostyki NGS w Europie.** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS, ale do ogólnego użycia NGS.* o Wytyczne dotyczą testów NGS zalecanych w diagnostyce chorób rzadkich o podłożu monogenowym. **Dokumenty koncentrują się głównie na ukierunkowanej analizie paneli genów, prowadzonej za pomocą specyficznych metod wychwytywania (ang. *capture assays*) lub poprzez pozyskiwanie materiału z sekwencjonowania całego eksomu (WES).** o W wytycznych z 2016 r. wskazano na brak wystarczających dowodów na zasadność stosowania sekwencjonowania całego genomu (WGS), jednak wytyczne te zaktualizowano w 2022 r., zalecając wprowadzenie analizy WGS do diagnostyki, gdy stanowi ona istotne usprawnienie jakości, efektywności i/lub skuteczności diagnostycznej. o **Zgodnie z wytycznymi technologie NGS zmieniają się dynamicznie, ale nie powinno to powstrzymywać przed wdrażaniem NGS w diagnostyce, ponieważ przynosi pacjentom istotne korzyści. Jedyną przeszkodą uniemożliwiającą stosowanie NGS powinna być słaba jakość testów**. Niewystarczająco zwalidowane testy stanowią zagrożenie dla pacjentów i nie mogą być stosowane klinicznie. o Diagnostykę WGS w kierunku chorób rzadkich i nowotworów (oraz inne metody badań genetycznych) należy wykonywać wyłącznie w akredytowanych laboratoriach.

[36] *NSGC. (2023). Use of Multi-Gene Panel Tests. Pozyskano z: https://www.nsgc.org/Advocacy/Position-Statements/Position-Statements/Post/use-of-multi-gene-panel-tests, dostęp z 27.11.2026 r.*

[37] *Matthijs, G., Souche, E., Alders, M., Corveleyn, A., Eck, S., Feenstra, I., Race, V., Sistermans, E., Sturm, M., Weiss, M., Yntema, H., Bakker, E., Scheffer, H., & Bauer, P. (2016). Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. European journal of human genetics : EJHG, 24(10), 1515. https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.63.*

[38] *Souche, E., Beltran, S., Brosens, E., Belmont, J. W., Fossum, M., Riess, O., Gilissen, C., Ardeshirdavani, A., Houge, G., van Gijn, M., Clayton-Smith, J., Synofzik, M., de Leeuw, N., Deans, Z. C., Dincer, Y., Eck, S. H., van der Crabben, S., Balasubramanian, M., Graessner, H., Sturm, M., … Weiss, M. M. (2022). Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. European journal of human genetics: EJHG, 30(9), 1017–1021. https://doi.org/10.1038/s41431-022-01113-x.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ Zaproponowano system trzystopniowej klasyfikacji testów NGS (A–C) oparty na kompletności pokrycia i stosowania sekwencjonowania uzupełniającego (np. metodą Sangera), umożliwiający porównywalność ofert diagnostycznych między laboratoriami. Podkreślono konieczność opracowania zestawu genów kluczowych dla danego fenotypu, dla których czułość diagnostyczna nie może być obniżona w stosunku do metod tradycyjnych.
PTGiP PTGC 2022[39] *Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka* **Polska**	**Wytyczne dotyczą badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym.** ○ W przypadkach zaburzeń rozwojowych o niejasnej etiopatogenezie uzasadnione mogą być badania z wykorzystaniem technik NGS. O zakresie takich badań i wyborze platformy diagnostycznej decyduje genetyk kliniczny w porozumieniu ze specjalistą w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej lub z biologiem molekularnym posiadającym niezbędne doświadczenie. ○ Diagnostyka wielu chorób monogenowych, w tym m. in. wrodzonych wad metabolizmu, wiąże się z wykorzystaniem wielu innych technik diagnostycznych (biochemicznych, enzymatycznych, immunocytochemicznych i innych) w płynie owodniowym lub w amniocytach niehodowanych lub poddanych hodowli komórkowej. ○ Inne badania genetyczne stosowane w badaniach prenatalnych obejmują m.in.: metody szybkiej diagnostyki molekularnej (qfPCR, FISH, MLPA, BoBs, dPCR) umożliwiające uzyskanie wyniku w trakcie 48–72 godzin (przy czym wyniki powinny być zawsze zweryfikowane po hodowli komórkowej, prowadzonej w celu uzyskania komórek do klasycznej oceny kariotypu płodu) oraz porównawczą hybrydyzację genomową do mikromacierzy (ang. array comparative genomic hybridization, aCGH), która umożliwia wykrycie nie tylko aneuploidii, ale również wielu klasycznych zespołów mikrodelecyjnych i mikroduplikacyjnych. W badaniach przesiewowych stosowane są także nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing, NIPT).
Tong 2022[40] *Newborn Inherited Metabolic Disease Screening Group, Specialized Committee for Birth Defect Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association, Neonatology Group, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association* **Chiny**	**Konsensus dotyczący przesiewowych badań genetycznych noworodków w kierunku chorób monogenowych (w tym chorób rzadkich) z wykorzystaniem technologii NGS oraz zasad ich etycznego wdrażania w systemie ochrony zdrowia w Chinach.** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS, natomiast omawiają panele genowe NGS ogółem oraz panele ukierunkowane na konkretne choroby.* Podstawowe zasady przesiewowych badań genetycznych noworodków. ○ Przy włączaniu jednostek chorobowych do panelu badań genetycznych należy uwzględnić: choroby prowadzące do ciężkich powikłań, niepełnosprawności lub śmierci; choroby o stosunkowo wysokiej częstości występowania i dobrze poznanym mechanizmie; jednostki chorobowe, które we wczesnym okresie nie dają charakterystycznych objawów, ale można je potwierdzić testami laboratoryjnymi; choroby możliwe do wykrycia skuteczną i wiarygodną metodą nadającą się do badań populacyjnych, o akceptowalnym koszcie i niskich wskaźnikach wyników fałszywie dodatnich i ujemnych; choroby, które można leczyć – a wczesna interwencja poprawia rokowanie; choroby o korzystnym stosunku kosztów do korzyści; choroby bez skutecznego leczenia, jeżeli spełniają pozostałe kryteria – gdy wynik może mieć znaczenie dla planowania rodziny; monogenowe choroby o dobrze określonej etiologii i zidentyfikowanych genach sprawczych. ○ Szczególnie rekomendowane są jednostki chorobowe o dobrze poznanej korelacji genotyp – fenotyp, choroby możliwe do diagnozy w okresie noworodkowym, z dostępnym skutecznym leczeniem lub interwencją. ○ Nierekomendowane są: badania genów związanych z chorobami ujawniającymi się w dorosłości, geny niosące jedynie predyspozycje. ○ Geny włączone do panelu powinny spełniać kryteria klasyfikacji klinicznej Clinical Genome Resource (ClinGen). ○ Zaleca się uwzględnienie genów o stosunkowo wysokiej penetracji, z większością znanych wariantów patogennych wykrywalnych wybraną metodą. ○ Opracowano listę chorób monogenowych szczególnie rekomendowanych do testowania genetycznego – lista uwzględniona w dokumencie zawiera 65 chorób rzadkich. ○ W przypadku nakładania się zakresu badań genetycznych i tradycyjnych (np. biochemicznych) wyniki obu metod wzajemnie się uzupełniają i zwiększają dokładność diagnostyczną. Wynik tradycyjnego badania może wspierać interpretację wyniku genetycznego i odwrotnie. W celu zapewnienia skutecznej integracji obu metod, konieczne jest stworzenie sprawnego systemu przekazywania wyników i danych. Zalecenia dotyczące przebiegu przesiewowych badań genetycznych noworodków.

[39] *Sieroszewski, P., Haus, O., Wielgoś, M., Latos-Bielańska, A., Borowiec, M., Borowski, D., ... & Moczulska, H. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, 7(1), 20-33.*

[40] *Tong, F., Wang, J., Xiao, R., et al. (2022). Application of next generation sequencing in the screening of monogenic diseases in China, 2021: A consensus among Chinese newborn screening experts. World Journal of Pediatrics, 18, 235–242. https://doi.org/10.1007/s12519-022-00522-8.*

Towarzystwo naukowe	Zalecenia
	○ **NGS charakteryzuje się:** równoległym sekwencjonowaniem wielu fragmentów, wysoką przepustowością oraz wysoką czułością i swoistością, możliwością oceny liczby kopii genu (dzięki zależności między częstością odczytów a ilością materiału), niższym kosztem analizy pojedynczej zasady niż w sekwencjonowaniu pierwszej generacji. NGS jest szczególnie przydatne w diagnostyce chorób obejmujących wiele genów, rzadkie warianty oraz w identyfikacji nowych genów chorobotwórczych. Główne typy badań NGS to: panele ukierunkowane na konkretne choroby, sekwencjonowanie eksomu (ang. *Whole Exome Sequencing*, WES), sekwencjonowanie całego genomu (ang. *Whole Genome Sequencing*, WGS). ○ Wybór platformy NGS powinien uwzględniać: liczbę próbek, parametry jakościowe, czas analizy, długość odczytów. ○ **Do potwierdzania podejrzanych wariantów wykrytych przez NGS (np. wariantów pojedynczych nukleotydów (ang. *Single Nucleotide Variant*, SNV)) stosuje się zwykle sekwencjonowanie Sangera**. Jeżeli laboratorium posiada zwalidowane inne metody wykrywające określone warianty z wysoką pewnością, może odstąpić od rutynowej weryfikacji tych podejrzanych wariantów – w celu skrócenia czasu i obniżenia kosztów badania. Dla wariantów złożonych, nowych lub rzadkich zaleca się obowiązkową weryfikację. Do czasu zdobycia pełnego doświadczenia i wdrożenia rozbudowanego systemu kontroli jakości, zaleca się weryfikację wszystkich wyników podejrzanych o patogeniczność.
ACMG 2020[41] *American College of Medical Genetics and Genomics* **USA**	**Stanowisko opracowane w celu wsparcia lekarzy kierujących, genetyków laboratoryjnych, doradców genetycznych i innych specjalistów medycznych w zrozumieniu złożoności i implikacji badań sekwencjonowania eksomu (ang. *exome sequencing*, ES), w związku z ich upowszechnieniem w opiece prenatalnej oraz jako wskazówka dla laboratoriów klinicznych w opracowaniu odpowiednich protokołów i zasad dotyczących prenatalnych badań ES.** *Komentarz analityka AOTMiT: wytyczne nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania małych i średnich paneli genowych NGS,* ○ **Sekwencjonowanie eksomu jako jedna z metod NGS, jest metodą zalecaną w genetycznej diagnostyce prenatalnej.** ○ **Jeśli anomalie płodu silnie sugerują określone rozpoznanie, badanie pojedynczego genu lub panel genów oparty na fenotypie może być bardziej odpowiednim badaniem pierwszego rzutu niż ES**. Jednak w przypadku wielu anomalii płodu ES można rozważyć jako opcję, gdy standardowe badania nie pozwalają na ustalenie diagnozy. ○ **Sekwencjonowanie eksomu można rozważyć w przypadku płodu z anomaliami stwierdzonymi w badaniu USG, gdy standardowa analiza CMA i analiza kariotypu nie pozwoliły na postawienie ostatecznego rozpoznania. W przypadku podejrzenia konkretnej diagnozy, badanie molekularne w kierunku sugerowanego schorzenia powinno być pierwszym badaniem (z wykorzystaniem testu pojedynczego genu lub panelu genów).** ○ Chociaż ES może zwiększyć prawdopodobieństwo postawienia ostatecznej diagnozy w porównaniu z testami pojedynczego genu i panelowymi, metoda ta zwiększa również prawdopodobieństwo identyfikacji wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS), przypadkowych ustaleń niezwiązanych z fenotypem płodu oraz wariantów w genach uwzględnionych na liście genów ACMG Secondary Findings (jest to lista wyników wtórnych tj. wyników niezwiązanych z pierwotnym powodem zlecenia badania genetycznego). ○ Potencjalną korzyścią finansową diagnostyki prenatalnej przeprowadzanej metodą ES jest wyeliminowanie konieczności przeprowadzania testów pojedynczego genu i panelu genowego, gdy nie można ustalić konkretnej diagnozy na podstawie fenotypu prenatalnego, wskazującego na konieczność wykonania specyficznych testów genetycznych.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

***AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**; aCGH** – porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. array comparative genomic hybridization); **BoBs** – technika kariotypowania molekularnego (ang. BACs-on-Beads); **CMA** – analiza mikromacierzy chromosomowych (ang. chromosomal microarray analysis); **ClinGen –** Clinical Genome Resource; **CNV** – zmienność liczby kopii (ang. copy number variation); **dPCR** – cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. digital Polymerase Chain Reaction); **EDTA** – kwas etylenodiaminotetraoctowym (ang. ethylenediaminetetraacetic acid); **ES** – sekwencjonowanie eksomu (ang. exome sequencing); **FISH** – hybrydyzacja fluorescencyjna (ang. Fluorescence In Situ Hybridization); **HPO** – ontologia fenotypu ludzkiego (ang. Human Phenotype Ontology); **MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification); **NBS** – przesiewowe badania noworodków (ang. newborn screening); **NGS** – sekwencjonowanie nowej/następnej generacji (ang. next generation sequencing); **NHS** – National Health Services; **NIPT** – nieinwazyjne testy prenatalne (ang. non-invasive prenatal testing); **OECR** – Ośrodek Ekspercki Chorób Rzadkich; **OMIM** – baza danych Online Mendelian Inheritance in Man; **PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. Polymerase Chain Reaction); **QF-PCR (qfPCR)** – ilościowa, fluorescencyjna reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. quantitative fluorescence-polymerase chain reaction); **SNV** – warianty pojedynczych nukleotydów (ang. Single Nucleotide Variant); **SOP** – standardowe procedury operacyjne (ang. Standard Operating Procedure); **USG** – badanie ultrasonograficzne (ang. ultrasonography); **VUS** – wariant genetyczny o niepewnym znaczeniu (ang. variants of uncertain significance); **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing); **WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)*

[41] *Monaghan, K. G., Leach, N. T., Pekarek, D., Prasad, P., & Rose, N. C. (2020). The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: A point to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACMG Statement, 22(4), 675-680. Pozyskano z: https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2821%2901166-7, dostęp z: 03.12.2025 r.*

Opisane powyżej publikacje charakteryzują się dużą zmiennością jakości. Odnalezienie wytycznych klinicznych dla wszystkich chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi jest trudne z uwagi na znaczną liczbę takich schorzeń. W celu poprawy możliwości diagnostycznych, terapeutycznych i praktyki klinicznej w tej dziedzinie, Orphanet utworzył system selekcji, oceny jakości oraz udostępniania wytycznych praktyki klinicznej, umożliwiający szybki dostęp do wiarygodnych i specyficznych zaleceń dotyczących postępowania w chorobach rzadkich. Zgodnie z publikacją Pavan 2017, w latach 2012–2015 w bazie Orphanet udostępniono aż 277 wytycznych praktyki klinicznej, obejmujących łącznie 1 122 jednostki chorobowe. Najczęściej były to dokumenty dotyczące chorób nowotworowych, neurologicznych, hematologicznych oraz wad rozwojowych[42].

W trakcie wyszukiwania zidentyfikowano szereg wytycznych dla poszczególnych grup chorób rzadkich, jednak z uwagi na ryzyko wybiórczej selekcji oraz skalę dostępnych dokumentów, która uniemożliwia ich wyczerpujące omówienie, odstąpiono od ich szczegółowego opisywania. Spośród zidentyfikowanych wytycznych potwierdzono zasadność stosowania NGS, w tym paneli celowanych (bez precyzowania ich wielkości), w dokumentach dotyczących m.in.:

- rzadkich nowotworów (ESMO 2024[43]),
- dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych (Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi 2024[44]),
- wrodzonych wad odporności (IPIN 2024[45]),
- rodzinnego włóknienia płuc (ERS 2023[46]),
- rzadkich mięsaków (Teixeira 2022[47]),
- rzadkich anemii dziedzicznych (BSH EHA 2022[48]),
- choroby rzadkiej Charcota-Mariego-Tootha oraz pokrewnych zaburzeń zwanych niesyndromicznymi dziedzicznymi neuropatiami obwodowymi (FILNEMUS 2022[49]),
- rzadkich chorób kardiologicznych (Sousa 2020[50]),

[42] *Pavan, S., Rommel, K., Mateo Marquina, M. E., Höhn, S., Lanneau, V., & Rath, A. (2017). Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: The Orphanet Database. PloS one, 12(1), e0170365. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170365.*

[43] *Mosele, M. F., Westphalen, C. B., Stenzinger, A., Barlesi, F., Bayle, A., Bièche, I., Bonastre, J., Castro, E., Dienstmann, R., Krämer, A., Czarnecka, A. M., Meric-Bernstam, F., Michiels, S., Miller, R., Normanno, N., Reis-Filho, J., Remon, J., Robson, M., Rouleau, E., Scarpa, A., … André, F. (2024). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 35(7), 588–606. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005.*

[44] *Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łaczmańska, I., … & Gil, R. (2024). Badania genetyczne w kierunku dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 82(I), 8–34. https://doi.org/10.33963/v.phj.102660.*

[45] Giardino, G., Di Matteo, G., Giliani, S., Ferrari, S., Lougaris, V., Badolato, R., Conti, F., Romano, R., Cicalese, M. P., Ricci, S., Barzaghi, F., Marzollo, A., Cifaldi, C., Montin, D., Lodi, L., Cirillo, E., Martire, B., Trizzino, A., Sgrulletti, M., Moschese, V., … Pignata, C. (2025). Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on the use and interpretation of genetic testing for diagnosing inborn errors of immunity. The Journal of allergy and clinical immunology, 155(4), 1149–1160. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.11.030.

[46] Borie, R., Kannengiesser, C., Antoniou, K., Bonella, F., Crestani, B., Fabre, A., Froidure, A., Galvin, L., Griese, M., Grutters, J. C., Molina-Molina, M., Poletti, V., Prasse, A., Renzoni, E., van der Smagt, J., & van Moorsel, C. H. M. (2023). European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. The European respiratory journal, 61(3), 2201383. https://doi.org/10.1183/13993003.01383-2022.

[47] Teixeira, M. R., Oliveira, J., Borralho, P., Fernandes, O. M. G., Almodovar, T., Fernandes, I., Macedo, D., Ferreira, A., Barroso, A., Teixeira, E., & Machado, J. C. (2022). Portuguese consensus recommendations for next-generation sequencing of lung cancer, rare tumors, and cancers of unknown primary origin in clinical practice. Acta Médica Portuguesa, 35(9), 677–690. https://doi.org/10.20344/amp.17680.

[48] *Roy, N. B. A., Da Costa, L., Russo, R., Bianchi, P., del Mar Mañú-Pereira, M., Fermo, E., Andolfo, I., Clark, B., Proven, M., Sanchez, M., van Wijk, R., van der Zwaag, B., Layton, M., Rees, D., & Iolascon, A., on behalf of the British Society for Haematology and the European Hematology Association. (2022). The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: A joint BSH/EHA good practice paper. HemaSphere, 6(6), e739. https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000739.*

[49] *Benquey, T., Pion, E., Cossée, M., Krahn, M., Stojkovic, T., Perrin, A., Cerino, M., Molon, A., Lia, A.-S., Magdelaine, C., Francou, B., Guiochon-Mantel, A., Malinge, M.-C., Leguern, E., Lévy, N., Attarian, S., Latour, P., & Bonello-Palot, N. (2022). A National French Consensus on Gene List for the Diagnosis of Charcot–Marie–Tooth Disease and Related Disorders Using Next-Generation Sequencing. Genes, 13(2), 318. https://doi.org/10.3390/genes13020318.*

[50] *Sousa, A., Moldovan, O., Lebreiro, A., Bourbon, M., António, N., Rato, Q., Rodrigues, P., Toste, A., Gonçalves Rocha, M., Oliveira, R., Granja, S., Cruz, C., Almeida, J., & Martins, E. (2020). Recommendations for genetic testing in cardiology: Review of major international guidelines. Recomendações para a realização de testes genéticos em cardiologia – revisão das principais diretrizes internacionais. Revista portuguesa de cardiologia, 39(10), 597–610. https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.03.016.*

- dystrofinopatii (EMQN 2020[51]),
- monogenowych chorób autozapalnych (ISSAID EMQN 2020[52]),
- miopatii (Krahn 2019[53]).

Zestawienie dostępnych wytycznych wskazuje, że rekomendacje dotyczące stosowania sekwencjonowania NGS – w tym paneli celowanych – pojawiają się konsekwentnie w wielu grupach chorób rzadkich, niezależnie od ich etiologii czy układu narządowego. Oznacza to szeroką akceptację tej technologii jako standardowego narzędzia diagnostycznego w różnorodnych schorzeniach rzadkich o podłożu genetycznym.

4.2.3. Podsumowanie

W ramach analizy zidentyfikowano 12 dokumentów (w tym: 9 dokumentów wytycznych opracowanych przez 13 towarzystw naukowych lub innych instytucji (GFH BVDH DGP ÖGH 2025, NHS 2024/2025, ACGS 2024, SEGO AEDP 2024, EuroGentest ESHG 2016/2022, PTGiP PTGC 2022, ACMG 2020), 1 schemat postępowania w przypadku pacjentów z chorobami rzadkimi zamieszczony w serwisie polskiego Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (chorobyrzadkie.gov), 1 konsensus ekspertów dotyczący przesiewowych badań genetycznych noworodków w kierunku chorób monogenowych (Tong 2022) i 1 dokument o charakterze stanowiska organizacji (ang. *position statement* – NSGC 2023)) dotyczących zastosowania metod NGS, w tym paneli genowych, w diagnostyce chorób rzadkich w ujęciu ogólnym. Ponadto zidentyfikowano szereg wytycznych dotyczących zastosowania NGS w wybranych chorobach rzadkich, jednak odstąpiono od ich szczegółowego opisu z uwagi na ryzyko wybiórczej selekcji oraz skalę dostępnych dokumentów, która uniemożliwia ich wyczerpujące omówienie (w samej bazie Orphanet odnaleziono 277 wytycznych praktyki klinicznej, obejmujących łącznie 1 122 jednostki chorobowe). Uwzględnione w analizie dokumenty odnoszą się do diagnostyki chorób rzadkich wykonywanej w różnych etapach życia. W żadnej z uwzględnionych publikacji nie podano siły rekomendacji oraz jakości dowodów.

Należy podkreślić, że większość odnalezionych dokumentów nie różnicuje paneli genowych na małe i średnie oraz nie formułuje odrębnych zaleceń i kryteriów kwalifikacji dla poszczególnych rodzajów paneli genowych NGS, tym samym sformułowane zalecenia w większości odnoszą się ogólnie do ich stosowania (SEGO AEDP 2024, EuroGentest ESHG 2016/2022, Tong 2022, ACMG 2020, NSGC 2023). Jedynie dokumenty z Wielkiej Brytanii wprost wskazują na zasadność zastosowania testów dużych paneli genów (ACGS 2024) oraz małych lub średnich paneli genowych, jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby (NHS 2024/2025).

Wskazuje się, że w przypadku podejrzenia choroby rzadkiej pacjent powinien mieć wykonane badania genetyczne. Uwzględnione w analizie dokumenty jednoznacznie rekomendują zastosowanie metod NGS, w tym paneli genowych jako standardowego narzędzia diagnostycznego w chorobach rzadkich o podłożu genetycznym, niezależnie od obszaru klinicznego czy wieku pacjenta. Wskazują, że NGS zwiększa skuteczność diagnostyczną i wspiera podejmowanie decyzji klinicznych dzięki znaczącemu przyspieszeniu uzyskania diagnozy.

Rola technologii NGS w diagnostyce chorób rzadkich

W uwzględnionych dokumentach wskazano, że NGS stanowi kluczowe narzędzie diagnostyczne w rozpoznawaniu chorób rzadkich o podłożu genetycznym, w szczególności w przypadkach charakteryzujących się niespecyficznym, złożonym lub nietypowym fenotypem. Podkreśla się przy tym, że diagnostyka genetyczna powinna być poprzedzona szczegółową oceną kliniczną pacjenta, a wyniki badania genetycznego oraz dalsze postępowanie powinny być interpretowane i ustalane w ramach multidyscyplinarnego zespołu z udziałem genetyków klinicznych i laboratoryjnych, doradców genetycznych

[51] *Fratter, C., Dalgleish, R., Allen, S. K., Santos, R., Abbs, S., Tuffery-Giraud, S., & Ferlini, A. (2020). EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. European journal of human genetics: EJHG, 28(9), 1141–1159. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0643-7.*

[52] *Shinar, Y., Ceccherini, I., Rowczenio, D., Aksentijevich, I., Arostegui, J., Ben-Chétrit, E., Boursier, G., Gattorno, M., Hayrapetyan, H., Ida, H., Kanazawa, N., Lachmann, H. J., Mensa-Vilaro, A., Nishikomori, R., Oberkanins, C., Obici, L., Ohara, O., Ozen, S., Sarkisian, T., Sheils, K., … Touitou, I. (2020). ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. Clinical chemistry, 66(4), 525–536. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa024.*

[53] *Krahn, M., Biancalana, V., Cerino, M., Perrin, A., Michel-Calemard, L., Nectoux, J., Leturcq, F., Bouchet-Séraphin, C., Acquaviva-Bourdain, C., Campana-Salort, E., Molon, A., Urtizberea, J. A., Audic, F., Chabrol, B., Pouget, J., Froissart, R., Melki, J., Rendu, J., Petit, F., Métay, C., … Cossée, M. (2019). A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. European journal of human genetics: EJHG, 27(3), 349–352. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0305-1.*

i innych specjalistów (np. w przypadku badań prenatalnych specjalistów medycyny płodowej, neonatologów i/lub pediatrów).

Sekwencjonowanie NGS jest rekomendowane zarówno jako badanie pierwszego rzutu, jak i jako kolejny etap diagnostyki w sytuacjach, w których standardowe metody, takie jak kariotypowanie, ilościowe fluorescencyjne PCR, analiza mikromacierzy chromosomowych czy inne badania konwencjonalne, nie pozwoliły na ustalenie rozpoznania (NHS 2024/2025, SEGO AEDP 2024, ACMG 2020). W wytycznych brytyjskich określono, że kryteria kwalifikacji do badania genetycznego wymagają spełnienia przesłanki, że wynik badania będzie miał realny potencjał zmiany dalszego postępowania medycznego, np. wpłynie na diagnostykę, decyzje terapeutyczne, programy obserwacji, poradnictwo reprodukcyjne (NHS 2024/2025).

Badania NGS zalecane są także w przypadku ciąż z dużym ryzykiem wystąpienia nieprawidłowości stwierdzonym w oparciu o wywiad rodzinny (poprzedni płód lub martwe urodzenie z wadami strukturalnymi, wcześniejsze chore dzieci), w których nie wykonano ani badań genetycznych prenatalnych, ani postnatalnych (i nie ma dostępnego materiału do badań) (SEGO AEDP 2024).

Dobór strategii testowania genetycznego

Wytyczne wskazują na zasadność wyboru optymalnej metody badania genetycznego w zależności od stwierdzonych objawów fenotypowych i podejrzewanej etiologii choroby. W przypadkach, w których obraz kliniczny jest silnie dopasowany do konkretnej jednostki chorobowej, zalecane są testy pojedynczego genu lub ukierunkowane panele genowe. W chorobach charakteryzujących się dużą heterogennością genetyczną, a także w sytuacjach braku jednoznacznego podejrzenia klinicznego, rekomendowane jest stosowanie szerokich paneli genowych, sekwencjonowania całego eksomu lub genomu (ACGS 2024, NHS 2024/2025, EuroGentest ESHG 2016/2022).

W zależności od wskazania zastosowanie mogą mieć także: testowanie CNV (warianty liczby kopii), analiza metylacji, testy mikromacierzy, testy na nieprawidłowości chromosomowe i inne metody (NHS 2024/2025).

W diagnostyce prenatalnej szczególną rolę przypisuje się sekwencjonowaniu eksomu, zwłaszcza w formule trio (rodzice i płód), co pozwala na zwiększenie skuteczności diagnostycznej oraz ograniczenie liczby wariantów nieistotnych klinicznie (SEGO AEDP 2024, ACMG 2020). Sekwencjonowanie całego genomu jest uwzględniane jako opcja uzasadniona klinicznie wówczas, gdy prowadzi do poprawy jakości i efektywności diagnostyki, przy spełnieniu wysokich standardów walidacji i kontroli jakości (EuroGentest ESHG 2016/2022).

Interpretacja i raportowanie wyników badań

W uwzględnionych dokumentach podkreślono, że interpretacja wyników badań NGS powinna być prowadzona w ścisłym odniesieniu do danych klinicznych, fenotypowych oraz wywiadu rodzinnego pacjenta. Szczególną uwagę zwraca się na problem wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*, VUS), których identyfikacja jest częsta w przypadku szerokich analiz WES, WGS oraz dużych paneli genowych. Wytyczne zalecają ostrożne i selektywne raportowanie takich wariantów; część z nich wskazuje, że warianty VUS powinny być uwzględniane w raporcie laboratoryjnym tylko wtedy, gdy istnieją silne dowody naukowe na powiązanie genu z chorobą. Wskazuje się przy tym na potrzebę przechowywania danych sekwencyjnych w sposób umożliwiający ich ponowną analizę wraz z rozwojem wiedzy w zakresie genetyki chorób rzadkich (ACGS 2024, ACMG 2020, EuroGentest ESHG 2016/2022). Podkreślana jest również rola współpracy wielodyscyplinarnej pomiędzy klinicystami, genetykami klinicznymi i diagnostami laboratoryjnymi w procesie interpretacji wyników badań (NHS 2024/2025, SEGO AEDP 2024).

Badania przesiewowe noworodków

W odniesieniu do przesiewowych badań genetycznych noworodków wytyczne wskazują na konieczność ścisłej selekcji jednostek chorobowych włączanych do paneli NGS. Rekomendowane są choroby o dobrze poznanej etiologii i korelacji genotyp – fenotyp, choroby o wysokiej penetracji, z większością znanych wariantów patogennych wykrywalnych wybraną metodą oraz takie, w których wczesne rozpoznanie umożliwia skuteczną interwencję terapeutyczną lub istotną poprawę rokowania. Nie zaleca się natomiast włączania do badań przesiewowych genów związanych wyłącznie z chorobami ujawniającymi się w wieku dorosłym lub genów predyspozycyjnych (Tong 2022).

Wymogi organizacyjne i jakościowe

Wytyczne wskazują, że badania NGS powinny być wykonywane wyłącznie w akredytowanych laboratoriach, posiadających odpowiednio zwalidowane metody diagnostyczne, systemy kontroli jakości oraz jasno określone procedury raportowania wyników. Niedostatecznie zwalidowane testy są uznawane za potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa pacjentów i nie powinny być stosowane w praktyce klinicznej. Dokumenty podkreślają również potrzebę harmonizacji standardów jakości oraz porównywalności zakresu badań pomiędzy laboratoriami (NHS 2024/2025, EuroGentest ESHG 2016/2022).

NGS w wytycznych dotyczących diagnostyki wybranych chorób rzadkich

W zidentyfikowanych wytycznych odnoszących się wyłącznie do pojedynczych chorób rzadkich lub ich grup potwierdzono zasadność stosowania NGS, w tym paneli celowanych (bez precyzowania ich wielkości) w diagnostyce m.in.: nowotworów, dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych, wrodzonych wad odporności, rodzinnego włóknienia płuc, mięsaków, anemii dziedzicznych, choroby Charcota-Mariego-Tootha oraz pokrewnych zaburzeń zwanych niesyndromicznymi dziedzicznymi neuropatiami obwodowymi, dystrofinopatii, monogenowych chorób autozapalnych i miopatii. Z uwagi na obszerność zagadnienia klinicznego, którym są choroby rzadkie, przedstawione powyżej zestawienie nie jest zbiorem zamkniętym. Niezależnie od jego fragmentaryczności wskazuje on jednoznacznie na powszechną akceptację i zasadność wykorzystania metod NGS w diagnostyce chorób rzadkich.

4.3. Oceniana technologia medyczna

4.3.1. Opis ocenianej technologii medycznej

Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)

Metoda sekwencjonowania następnej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) określana także jako wysokoprzepustowe sekwencjonowanie równoległe (ang. *massive parallel sequencing*), to technika stosowana w diagnostyce m.in. chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. Sekwencjonowanie (odczytywanie) DNA to proces identyfikacji sekwencji (kolejności) nukleotydów (A, T, C i G), czyli „elementów" tworzących cząsteczkę DNA. Metoda ta umożliwia także identyfikację sekwencji RNA.

Sekwencjonowanie jest najbardziej czułą techniką wykrywania zmian w materiale genetycznym, umożliwiającą jednocześnie ich pełną charakterystykę. Polega na określaniu struktury materiału genetycznego z dokładnością do pojedynczego nukleotydu. Sprawia to, że sekwencjonowanie jest użytecznym narzędziem diagnozowania chorób genetycznych. Istotną cechą NGS jest zastosowanie tzw. sekwencjonowania wysokoprzepustowego, które umożliwia analizę wielu tysięcy do milionów cząsteczek DNA i RNA. Wydajność takiego procesu jest nieporównywalnie wyższa niż tradycyjnego sekwencjonowania metodą Sangera[54,55].

NGS jest szczególnie przydatne w sytuacjach klinicznych, w których istnieje duża liczba potencjalnych genów kandydujących, występuje kliniczna, patologiczna i genetyczna heterogeniczność, brak jest ustalonej korelacji genotyp – fenotyp oraz gdy niektóre geny odpowiadające za wystąpienie choroby mają wyjątkowo duże rozmiary[56].

Biorąc pod uwagę zakres sekwencjonowania, wyróżnia się trzy podstawowe typy NGS:

- sekwencjonowanie wybranych fragmentów jednego lub wielu genów – **panele celowane (małe, średnie, duże)**,

[54] *AOTMiT. (2020). Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej: Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (nr: WS.430.4.2018).*

[55] *Satam, H., Joshi, K., Mangrolia, U., Waghoo, S., Zaidi, G., Rawool, S., Thakare, R. P., Banday, S., Mishra, A. K., Das, G., & Malonia, S. K. (2023). Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. Biology, 12(7), 997. https://doi.org/10.3390/biology12070997.*

[56] *Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A, Ortez C, Natera-de Benito D, Olive M, Gonzalez-Mera L, Munain AL, Zulaica M, Poza JJ, Jerico I, Torne L, Riera P, Milisenda J, Sanchez A, Garrabou G, Llano I, Madruga-Garrido M, Gallano P. (2020). Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. Genes (Basel).;11(5):539. doi: 10.3390/genes11050539. PMID: 32403337; PMCID: PMC7288461.*

- sekwencjonowanie całego eksomu (ang. w*hole-exome sequencing*; WES) lub eksomu klinicznego (ang. *clinical exome sequencing*; CES),
- sekwencjonowanie całego genomu (ang. *whole-genome sequencing*; WGS).

NGS, niezależnie od jego typu, cechuje wysoka skuteczność diagnostyczna i opłacalność ekonomiczna, co całkowicie zmienia strategię diagnostyki chorób rzadkich.

Miarą jakości techniki NGS jest tzw. pokrycie i głębokość sekwencjonowania, czyli informacja, ile razy analizowany region genomu został zsekwencjonowany w ramach pojedynczej analizy oraz jak dokładnie został zsekwencjonowany. Wiarygodny wynik uzyskiwany jest przy minimalnej wymaganej głębokości sekwencjonowania dla danego typu badania, np. >25x dla sekwencjonowania całego genomu, >80x dla sekwencjonowania całego eksomu i >100x dla paneli genowych. Pokrycie sekwencji docelowej powinno wynosić >95% dla WGS/WES i >98% dla sekwencjonowania panelowego[57,58].

Panele celowane NGS (małe i średnie) – oceniane świadczenie zdrowotne

Oceniane świadczenie zdrowotne stanowi badanie genetyczne z zastosowaniem **małych lub średnich paneli celowanych NGS**. Panele celowane NGS pozwalają na analizę wyselekcjonowanych genów lub ich fragmentów (zarówno DNA jak i RNA), w których warianty patogenne stanowią przyczynę choroby, zespołu lub problemu medycznego. Mimo, że liczba analizowanych genów jest ograniczona, to jednocześnie jest ona reprezentatywna dla danej jednostki chorobowej, co pozwala na szczegółową analizę istotnych fragmentów genomu, które mogą być pomijane w sekwencjonowaniu całoeksomowym. Dzięki temu metoda ta jest skuteczna i ekonomiczna w badaniu zmian genetycznych będących przyczyną chorób rzadkich[59,60].

Sekwencjonowanie z użyciem paneli celowanych NGS jest szczególnie przydatne w sytuacji, gdy podejrzewany jest określony zespół genetyczny, którego przyczyną mogą być mutacje w kilku zdefiniowanych genach (np. zespół Noonan, zespół Bardeta-Biedla), lub gdy badanie przeprowadzane jest w celu wykluczenia genetycznej przyczyny wystąpienia niespecyficznego objawu klinicznego (np. plamy CAL [fr. *café au lait spot*] czyli wrodzone wykwity skórne o charakterze plam lub hipermobilności stawów)[61,62]. Panele celowane NGS najszerzej są stosowane w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich. Związane jest to z podłożem genetycznym chorób rzadkich – w większości są to choroby uwarunkowane jednogenowo[63].Tego rodzaju badania genetyczne stosuje się więc zarówno w przypadku podejrzenia określonej choroby rzadkiej lub określonej grupy chorób rzadkich, ale także w przypadku stanów klinicznych, które są "maską" bardzo wielu chorób rzadkich, takich jak np. upośledzenie umysłowe, całościowe zaburzenia rozwojowe, padaczka, mózgowe porażenie dziecięce i wiele innych[64,65,66].

Koszt i ilość uzyskiwanych informacji w badaniu NGS zależą od rozmiaru analizowanego fragmentu genomu, czyli liczby sekwencjonowanych nukleotydów, głębokości pokrycia (zwykle 100–120x dla paneli genowych) oraz liczby pacjentów analizowanych w jednym eksperymencie. Dlatego kluczowe jest takie zaprojektowanie panelu NGS, aby obejmował jak najwięcej regionów genomu, których zmiany mają znaczenie dla danej choroby genetycznej. Poniższa tabela przedstawia porównanie **małych i średnich paneli NGS** pod kątem ich rozmiaru, zakresu sekwencjonowania, możliwości technologicznych oraz zastosowania klinicznego.

Tabela 4. Charakterystyka małego i średniego panelu celowanego NGS zgodnie z KŚOZ

Kryteria	Mały panel celowany NGS	Średni panel celowany NGS
Wielkość	Do 0,2 mln par zasad (**≤ 40 genów**)	Od 0,2 mln, najczęściej do 12 mln par zasad (**>40 genów**)

[57] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[58] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[59] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[60] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[61] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[62] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[63] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2023). Sprawozdanie za okres 26.05.2022–31.12.2023 z realizacji Planu dla Chorób Rzadkich.*

[64] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[65] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[66] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną (Zał. 1). Ministerstwo Zdrowia.*

Kryteria	Mały panel celowany NGS	Średni panel celowany NGS
Zakres sekwencjonowania	Sekwencje kodujące i sekwencje na styku intron – ekson genów znanych lub fragmenty genomu istotne dla danej choroby o podłożu genetycznym	Sekwencje kodujące i sekwencje na styku intron – ekson znanych genów, a także fragmenty genów/genomu istotne dla danego spektrum objawów klinicznych, które nie są patognomiczne dla określonej choroby monogenowej.
Rodzaj sekwenatora	Sekwenator o małej lub średniej przepustowości (w zależności od wielkości panelu)	Sekwenator o średniej lub wysokiej przepustowości
Zastosowanie kliniczne	**Dedykowane do diagnostyki fenotypów o znanym podłożu genetycznym, z ograniczoną liczbą genów lub chorób jednogenowych powiązanych z mutacjami w pojedynczym genie zawierającym przynajmniej 10 eksonów,** tj. mukowiscydoza, wrodzone wady metabolizmu (np. galaktozemia, acyduria glutarowa, RASopatie, zespół Bardeta-Biedla, cukrzyca monogenowa, hipercholesterolemia, niedokrwistość Fanconiego, hipogammaglobulinemia).	**Dedykowane do diagnostyki pacjentów z objawami klinicznymi, które mogą wystąpić w przebiegu wielu chorób monogenowych** np. niepełnosprawność intelektualna, autyzm, małogłowie, niskorosłość, hipermobilność stawów, niedosłuch, kardiomiopatie, wrodzone niedobory odporności.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie Kart Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Należy przy tym zauważyć, że w źródłach naukowych istnieją pewne rozbieżności dotyczące liczby genów lub par zasad analizowanych w ramach paneli różnej wielkości. W KŚOZ dołączonych do zlecenia MZ jako granicę między panelem małym i średnim wskazano 40 genów i 0,2 mln par zasad, jednak w piśmiennictwie spotyka się również inne, choć zbliżone do podawanych w KŚOZ, zakresy (np. panel mały do 50 genów)[67,68].

Zalety paneli celowanych NGS w diagnostyce klinicznej

Panele genowe NGS oferują znacznie krótszy czas oczekiwania na wynik, ograniczają liczbę przypadkowych (incydentalnych) detekcji oraz zapewniają głębsze pokrycie analizowanych regionów, co zwiększa czułość wykrywania CNV i somatycznych mutacji mozaikowych oraz zmniejsza ryzyko wyników fałszywie dodatnich i ujemnych[69]. Do ich zalet należą:

- Wysoka przepustowość i kompleksowość – umożliwiają analizę do kilkuset genów w jednej reakcji, zwiększając szanse identyfikacji przyczyny choroby, a także pozwalają na badanie wielu pacjentów jednocześnie, co obniża koszty diagnozy.
- Wysoka czułość i dokładność – pozwalają wykrywać mutacje punktowe, małe delecje i insercje oraz umożliwiają analizę predykcyjną pod kątem zmian liczby kopii (ang. copy numer variation, CNV, wymaga potwierdzenia inną metodą), a przy odpowiedniej głębokości sekwencjonowania umożliwiają wykrycie mozaikowatości.
- Szybsza diagnostyka chorób genetycznie heterogennych – szczególnie przydatna w diagnostyce chorób rzadkich z heterogennymi wariantami patogennymi, uwarunkowanych obecnością wariantów patogennych, często indywidualnych (bez wyraźnych hot-spotów w genach), skracając ścieżkę „odysei diagnostycznej" dzięki jednoczesnemu badaniu grup genów związanych z określonymi zespołami chorób.
- Oszczędność czasu i kosztów – bardziej efektywna kosztowo i szybsza niż klasyczne metody diagnostyczne, zwłaszcza przy analizie wielu genów lub genów składających się z >10 eksonów; możliwość badania wielu pacjentów jednocześnie dodatkowo skraca czas wykonania badania.
- Zastosowanie w medycynie spersonalizowanej – ustalenie przyczynowej zmiany genetycznej umożliwia optymalną opiekę medyczną, w niektórych przypadkach wcześnie podejmowaną terapię celowaną oraz precyzyjne poradnictwo genetyczne, w tym wczesne badanie członków rodziny[70,71].

[67] *Durães, C., Gomes, C.P., Costa, J.L., Quagliata, L. (2022). Demystifying the Discussion of Sequencing Panel Size in Oncology Genetic Testing. EMJ 7.2. 2022; 7[2]: 68-77.*

[68] *Vail, E., Song, J., Xu, J., Frye, J. S., Kim, J. T., Pao, A., Schreck, R., Aguiluz, A. S., Zhang, W., Alkan, S., Mita, A., Mita, M., Figlin, R. A., Engman, D. M., & Lopategui, J. R. (2020). Comparison of Large, Medium, and Small Solid Tumor Gene Panels for Detection of Clinically Actionable Mutations in Cancer. Targeted oncology, 15(4), 523–530. https://doi.org/10.1007/s11523-020-00743-9.*

[69] *Fernández-Marmiesse, A., Gouveia, S., & Couce, M. L. (2018). NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment. Current Medicinal Chemistry, 25(3), 404–432. https://doi.org/10.2174/0929867324666170718101946.*

[70] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1. do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[71] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

Ograniczenia paneli celowanych NGS w diagnostyce klinicznej

- Wyższa złożoność danych – NGS generuje dużą ilość danych wymagających zaawansowanej analizy bioinformatycznej i interpretacji przez specjalistę, aby raportować tylko warianty istotne klinicznie i umożliwić lekarzowi postawienie rozpoznania.
- Wykrywanie wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variants of unknown significance*, VUS) – często identyfikowane są warianty, których wpływ na zdrowie nie jest znany, co może prowadzić do niepewności diagnostycznej. Interpretację utrudnia zmienna ekspresja kliniczna i niepełna penetracja. Z uwagi na potencjalne zwiększenie świadomości ich znaczenia klinicznego wskazane jest okresowe ponowne ocenianie wariantów VUS.
- Ograniczenia techniczne – NGS jest nieskuteczne w przypadku powtórzeń tandemowych, sekwencji o wysokiej homologii sekwencji nukleotydowej (np. pseudogeny), dużych rearanżacji strukturalnych czy zmian epigenetycznych (np. metylacja DNA). Wymaga odpowiedniego aparatu o przepustowości dostosowanej do zakresu badania i liczby pacjentów.
- Problemy z walidacją wyników – istotne warianty kliniczne często wymagają potwierdzenia metodą sekwencjonowania Sangera lub inną niezależną metodą, jest ono obligatoryjne, gdy zmiana dotyczy regionów zawierających sekwencje powtórzone lub o wysokiej homologii w genomie.
- Aspekty prawne i etyczne – testy NGS generują dane wrażliwe, co wymaga świadomej zgody pacjenta i odpowiedniej ochrony informacji. Ponadto brak wariantu w badanym panelu nie wyklucza genetycznej przyczyny choroby, w takich przypadkach może być konieczne rozszerzenie diagnostyki do sekwencjonowania eksomu lub genomu. Panele muszą być stale aktualizowane zgodnie z nową wiedzą medyczną[72,73].

Zastosowania NGS

Specyficzne panele celowane NGS wykorzystywane są w wielu dziedzinach medycyny (np. kardiologii, onkologii, neurologii, nefrologii, dermatologii)[74]. Obecnie w wielu krajach są one standardem w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, kiedy znane jest podłoże molekularne danej choroby rzadkiej/ grupy chorób (znane są geny i rodzaje zmian materiału genetycznego, które do nich prowadzą). Panele celowane NGS mogą być wykorzystywane również w diagnostyce prenatalnej, zwłaszcza wtedy, gdy podejrzewa się u płodu ciężką chorobę genetyczną lub wadę letalną, a wcześniejsze badanie prenatalne wykonane metodą aCGH nie wykazało nieprawidłowości. Panele celowane NGS mają także znaczenie w diagnostyce pośmiertnej, gdy u zmarłej osoby istniało podejrzenie ciężkiej choroby genetycznej, a badań nie wykonano za życia[75,76].

4.3.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej wg KŚOZ

Propozycje zawarte w Kartach Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ), dotyczące zakwalifikowania przedmiotowych świadczeń jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), zostały zgłoszone Ministerstwu Zdrowia przez Konsultanta krajowego w dziedzinie genetyki klinicznej.

Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi" oraz
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi".

Populacja

W obu KŚOZ jako populację kwalifikującą się do świadczeń wskazano pacjentów z chorobami rzadkimi obejmującymi ok. 8-10 tysięcy różnych jednostek chorobowych (ich opis zamieszczono w rozdziale **Błąd! Nie można odnaleźć źródła**

[72] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[73] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[74] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2023). Sprawozdanie za okres 26.05.2022–31.12.2023 z realizacji Planu dla Chorób Rzadkich.*

[75] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

[76] *Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).*

odwołania.). Wskazano, że panele celowane NGS są obecnie na świecie standardem w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, w przypadku, gdy znane jest ich podłoże molekularne.

Panele NGS są stosowane nie tylko w przypadku podejrzenia określonej choroby lub grupy chorób rzadkich, ale także w przypadku stanów klinicznych, które są dla nich "maską". Obejmują one np. upośledzenie umysłowe (ICD-10: F70, F71, F72, F73, F78, F79), całościowe zaburzenia rozwojowe (F84), padaczkę (G40), mózgowe porażenie dziecięce (G80), ślepotę i upośledzenie widzenia (H54), upośledzenie słuchu przewodzeniowe i czuciowo-nerwowe (H90), kardiomiopatię (I42), niepłodność męską (N46) i kobiecą (N97).

Jak wskazano w KŚOZ, 5-6% populacji Polski to osoby chore na choroby rzadkie wymagające diagnostyki genetycznej (ok. 20 tys. nowych przypadków rocznie w ostatnich 25 latach). W odniesieniu do obecnej liczby urodzeń, roczna liczba zachorowań wynosi ok. 13 tys.

Szacowane zapotrzebowanie na panele celowane NGS wynosi ok. 8–10 tys. badań rocznie, z czego 3 200–4 000 pacjentów może wymagać wykonania małych paneli NGS, a 4 800–6 000 średnich paneli genowych NGS (KŚOZ; stan na maj 2025 r.).

Opis proponowanych świadczeń opieki zdrowotnej

W KŚOZ przedstawiono szczegółową charakterystykę wnioskowanych świadczeń. Jej najważniejsze elementy zamieszczono w rozdziale 4.3.1.

Kryteria kwalifikacji

W KŚOZ przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanych świadczeń. Jej najważniejsze elementy zamieszczono w rozdziale 4.6.

Warunki realizacji świadczeń

W KŚOZ wskazano, że wnioskowane świadczenia powinny być świadczeniami dostępnymi m.in. w AOS. Diagnostyka genetyczna powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i poprzedzona szczegółowym rozpoznaniem klinicznym lub podejrzeniem konkretnej choroby genetycznej bądź grupy chorób rzadkich. Badanie NGS należy przeprowadzać na odpowiednim etapie diagnostyki, w niektórych przypadkach może to być pierwsze badanie genetyczne, a w innych powinno być poprzedzone badaniem aCGH lub wykrywaniem mutacji założycielskich metodą sekwencjonowania Sangera.

Wybór odpowiedniego panelu NGS, który analizuje konkretne geny lub grupy genów, ma kluczowe znaczenie dla skuteczności badania. Wyniki uzyskane z panelu NGS powinny być interpretowane przez lekarza w kontekście rodowodowo-klinicznym pacjenta. Planowanie diagnostyki genetycznej i dobór odpowiedniego panelu NGS wymaga specjalistycznej wiedzy, którą posiadają głównie eksperci z zakresu genetyki klinicznej, a także lekarze pracujący w Ośrodkach Eksperckich Chorób Rzadkich (OECR) lub wyspecjalizowanych klinikach.

Według KŚOZ badania z zastosowaniem paneli celowanych NGS w ramach AOS powinny być przeprowadzane w:

- poradniach genetycznych, niezależnie od ich statusu OECR genetycznego. Skierowanie na badanie panelem NGS wystawia lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub lekarz odbywający specjalizację z genetyki klinicznej. Przed oraz po wykonaniu badania panelem NGS wymagana jest konsultacja genetyczna, przeprowadzona przez któregokolwiek z ww. lekarzy;
- poradniach specjalistycznych, będących częścią klinicznego OECR. Badanie przy użyciu panelu NGS wykonywane jest na podstawie skierowania przez lekarza specjalistę zatrudnionego w OECR. Ponadto przed i po wykonaniu badania NGS pacjent otrzymuje poradę genetyczną, obejmującą interpretację wyników w kontekście historii rodzinnej oraz klinicznej, a także ustalenie diagnozy przyczynowej. Jeśli podczas badania wykryta zostanie mutacja germinalna, porada genetyczna dla rodziny pacjenta jest udzielana przez lekarza specjalistę w zakresie genetyki klinicznej lub lekarza będącego w trakcie specjalizacji w tej dziedzinie.

Według KŚOZ miejscem realizacji świadczeń powinno być medyczne laboratorium diagnostyczne dysponujące pracownią genetyczną i spełniające następujące wymogi:

- wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych,

- pozytywny wynik zewnętrznej kontroli jakości w zakresie wykrywania germinalnych mutacji punktowych (SNV oraz insercje i delecje) przy użyciu technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS), przeprowadzonej przez Europejską Agencję Kontroli Jakości Badań Genetycznych (ang. European Molecular Genetics Quality Network, EMQN), Agencję Oceny Genomu (ang. Genomic Quality Assessment, GenQA) lub inną jednostkę posiadającą certyfikat ISO 17043 (kontrola wykonywana przynajmniej raz na 24 miesiące).

Wymagania w zakresie personelu:

- diagnosta laboratoryjny specjalizujący się w genetyce medycznej, posiadający minimum trzyletnie, udokumentowane doświadczenie w przeprowadzaniu badań przy użyciu technologii NGS lub
- specjalista w zakresie medycznej genetyki molekularnej z minimum 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w przeprowadzaniu badań z wykorzystaniem technologii NGS

oraz co najmniej 2 osoby posiadające następujące kwalifikacje:

- diagnosta laboratoryjny posiadający co najmniej trzyletnie udokumentowane doświadczenie w przeprowadzaniu badań metodą NGS lub
- magister, magister inżynier (lub tytuł równorzędny) w dziedzinie biomedycyny, biotechnologii, biologii, genetyki, z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w pracy z techniką NGS, lub
- magister, magister inżynier (lub tytuł równorzędny) w dziedzinie bioinformatyki, biotechnologii lub biologii z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w zakresie analizy bioinformatycznej.

Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną:

- aparat do oceny stężenia i jakości kwasów nukleinowych,
- sekwenator NGS umożliwiający sekwencjonowanie eksomu,
- termocykler do real-time PCR,
- termocyklery,
- aparat do automatycznej elektroforezy żelowej DNA i RNA,
- sekwenator kapilarny,
- aparat / system do izolacji DNA.

Wymagania dla części bioinformatycznej:

- macierz dyskowa do przechowywania danych z sekwencjonowania wysokoprzepustowego,
- serwer obliczeniowy,
- dostęp do baz danych genowych,
- komputer wyposażony w oprogramowanie do analizy danych uzyskanych z sekwencjonowania.

Pozostałe wymagania: czas od momentu przyjęcia materiału do wydania wyniku badania powinien wynosić maksymalnie 60 dni roboczych, natomiast dla badań wykonywanych w trybie pilnym – 20 dni roboczych.

W KŚOZ, w celu racjonalnego wykorzystania wysokich kompetencji specjalistów genetyki klinicznej, postuluje się również utworzenie nowej specjalizacji w pielęgniarstwie pod nazwą „pielęgniarstwo genetyczne" (wraz z nowym świadczeniem gwarantowanym „porada pielęgniarki genetycznej"). Zespół składający się z genetyka klinicznego oraz pielęgniarki genetycznej charakteryzowałby się dużą efektywnością, co mogłoby znacząco wpłynąć na redukcję zjawiska odysei diagnostycznej.

Komentarz AOTMiT

W związku z koniecznością dostosowania brzmienia niektórych wymagań wskazanych w KŚOZ do treści Rozporządzenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS proponowane minimalne warunki realizacji świadczeń z uwzględnieniem propozycji ujętych w KŚOZ, a także opinii ekspertów przedstawiono w rozdziale 11.

Zasoby systemowe

Zgodnie z KŚOZ w Polsce funkcjonują laboratoria genetyczne posiadające doświadczenie w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich metodą NGS, w tym przy użyciu paneli celowanych. Pomimo braku wymagań legislacyjnych, Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) od wielu lat prowadzi certyfikację laboratoriów genetycznych w zakresie poszczególnych metod badań genetycznych. Podczas ostatniej certyfikacji przeprowadzonej w 2023 r. certyfikaty w obszarze badań metodą NGS w diagnostyce zmian germinalnych przyznano:

- 20 laboratoriom w zakresie technik molekularnych – paneli NGS wykorzystywanych w postnatalnej diagnostyce zmian konstytucyjnych;
- 5 laboratoriom w zakresie technik molekularnych – paneli NGS stosowanych w diagnostyce prenatalnej.

Sposób finansowania

Według KŚOZ wnioskowane świadczenia powinny być finansowane w ramach AOS w poradni genetycznej jako nowe świadczenia. Zlecenie MZ obejmuje również przeprowadzenie wyceny.

Aktualne i opcjonalne świadczenia

Zgodnie z KŚOZ metodą badań genetycznych stosowaną obecnie w diagnostyce wielu chorób rzadkich jest sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sangera. Szczegółowy opis tej metody zawarto w rozdziale 4.5.

Jak wskazano w KŚOZ metoda Sangera zapewnia bardzo dokładne odczyty, choć jej możliwości są ograniczone głównie do pojedynczych, dobrze poznanych zmian genetycznych lub wariantów zlokalizowanych w określonych hot-spotach. Z kolei technologia NGS umożliwia jednoczesne, szerokozakresowe analizowanie wielu fragmentów DNA u licznych pacjentów, oferując dużą przepustowość i wysoką czułość. W zastosowaniach klinicznych i naukowych obie techniki zwykle pełnią role komplementarne, wzajemnie się uzupełniając.

Według KŚOZ sekwencjonowanie metodą Sangera jest rozliczane w ramach świadczeń zdrowotnych odrębnie kontraktowanych (SOK) ryczałtowo:

- w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich: 5.10.00.0000043 – kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych – 1065,02 pkt. (około 1 830 zł),
- we wskazaniach onkologicznych: 5.10.00.0000041 – kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych – 532,51 pkt. (około 920 zł),
- w ramach opieki nad rodzinami obciążonymi wysokim, genetycznie uwarunkowanym ryzykiem wystąpienia raka jajnika lub piersi oraz raka błony śluzowej trzonu macicy lub raka jelita grubego (wartość punktowa wskazana w KŚOZ: 1,17 zł):
  - 5.10.00.0000172 – Badanie mutacji w genie BRCA1 – 260 pkt (ok. 304 zł),
  - 5.10.00.0000173 – Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2 – 350 pkt (ok. 410 zł),
  - 5.10.00.0000175 – Badanie rodzinnej mutacji – 300 pkt (ok. 350 zł),
  - 5.10.00.0000177 – Badanie rodzinnej mutacji – 320 pkt (ok. 374 zł),
- w leczeniu szpitalnym:
  - 5.52.01.0001511 – badanie genetyczne materiału archiwalnego (wartość 0 pkt., sprawozdawane wyłącznie statystycznie), łącznie z jednym z badań genetycznych z zał. 1c zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ[77] (wartość punktowa wskazana w KŚOZ: 1,78 zł):
  - 5.53.01.0005001 – Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych – 649 pkt (około 1 150 zł),
  - 5.53.01.0005002 – Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych – 1298 pkt (około 2 310 zł).

Uzasadnienie dla kwalifikacji małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi jako świadczenia gwarantowanego

[77] *Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst ujednolicony). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43653/, dostęp z 23.12.2025 r.*

Rozpoznanie choroby rzadkiej jest złożonym i trudnym procesem. Wielu chorych przez lata przechodzi przez tzw. odyseję diagnostyczną, zanim otrzyma właściwą diagnozę – o ile w ogóle do tego dojdzie. Zgodnie z KŚOZ „przed wprowadzeniem nowoczesnej diagnostyki genetycznej właściwe rozpoznanie u pacjenta z chorobą rzadką stawiał (średnio) dopiero ósmy specjalista uczestniczący w jego diagnostyce, a do tego czasu pacjent miał zwykle 2–3 nieprawidłowe rozpoznania".

Należy przy tym zauważyć, że większość chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, często występując u więcej niż jednego członka rodziny. Stąd możliwie szybka i skuteczna diagnostyka genetyczna jest niezwykle istotna. Jej usprawnienie – zwłaszcza poprzez wprowadzenie badań wykorzystujących technologię NGS – jest jednym z kluczowych postulatów organizacji pacjenckich reprezentujących osoby z chorobami rzadkimi oraz ich bliskich. Ustalenie konkretnej przyczyny choroby i defektu molekularnego jest warunkiem właściwego postępowania medycznego i poprawy jakości życia pacjentów. Zwiększenie dostępności do nowoczesnych metod diagnostycznych stanowi również jeden z głównych celów krajowego Planu dla Chorób Rzadkich[78]. Panele celowane NGS znajdują zastosowanie w większości dziedzin medycyny – od neonatologii i pediatrii, przez neurologię, kardiologię, immunologię kliniczną, po onkologię i choroby metaboliczne – i często są najbardziej efektywnym narzędziem diagnostyki genetycznej.

Panele celowane NGS odgrywają istotną rolę również w diagnostyce prenatalnej, zwłaszcza wtedy, gdy podejrzewa się u płodu ciężką chorobę genetyczną lub wadę letalną, a wcześniejsze badania prenatalne wykonane metodą aCGH nie wykazały nieprawidłowości.

Znaczenie takich badań potwierdza m.in. stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2024 r., przygotowane we współpracy z PTGC i organizacjami pacjenckimi, dotyczące diagnostyki genetycznej dziedzicznych schorzeń układu sercowo-naczyniowego[79].

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców, świadczeniodawców i płatnika

W KŚOZ wskazano, że kwalifikacja wnioskowanych świadczeń jako świadczeń gwarantowanych poprawi sytuację świadczeniobiorców i świadczeniodawców poprzez:

- dostęp do już istniejących metod leczenia, jeśli zostały opracowane;
- udział w badaniach klinicznych nad nowymi formami leczenia, co może przynieść poprawę stanu zdrowia lub spowolnić rozwój choroby;
- uzyskanie odpowiednio dobranej, kompleksowej opieki medycznej (np. unikanie określonych czynników ryzyka, profilaktyka powikłań, leczenie objawowe, właściwa rehabilitacja, nadzór onkologiczny, itp.);
- świadome planowanie rodziny – po postawieniu diagnozy rodzice znacznie częściej decydują się na kontynuowanie planów prokreacyjnych;
- łatwiejsze pogodzenie się z chorobą oraz możliwość skorzystania ze wsparcia innych rodzin z podobnymi doświadczeniami czy grup wsparcia;
- uwolnienie się od poczucia winy związanego z chorobą dziecka, co ma duże znaczenie psychologiczne;
- skoncentrowanie działań na leczeniu objawowym zamiast nieustannego poszukiwania odpowiedzi u kolejnych specjalistów;
- lepsze zrozumienie sytuacji i możliwość jej akceptacji w przypadku nawracających poronień czy utraty dziecka;
- zakończenie charakterystycznej dla tych schorzeń wieloletniej „odysei diagnostycznej";
- ograniczenie liczby oraz skrócenie czasu pobytów szpitalnych związanych z poszukiwaniem diagnozy;
- zwiększenie dostępności łóżek dla pacjentów z innymi potrzebami;
- zmniejszenie kolejki do poradni specjalistycznych (obecnie 25–40% oczekujących to osoby z chorobami rzadkimi próbujące ustalić rozpoznanie);
- odciążenie lekarzy i personelu medycznego, eliminując konieczność wykonywania zbędnych, często także inwazyjnych badań;

[78] *Rada Ministrów. (2024). Załącznik do uchwały nr 88 z dnia 13 sierpnia 2024 r. Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2024–2025. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/zdrowie/rada-ministrow-przyjela-plan-dla-chorob-rzadkich-na-lata-2024-2025, dostęp z 23.12.2025 r.*

[79] *Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., et al. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. Polish Heart Journal, 82(5), 569–593. https://doi.org/10.33963/v.phj.100490.*

- zmniejszenie zużycia sprzętu, materiałów i nieskutecznych leków podawanych przy braku właściwej diagnozy;
- umożliwienie, dzięki trafnej diagnozie, lepiej dopasowanej opieki medycznej ograniczającej obciążenie hospicjów i placówek opiekuńczych.

Wczesne wykrycie choroby rzadkiej oraz zapewnienie pacjentowi odpowiedniej opieki medycznej ogranicza rozwój niepełnosprawności, podnosi jakość życia, a także pozwala choremu lub jego bliskim pozostać aktywnymi zawodowo, co sprzyja lepszej sytuacji finansowej i większej integracji społecznej.

Zgodnie z KŚOZ kwalifikacja ww. świadczeń jako świadczeń gwarantowanych poprawi sytuację płatnika poprzez:

- skrócenie ścieżki diagnostycznej i ograniczenie liczby hospitalizacji oraz inwazyjnych procedur;
- umożliwienie, dzięki prawidłowemu rozpoznaniu, skierowania pacjenta na odpowiednią ścieżkę opieki, w tym paliatywnej i ograniczenie stosowania uporczywej terapii;
- wymierne korzyści ekonomiczne: dane PTGC z lat 2020–2021 pokazują, że wczesne zastosowanie diagnostyki NGS i aCGH pozwala znacznie ograniczyć koszty w porównaniu z tradycyjnym podejściem klinicznym, gdzie badania genetyczne wykonuje się dopiero po wyczerpaniu innych możliwości diagnostycznych;
- ograniczenie, dzięki szybkiemu ustaleniu przyczyny choroby rzadkiej i dostosowaniu opieki medycznej, absencji zawodowej chorych i ich rodziców, zwiększenie utrzymanie na rynku pracy oraz zmniejszenie skali niepełnosprawności i jej konsekwencji finansowych i społecznych.

Oszacowanie wstępnych skutków finansowych

W KŚOZ oszacowano następujące skutki finansowe dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych:

- dla małego panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, proponowany koszt pojedynczego świadczenia wyniesie **2,5 tys. zł**, co przy szacowanej rocznej populacji wynoszącej 3 200 – 4 000 pacjentów oznacza roczny koszt **ok. 8 – 10 mln zł**.
- dla średniego panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi proponowany koszt pojedynczego świadczenia wyniesie **3,5 tys. zł**, co przy szacowanej rocznej populacji wynoszącej 4 800 – 6 000 badań oznacza roczny koszt ok. **16,8 – 21 mln zł**.

Nie przewiduje się finansowania proponowanych świadczeń z budżetu Ministra Zdrowia.

Komentarz AOTMiT

Oszacowanie AOTMiT wpływu na budżet płatnika przedstawiono w rozdziale 10.3.

4.4. Wcześniejsze postępowanie administracyjne w Polsce

Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) było przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT w różnych wskazaniach lub zakresie.

Do tej pory zostało wydanych 6 stanowisk Rady Przejrzystości oraz 6 rekomendacji Prezesa AOTMiT (w latach 2020 – 2023 r.) w sprawie zleceń MZ z art. 31c ust. 1 oraz art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach zdrowotnych świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Ponadto 2 zlecenia są w trakcie realizacji przez AOTMiT. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 5. Wcześniejsze oceny AOTMiT związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem oraz wydane stanowiska RP i rekomendacje Prezesa AOTMiT

Nazwa zlecenia	Stanowisko RP AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Zlecenie z dnia 30 stycznia 2018 r. IK.1089073.2017/DS. Przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczeń opieki zdrowotnej jako świadczeń gwarantowanych, w tym opinię w sprawie modelu finansowania badań genetycznych oraz propozycję warunków realizacji zgodną z rekomendowanym modelem organizacji i finansowania badań genetycznych z zakresu leczenia ambulatoryjnej opieki zdrowotnej: (…) 5. Badanie całoeksomowe z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.	Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 16/2020 z dnia 10 lutego 2020 r. Stanowisko: **kwalifikacja niezasadna (ocena negatywna z zaleceniem ew. pilotażu)** Uzasadnienie: „z uwagi na dużą niepewność co do uregulowań prawnych oraz kosztów zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy zaprojektować model takich zmian w formie pilotażowej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie znaczącej niepewności dotyczącej skutków organizacyjnych, kosztów wprowadzanych zmian oraz niezbędnych zasobów ludzkich”.	Rekomendacja nr 16/2020 Prezesa AOTMiT z dnia 8 lipca 2020 r. Rekomendacja: **Prezes AOTMiT nie rekomenduje kwalifikacji świadczenia na warunkach wskazanych w KŚOZ.** **Prezes AOTMiT rekomenduje kwalifikację świadczenia na warunkach wskazanych w rekomendacji.** Uzasadnienie: „Prezes rekomenduje kwalifikację świadczenia (…) przy uwzględnieniu warunków przedstawionych w niniejszej rekomendacji oraz pod warunkiem wdrożenia i uwzględnienia w opisie świadczenia, zaleceń postępowania diagnostycznego określające szczegółowo sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana”.
Jak wyżej: (…) 8. Badanie eksomu klinicznego (panelu >4500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2020 z dnia 10 lutego 2020 r. Stanowisko: **kwalifikacja niezasadna (ocena negatywna z zaleceniem ew. pilotażu)** Uzasadnienie: „z uwagi na dużą niepewność co do uregulowań prawnych oraz kosztów zakwalifikowania badań genetycznych jako świadczeń gwarantowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, należy zaprojektować model takich zmian w formie pilotażowej. Program pilotażowy powinien pozwolić na ograniczenie znaczącej niepewności dotyczącej skutków organizacyjnych, kosztów wprowadzanych zmian oraz niezbędnych zasobów ludzkich”.	Rekomendacja nr 15/2020 Prezesa AOTMiT z dnia 8 lipca 2020 r. Rekomendacja: **Prezes AOTMiT nie rekomenduje kwalifikacji świadczenia na warunkach wskazanych w KŚOZ.** **Prezes AOTMiT rekomenduje kwalifikację świadczenia na warunkach wskazanych w rekomendacji.** Uzasadnienie: „Prezes rekomenduje kwalifikację świadczenia (…) przy uwzględnieniu warunków przedstawionych w niniejszej rekomendacji oraz pod warunkiem wdrożenia i uwzględnienia w opisie świadczenia, zaleceń postępowania diagnostycznego określające szczegółowo sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana”.
Zlecenie z dnia 8 czerwca 2022 r. ASG.741.83.2020.WN Przygotowanie rekomendacji dla zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej w ramach rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej jako świadczeń gwarantowanych[a]: Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2022 z dnia 20 czerwca 2022 r. Stanowisko: **kwalifikacja zasadna** Uzasadnienie: zgodność z poprzednią opinią Rady (opinia pozytywna opinii nr 97/2021), opiniami Konsultantów Krajowych (pozytywne) i opinią Prezesa NFZ (uwaga NFZ: „aby do objęcia opieką włączani byli wyłącznie zdrowi członkowie rodzin”).	Rekomendacja nr 60/2022 Prezesa AOTMiT z dnia 21 czerwca 2022 r. Rekomendacja: **pozytywna** Uzasadnienie: wprowadzenie modelu spełni potrzebę zapewnienia ciągłej i skoordynowanej opieki nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem nowotworów poprzez włączenie świadczenia do AOS. Rozwiązanie to jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, ułatwi pacjentom dostęp do diagnostyki genetycznej i nadzoru oraz pozwoli na wczesne wykrywanie chorób, co może ograniczyć ich skutki zdrowotne.

Nazwa zlecenia	Stanowisko RP AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Jak wyżej[a]: Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2022 z dnia 20 czerwca 2022 r. Stanowisko: **kwalifikacja zasadna** Uzasadnienie: „Projekt proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej ma właściwe odniesienie do rekomendacji klinicznych wielu krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Ma też odniesienie do wcześniejszej opinii Rady w sprawie modelu prewencji oraz wczesnego wykrywania wybranych nowotworów w rodzinach wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe Projekt świadczeń był poddany konsultacjom społecznym i został pozytywnie zaopiniowany przez ekspertów krajowych”.	Rekomendacja nr 61/2022 Prezesa AOTMiT z dnia 21 czerwca 2022 r. Rekomendacja: **pozytywna** Uzasadnienie: wprowadzenie modelu wczesnej identyfikacji i nadzoru w AOS, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, umożliwi skuteczne wykrywanie chorób na wczesnym etapie, poprawi ciągłość oraz koordynację opieki, odpowiadając na istotne obciążenie zdrowotne tych nowotworów w Polsce. Szacowane koszty dla płatnika publicznego wynoszą ok. 37–42 mln zł rocznie, przy populacji kilkunastu tysięcy pacjentów na etapie identyfikacji.
Jak wyżej[a]: Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2022 z dnia 20 czerwca 2022 r. Stanowisko: **kwalifikacja zasadna** Uzasadnienie: „Rekomendacje kliniczne wskazują na korzyści wynikające z systemowej opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau. Rada wskazuje na konieczność stałego monitorowania jakości realizowanych w ramach programu świadczeń”.	Rekomendacja nr 62/2022 Prezesa AOTMiT z 21 czerwca 2022 r. Rekomendacja: **pozytywna** Uzasadnienie: opieka nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem nowotworów (w tym siatkówczaka i choroby von Hippel-Lindau) jest obecnie realizowana w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej, jednak w przypadku rzadkich zespołów obejmuje ograniczoną dostępność terytorialną. Włączenie świadczenia do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zapewni ciągłość i szerszy dostęp do poradnictwa genetycznego oraz nadzoru przy niewielkiej populacji docelowej i relatywnie niskim wpływie na budżet (ok. 6,8 mln zł w 10 lat). Proponowane rozwiązanie jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, które rekomendują wczesną identyfikację mutacji systematyczny nadzór w grupach wysokiego ryzyka.
Zlecenie z dnia 31 lipca 2023 r. DLG.741.45.2023.AT Przygotowanie rekomendacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczeń opieki zdrowotnej– „Badanie kompleksowego profilowania genomowego (CGP), wykonywane metodą wysokoprzepustowego sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w diagnostyce molekularnej pacjentów z nowotworami złośliwymi”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2023 z dnia 25 września 2023 roku Stanowisko: **kwalifikacja warunkowo zasadna (LSZ, AOS)** Uzasadnienie: Rada Przejrzystości uznała, że mimo ograniczonych dowodów klinicznych, rozszerzona diagnostyka genetyczna jest potrzebna do właściwego doboru terapii nowotworów, szczególnie u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) oraz nowotworami jajnika, jajowodu i otrzewnej. Rekomenduje etapowe wdrażanie badań NGS, zaczynając od małych paneli i wykonywanie paneli rozszerzonych tylko w przypadkach wątpliwych, co pozwoli ograniczyć koszty i zweryfikować rozwiązania systemowe. Rada wskazuje także konieczność doprecyzowania warunków realizacji świadczenia, w tym wymogów wobec laboratoriów, sprzętu oraz osób zlecających badania, aby zapewnić jednolity, ogólnokrajowy dostęp do diagnostyki.	Rekomendacja nr 112/2023 Prezesa AOTMiT z dnia 30 września 2023 r. Rekomendacja: **pozytywna warunkowa** Uzasadnienie: „pod warunkiem doprecyzowania wskazań, w których badanie byłoby stosowane, wdrożenia wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z wykorzystaniem NGS oraz wdrożenia standardu organizacyjnego z wykorzystaniem uwag Rady Przejrzystości zawartych także w dalszej części rekomendacji”.

Nazwa zlecenia	Stanowisko RP AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
Zlecenie z dnia 25 lipca 2025 r. DLG.7000.70.2025.MK Przegląd oraz przeprowadzenie analiz obszaru badań genetycznych wraz z propozycją ustanowienia szczegółowych procedur medycznych dla badań genetycznych[b].	Zlecenie w trakcie realizacji.	Zlecenie w trakcie realizacji.
Zlecenie z dnia 16 grudnia 2025 r. DLG.72.12.2025.AK Diagnostyka cukrzycy oraz zmiana nazwy świadczenia na: „Wykonywanie badań genetycznych w procesie diagnostycznym cukrzycy monogenowej metodą NGS obejmujących analizę mutacji najczęstszych genów charakterystycznych dla cukrzycy typu MODY oraz cukrzycy noworodkowej: GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, KCNJ11, INS, ABCC8, GATA6, EIF2AK3”	Zlecenie w trakcie realizacji.	Zlecenie w trakcie realizacji.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

[a] Komentarz analityka AOTMiT: w zleceniu nie wymieniono wprost technologii NGS, przy czym w Raporcie uwzględniono tę metodę wskazując, że do najczęściej stosowanych metod służących identyfikacji mutacji w genach (niezależnie od realizowanego modułu) należą m.in.: metody sekwencjonowania, ze szczególnym uwzględnieniem metody Sangera oraz NGS

[b] Komentarz analityka AOTMiT: zlecenie obejmuje zakresem technologię NGS (w tym panele genowe NGS – małe, średnie i duże) i dotyczy prac w zakresie przygotowania przez AOTMiT propozycji jednej kategoryzacji badań genetycznych.

4.5. Alternatywne technologie medyczne

W diagnostyce genetycznej chorób rzadkich wykorzystywane są różne techniki laboratoryjne z zakresu genetyki medycznej, tj.:

- cytogenetyka klasyczna (badanie kariotypu),
- cytogenetyka molekularna (aCGH, FISH, MLPA, QF-PCR, OGM),
- biologia molekularna (PCR, metoda Sangera, NGS, oraz MS-PCR, MS-MLPA, mikromacierze metylacyjne).

Zależnie od genetycznej przyczyny danej choroby rzadkiej stosuje się odpowiednio dobrane metody genetycznej diagnostyki laboratoryjnej. W przypadku chorób/grup chorób o złożonym podłożu lub podobnej manifestacji fenotypowej najskuteczniejsze są metody wysokoprzepustowe, umożliwiające zbadanie wielu potencjalnych zmian genetycznych tj.:

- hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (aCGH),
- optyczne mapowanie genomowe (OGM),
- sekwencjonowanie NGS oceniane w ramach niniejszego zlecenia[80,81].

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu wytyczne kliniczne wskazują na różne strategie diagnostyczne, których wybór uzależniony jest od kontekstu klinicznego oraz charakteru podejrzewanej etiologii genetycznej. Wytyczne NHS (2024/2025) jednoznacznie odnoszą się do testów pojedynczego genu (np. sekwencjonowanie Sangera), badań CNV oraz aCGH, a także do WES i WGS jako alternatywnych strategii wysokoprzepustowych. Podobne podejście prezentują ACGS (2024) oraz EuroGentest/ESHG (2016/2022), które wskazują możliwość zastosowania testów ukierunkowanych, WES lub WGS w zależności od fenotypu i zakresu podejrzenia klinicznego. Również polskie wytyczne PTGiP/PTGC (2022) wskazują, że w diagnostyce prenatalnej stosuje się różne metody m.in. qfPCR, FISH, MLPA, badanie kariotypu, aCGH oraz NIPT, a techniki NGS rozważa się w przypadkach zaburzeń o niejasnej etiopatogenezie.

[80] Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).

[81] Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).

Zgodnie z opiniami ekspertów, obecna praktyka kliniczna w Polsce, wynikająca z ograniczeń refundacyjnych, opiera się głównie na diagnostyce sekwencyjnej z wykorzystaniem metod klasycznych (sekwencjonowanie Sangera, MLPA, PCR), mimo że eksperci wskazują na wyższą efektywność paneli NGS. Oznacza to, że właściwym komparatorem dla panelu celowanego NGS powinna być dotychczasowa strategia etapowej diagnostyki metodami klasycznymi, a w wybranych, bardziej złożonych przypadkach – również WES lub WGS jako alternatywna technologia wysokoprzepustowa.

Ponadto wstępnie zidentyfikowane dowody kliniczne obejmują bezpośrednie porównania panelu celowanego NGS z metodą Sangera oraz z WES i WGS, co dodatkowo uzasadnia wybór tych strategii jako komparatorów w analizie.

Biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zalecenia wytycznych oraz dostępne dowody kliniczne, komparator dla panelu celowanego NGS powinna stanowić dotychczasowa strategia etapowej diagnostyki metodami klasycznymi (w szczególności sekwencjonowanie metodą Sangera, MLPA, PCR). W przypadkach bardziej złożonych klinicznie, w których, w praktyce, rozważane są technologie szerokiego sekwencjonowania, zasadne jest również uwzględnienie WES oraz WGS jako alternatywnych strategii wysokoprzepustowych.

Pacjenci z chorobami rzadkimi w ramach procesu diagnostycznego, poza badaniami genetycznymi, przechodzą także inne badania, przy czym odmienna specyfika tych wskazań często wiąże się z istotnymi różnicami w ich ścieżce diagnostycznej. Badania te w niniejszej analizie nie zostały ujęte jako komparatory.

4.6. Wybór populacji docelowej

Populacja wskazana w zleceniu Ministra Zdrowia to pacjenci z chorobami rzadkimi spowodowanymi mutacjami germinalnymi.

W KŚOZ wymieniono szczegółowe kryteria kwalifikacji, które obejmują:

- pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby genetycznej o znanym podłożu, spowodowanej różnymi mutacjami w danym genie lub genach, w których nie występują regiony krytyczne (tzw. hot-spots, czyli określone miejsca w których występują mutacje, które można zdiagnozować prostszymi metodami, np. sekwencjonowaniem Sangera lub qPCR),
- pacjentów, u których nie można rozpoznać określonej choroby genetycznej, ale u których objawy kliniczne, a niekiedy dane rodowodowo-kliniczne, wskazują na określoną grupę chorób genetycznych (np. kanałopatie, polineuropatie i inne), których podłoże genetyczne jest znane lub częściowo znane i jest uwarunkowane mutacjami w różnych określonych genach,
- osoby zdrowe z obciążonym wywiadem rodzinnym wskazującym na wysokie ryzyko odziedziczenia określonej choroby rzadkiej lub choroby rzadkiej z danej grupy chorych możliwej do zdiagnozowania panelem celowanym NGS - w przypadku, jeśli w rodzinie nie jest możliwa diagnostyka osoby chorej (osoba zmarła lub nie wyraża zgody na badanie).

Jako kryteria wykluczenia wskazano sytuacje, w których stwierdza się rozpoznanie lub podejrzenie choroby o znanej etiologii niegenetycznej (np. infekcyjnej), albo choroby o potwierdzonym podłożu chromosomowym (np. trisomia 18). Wykluczenie dotyczy także przypadków chorób rzadkich, dla których badaniem pierwszego wyboru jest aCGH; w takich sytuacjach panel NGS lub WES należy rozważyć dopiero po prawidłowym wyniku aCGH. Podobnie wyłącza się pacjentów z chorobą rzadką spowodowaną charakterystyczną mutacją możliwą do wykrycia prostą metodą diagnostyczną. W tym przypadku panel NGS można brać pod uwagę jedynie wtedy, gdy wynik badania podstawowego jest prawidłowy. Kryteriami wykluczenia są również podejrzenia chorób genetycznych wynikających ze zmian, których NGS nie wykrywa oraz sytuacje, w których objawy wieloukładowe uniemożliwiają dobranie odpowiedniego panelu przy nieznanym podłożu molekularnym. Panel NGS nie jest ponadto wskazany u osób zdrowych z obciążonym wywiadem rodzinnym. Jeśli w rodzinie żyje chory krewny wyrażający zgodę na diagnostykę, wówczas badanie należy rozpocząć od tej osoby, a ewentualną diagnostykę krewnych prowadzić prostszymi metodami, takimi jak sekwencjonowanie Sangera. Dodatkowymi kryteriami wykluczenia są brak klinicznych wskazań do wykonania panelu NGS oraz brak zgody pacjenta lub opiekuna prawnego na badanie.

Zidentyfikowane wytyczne (NHS 2024/2025, ACGS 2024, EuroGentest/ESHG 2016/2022, ACMG 2020, SEGO/AEDP 2024, Tong 2022) wskazują, że populacja docelowa dla paneli NGS definiowana jest przede wszystkim przez kontekst

kliniczny i podejrzenie określonej etiologii genetycznej. Panele genowe rekomendowane są u pacjentów z podejrzeniem choroby monogenowej o zawężonym fenotypie lub w grupach chorób o znanej heterogeniczności genetycznej.

Zgodnie z opinią ekspertów największe korzyści ze stosowania małych paneli celowanych NGS odnoszą pacjenci z jednoznacznie określonym fenotypem oraz chorobami charakteryzującymi się ograniczoną heterogenicznością genetyczną. Z kolei średnie panele celowane NGS znajdują zastosowanie przede wszystkim u osób z bardziej złożonym, zmiennym lub trudnym do jednoznacznej interpretacji obrazem klinicznym, a także w jednostkach chorobowych o dużej różnorodności genetycznej. Oba rodzaje paneli NGS są szczególnie użyteczne w diagnostyce noworodków i niemowląt, jak również u pacjentów z wielochorobowością lub współistniejącą niepełnosprawnością.

Dostępne dowody naukowe najczęściej obejmują szerokie grupy pacjentów kierowanych do diagnostyki genetycznej z powodu podejrzenia choroby rzadkiej o podłożu germinalnym, bez szczegółowego różnicowania populacji według fenotypu czy jednostki chorobowej. Biorąc pod uwagę powyższe, populację docelową w niniejszym opracowaniu będą stanowić pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby rzadkiej o podłożu germinalnym (bez zawężenia do konkretnych jednostek chorobowych), u których istnieje zasadność przeprowadzenia diagnostyki z wykorzystaniem paneli celowanych NGS.

4.7. Efekty zdrowotne

Ocena skuteczności diagnostycznej testów genetycznych opartych na panelach NGS w chorobach rzadkich zależy m.in. od zakresu analizowanego panelu, jakości materiału genetycznego, parametrów sekwencjonowania, procedur bioinformatycznych oraz interpretacji wariantów w kontekście fenotypu pacjenta.

Rzeczywista wartość kliniczna paneli NGS oceniana jest głównie na podstawie punktów końcowych odnoszących się do uzyskania rozpoznania molekularnego choroby, definiowanego jako identyfikacja wariantu patogennego lub prawdopodobnie patogennego zgodnie z obowiązującymi kryteriami klasyfikacji wariantów. Miara ta określana jest jako skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield* lub *success rate*) i stanowi podstawowy wskaźnik efektywności badania genetycznego w chorobach rzadkich[82,83].

Istotnym efektem zdrowotnym jest także skrócenie czasu tzw. „odysei diagnostycznej" (ang. *diagnostic odyssey*), czyli okresu od wystąpienia pierwszych objawów do ustalenia rozpoznania. Zastosowanie paneli NGS na wczesnym etapie diagnostyki może prowadzić do szybszego potwierdzenia etiologii genetycznej i ograniczenia liczby badań inwazyjnych, czego skutkiem może być zmniejszenie obciążenia psychicznego pacjentów i ich rodzin[84,85].

Oprócz wykrywalności wariantów w ocenie efektywności analizowane są także klasyczne miary dokładności diagnostycznej (ang. *diagnostic accuracy*), takie jak czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia (ang. *Positive Predictive Value*, PPV) oraz wartość predykcyjna ujemna (ang. *Negative Predictive Value*, NPV), które pozwalają ocenić wiarygodność analityczną i kliniczną testu w odniesieniu do przyjętego standardu referencyjnego.

[82] *Yska, H. A. F., Elsink, K., Kuijpers, T. W., Frederix, G. W. J., van Gijn, M. E., & van Montfrans, J. M. (2019). Diagnostic yield of next-generation sequencing in genetically undiagnosed patients with primary immunodeficiencies: a systematic review. Journal of Clinical Immunology. DOI:10.1007/s10875-019-00656-X.*

[83] *Stoyanova, M., Yahya, D., Hachmeriyan, M., & Levkova, M. (2025). Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing for Rare Pediatric Genetic Disorders: A Single-Center Experience. Medical Sciences, 13(2), 75. https://doi.org/10.3390/medsci13020075.*

[84] *Schuermans, N., Hemelsoet, D., Terryn, W., Steyaert, S., Van Coster, R., Coucke, P. J., Steyaert, W., Callewaert, B., Bogaert, E., Verloo, P., Vanlander, A. V., Debackere, E., Ghijsels, J., LeBlanc, P., Verdin, H., Naesens, L., Haerynck, F., Callens, S., Dermaut, B., & Poppe, B. (2022). Shortcutting the diagnostic odyssey: the multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). Orphanet Journal of Rare Diseases, 17; https://doi.org/10.1186/s13023-022-02365-y.*

[85] *Yadav, D., Patil-Takbhate, B., Khandagale, A., Bhawalkar, J., Tripathy, S., & Khopkar-Kale, P. (2023). Next-Generation sequencing transforming clinical practice and precision medicine. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 551, 117568. https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117568.*

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa badania materiału genetycznego człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z zastosowaniem małych lub średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi dokonano przeszukania w bazach Medline i Embase via Ovid oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 04.12.2025 r. zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0)[86]. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z diagramem selekcji PRISMA przedstawiono w załącznikach 1 i 2.

Proces selekcji badań został przeprowadzony dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia (tabela poniżej). Selekcję publikacji, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji, przeprowadziło dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem trzeciego analityka). Ekstrakcja przeprowadzana była przez dwóch analityków i następnie weryfikowana przez niezależnego analityka.

W analizie klinicznej jako punkty końcowe przyjęto miary skuteczności diagnostycznej testu (tj. *diagnostic yield*, czułość, swoistość, wartości predykcyjne). Parametry techniczne sekwencjonowania, takie jak np. pokrycie, głębokość odczytu, odsetek regionów ≥20× lub wskaźniki jakości sekwencjonowania traktowano jako cechy analityczne metody i nie uwzględniano ich jako punktów końcowych klinicznych.

Jakość metodyczną oraz wiarygodność dowodów naukowych oceniano z zastosowaniem narzędzi dostosowanych do rodzaju badania: w przypadku badań z randomizacją wykorzystano narzędzie Risk of Bias 2 (RoB 2), dla badań obserwacyjnych z grupą kontrolną zastosowano skalę Newcastle–Ottawa (NOS), w odniesieniu do badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej wykorzystano skalę NICE. Ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla badań walidacyjnych lub badań dokładności testów diagnostycznych nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności tego typu badań włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja docelowa	○ Pacjenci diagnozowani pod kątem obecności chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, ○ Pacjentki w ciąży objęte diagnostyką prenatalną w kierunku chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi	Pacjenci z chorobami niespełniającymi kryteriów choroby rzadkiej i dziedzicznej
Interwencja	Panele celowane NGS	Panele wirtualne NGS
Komparator	Brak ograniczeń	-
Punkty końcowe	○ miary skuteczności diagnostycznej testu, ○ bezpieczeństwo	○ parametry techniczne
Metodyka	○ badania kliniczne z randomizacją, ○ badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, ○ serie przypadków, ○ przeglądy systematyczne	○ opisy pojedynczych przypadków, ○ prace poglądowe
Inne	○ publikacje w języku angielskim lub polskim, ○ doniesienia naukowe opublikowane w postaci pełnych tekstów	○ publikacje dostępne wyłącznie w formie abstraktów oraz doniesień konferencyjnych, ○ publikacje w językach innych niż angielski lub polski

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

[86] *AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 25.06.2025 r.*

5.2. Charakterystyka włączonych badań

5.2.1. Małe panele NGS

Tabela 7. Badania włączone do analizy klinicznej dla małych paneli NGS

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Reumatologia							
1.	Rama 2021[87]	RCT	Układowe choroby autozapalne (300)	Panel NGS (100)	32–55	Sekwencjonowanie Sangera (200)	Wysokie ryzyko błędu (RoB2)
Neurologia							
2.	Winckler 2022[88]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne o charakterze przekrojowym	Dystrofie mięśniowe i inne dziedziczne miopatie (51)	Panel NGS (51)	39	Brak	6/8 (skala NICE)
3.	Dunn 2020[89]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Autosomalna dominująca arteriopatia mózgowa z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią; CADASIL (680)	Panel NGS (354)	5	Brak	4/8 (skala NICE)
4.	Nallamilli 2018[90]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dystrofie obręczowo- kończynowe (4656)	Panel NGS (4656)	35	Brak	5/8 (skala NICE)
5.	Uzan 2024[91]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa (24)	Panel NGS (18)	31	Brak	3/8 (skala NICE)

[87] *Rama, M., Mura, T., Kone-Paut, I., Boursier, G., Aouinti, S., Touitou, I., & Sarrabay, G. (2021). Is gene panel sequencing more efficient than clinical-based gene sequencing to diagnose autoinflammatory diseases? A randomized study. Clinical and experimental immunology, 203(1), 105–114. https://doi.org/10.1111/cei.13511.*

[88] *Winckler, P. B., Chwal, B. C., Dos Santos, M. A. R., Burguêz, D., Polese-Bonatto, M., Zanoteli, E., Siebert, M., Vairo, F. P. E., Chaves, M. L. F., & Saute, J. A. M. (2022). Diagnostic yield of multi-gene panel for muscular dystrophies and other hereditary myopathies. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neu Dunn, P. J., Maksemous, N., Smith, R. A., Sutherland, H. G., Haupt, L. M., & Griffiths, L. R. (2020). Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis. Human genomics, 14(1), 2. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0255-xrophysiology, 43(7), 4473–4481. https://doi.org/10.1007/s10072-022-05934-y.*

[89] *Dunn, P. J., Maksemous, N., Smith, R. A., Sutherland, H. G., Haupt, L. M., & Griffiths, L. R. (2020). Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis. Human genomics, 14(1), 2. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0255-x.*

[90] *Nallamilli, B. R. R., Chakravorty, S., Kesari, A., Tanner, A., Ankala, A., Schneider, T., da Silva, C., Beadling, R., Alexander, J. J., Askree, S. H., Whitt, Z., Bean, L., Collins, C., Khadilkar, S., Gaitonde, P., Dastur, R., Wicklund, M., Mozaffar, T., Harms, M., Rufibach, L., Hegde, M. (2018). Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. Annals of clinical and translational neurology, 5(12), 1574–1587. https://doi.org/10.1002/acn3.649.*

[91] *Sarıkaya Uzan, G., Yılmaz Uzman, C., Çinleti, T., Günay, Ç., Ülgenalp, A., Hız Kurul, S., & Yiş, U. (2024). Molecular Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Using Next-Generation Sequencing Panels. Molecular syndromology, 15(1), 14–21. https://doi.org/10.1159/000533976.*

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Hematologia							
6.	Agarwal 2023[92]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczna niedokrwistość hemolityczna (456)	Panel NGS (456)	28	Brak	4/8 (skala NICE)
Choroby metaboliczne							
7.	Sperb-Ludwig 2019[93]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Wątrobowe postacie choroby spichrzeniowej glikogenu (125)	Panel NGS (125)	11	Brak	5/8 (skala NICE)
8.	Malaga 2019[94]	Obserwacyjne, retrospektywne (walidacyjne)	Zaburzenia spichrzeniowe lizosomów (58)	2 panele NGS (55)	Panel A: 7 Panel B: 4	Sekwencjonowanie Sangera[a]	Nie oceniono[c]
Ortopedia							
9.	Pedrini 2022[95]	Obserwacyjne retrospektywne (porównanie 2 strategii w tej samej kohorcie)	Mnogie kostniakochrzęstniaki (200) i wrodzona łamliwość kości (199)	2 panele NGS (399)	2–14	DHPLC–Sanger–MLPA[b]	Nie oceniono[c]
Nefrologia							
10.	Ciantar 2024[96]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (60)	Panel NGS (60)	6	Panel NGS+WES[d]	5/8 (skala NICE)
Immunologia							
11.	Firtina 2020[97]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Ciężki złożony niedobór odporności (40)	Panel NGS (38)	18	Brak	4/8 (skala NICE)

[92] Agarwal, A. M., McMurty, V., Clayton, A. L., Bolia, A., Reading, N. S., Mani, C., Patel, J. L., & Rets, A. (2023). Clinical utility of targeted next-generation sequencing panel in routine diagnosis of hereditary hemolytic anemia: A national reference laboratory experience. European journal of haematology, 110(6), 688–695. https://doi.org/10.1111/ejh.13951.

[93] Sperb-Ludwig, F., Pinheiro, F. C., Bettio Soares, M., Nalin, T., Ribeiro, E. M., Steiner, C. E., Ribeiro Valadares, E., Porta, G., Fishinger Moura de Souza, C., & Schwartz, I. V. D. (2019). Glycogen storage diseases: Twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients. Molecular genetics & genomic medicine, 7(11), e877. https://doi.org/10.1002/mgg3.877.

[94] Málaga, D. R., Brusius-Facchin, A. C., Siebert, M., Pasqualim, G., Saraiva-Pereira, M. L., Souza, C. F. M., Schwartz, I. V. D., Matte, U., & Giugliani, R. (2019). Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. Genetics and molecular biology, 42(1 suppl 1), 197–206. https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0092.

[95] Pedrini, E., Negro, A., Di Brino, E., Pecoraro, V., Sculco, C., Abelli, E., Gnoli, M., Magrelli, A., Sangiorgi, L., & Cicchetti, A. (2022). Real-World Data and Budget Impact Analysis (BIA): Evaluation of a Targeted Next-Generation Sequencing Diagnostic Approach in Two Orthopedic Rare Diseases. Frontiers in pharmacology, 13, 785705. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.785705.

[96] Ciantar, N., Zahra, G., Delicata, J., Sammut, F., Calleja-Agius, J., Farrugia, E., & Said, E. (2024). Genotype-phenotype of autosomal dominant polycystic kidney disease in Malta. European journal of medical genetics, 69, 104934. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104934.

[97] Firtina, S., Yin Ng, Y., Hatirnaz Ng, O., Kiykim, A., Aydiner, E., Nepesov, S., Camcioglu, Y., Sayar, E. H., Reisli, I., Torun, S. H., Cogurlu, T., Uygun, D., Simsek, I. E., Kaya, A., Cipe, F., Cagdas, D., Yucel, E., Cekic, S., Uygun, V., Baris, S., … Sayitoglu, M. (2020). Mutational landscape of severe combined immunodeficiency patients from Turkey. International journal of immunogenetics, 47(6), 529–538. https://doi.org/10.1111/iji.12496.

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Onkologia							
12.	Mudau 2024[98]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Neurofiibromatoza typu 1 (26)	Panel NGS (26)	21	Brak	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

CADASIL – autosomalna dominująca arteriopatia mózgowa z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (ang. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy); DHPLC – denaturująca wysokosprawna chromatografia cieczy (ang. denaturing high-performance liquid chromatography); MLPA – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification); NF1 – neurofiibromatoza typu 1 (ang. neurofibromatosis type 1); NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial); SNV – zmiana pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide variant); WES – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing); WGS – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)

[a] Test referencyjny do walidacji wyników paneli NGS.

[b] W badaniu Pedrini 2022 włączonych pacjentów wcześniej oceniano z wykorzystaniem tradycyjnego protokołu diagnostycznego (DHPLC–Sanger–MLPA), z którym porównywano wyniki z ocenianą interwencją (mały panel NGS).

[c] Badania walidacyjne testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.

[d] Badanie miało charakter jednoramienny, skuteczność panelu NGS oceniano poprzez porównanie jego wyników z ostatecznym rozpoznaniem genetycznym ustalonym w rozszerzonym algorytmie diagnostycznym.

5.2.2. Średnie panele NGS

Tabela 8. Badania włączone do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Neurologia							
1.	Shumeri 2025[99]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Choroba Charcota-Mariego-Tootha (1665)	Panel NGS (1665)	82–151	Brak	5/8 (skala NICE)
2.	Castellotti 2024[100]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Padaczka dziecięca (562) [rozwojowa i padaczkowa encefalopatia o wczesnym początku, postępująca padaczka miokloniczna]	8 paneli NGS (562)	294	Brak	6/8 (skala NICE)

[98] Mudau, M. M., Dillon, B., Smal, C., Feben, C., Honey, E., Carstens, N., & Krause, A. (2024). Mutation analysis and clinical profile of South African patients with Neurofibromatosis type 1 (NF1) phenotype. Frontiers in genetics, 15, 1331278. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1331278.

[99] Shumeri, E., Mandorah, E., Martini, N., Boyer, A., Halbert, C., Puma, A., Chaussenot, A., Delmont, E., N'guyen, K., Attarian, S., & Bonello-Palot, N. (2025). Digenesis in Charcot-Marie-Tooth Disease: Impact of Combined Mutations in the MFN2 and GDAP1 Genes. Journal of the peripheral nervous system: JPNS, 30(3), e70044. https://doi.org/10.1111/jns.70044.

[100] Castellotti, B., Ragona, F., Freri, E., Messina, G., Magri, S., Previtali, R., Solazzi, R., Franceschetti, S., Taroni, F., Canafoglia, L., Gellera, C., Granata, T., & DiFrancesco, J. C. (2024). Next-generation sequencing in pediatric-onset epilepsies: Analysis with target panels and personalized therapeutic approach. Epilepsia open, 9(5), 1922–1930. https://doi.org/10.1002/epi4.13039.

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
3.	Ceylan 2023[101]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Choroba Charcota-Mariego-Tootha (64)	Panel NGS (50)	44	Brak	5/8 (skala NICE)
4.	Radziwonik 2022[102]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczna ataksja i dziedziczna paraplegia spastyczna (29)	Panel NGS (29)	152	Brak	4/8 (skala NICE)
5.	Rojas-Restrepo 2021[103]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Pierwotne niedobory przeciwciał (291)	18 paneli NGS (291)	27–140	Brak	5/8 (skala NICE)
6.	Bogdanova-Mihaylova 2021[104]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Ataksja móżdżkowa (254)	8 paneli NGS (84)	4–102	Brak	5/8 (skala NICE)
7.	Arslan 2020[105]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Ataksje wieku dziecięcego (84)	Panel NGS (84)	111	Brak	6/8 (skala NICE)
8.	Galatolo 2021[106]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczna ataksja (377)	Panel NGS (377)	285	Brak	6/8 (skala NICE)
9.	van Egmond 2017[107]	Obserwacyjne retrospektywne (analiza post hoc)	Dystonia (61)	Panel NGS (61)	94	Strategia diagnostyczna bez panelu NGS (122 oceny diagnostyczne) [c]	6/8 (skala NICE)

[101] *Ceylan, G. G., Habiloğlu, E., Çavdarlı, B., Tuncez, E., Bilen, S., Köken, Ö. Y., & Gündüz, C. N. S. (2023). High diagnostic yield with algorithmic molecular approach on hereditary neuropathies. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 69(2), 233–239. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220929.*

[102] *Radziwonik, W., Elert-Dobkowska, E., Klimkowicz-Mrowiec, A., Ziora-Jakutowicz, K., Stepniak, I., Zaremba, J., & Sulek, A. (2022). Application of a custom NGS gene panel revealed a high diagnostic utility for molecular testing of hereditary ataxias. Journal of applied genetics, 63(3), 513–525. https://doi.org/10.1007/s13353-022-00701-3.*

[103] *Rojas-Restrepo, J., Caballero-Oteyza, A., Huebscher, K., Haberstroh, H., Fliegauf, M., Keller, B., Kobbe, R., Warnatz, K., Ehl, S., Proietti, M., & Grimbacher, B. (2021). Establishing the Molecular Diagnoses in a Cohort of 291 Patients with Predominantly Antibody Deficiency by Targeted Next-Generation Sequencing: Experience from a Monocentric Study. Frontiers in immunology, 12, 786516. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.786516.*

[104] *Bogdanova-Mihaylova, P., Hebert, J., Moran, S., Murphy, M., Ward, D., Walsh, R. A., & Murphy, S. M. (2021). Inherited Cerebellar Ataxias: 5-Year Experience of the Irish National Ataxia Clinic. Cerebellum (London, England), 20(1), 54–61. https://doi.org/10.1007/s12311-020-01180-0.*

[105] *Arslan, E. A., Öncel, İ., Ceylan, A. C., Topçu, M., & Topaloğlu, H. (2020). Genetic and phenotypic features of patients with childhood ataxias diagnosed by next-generation sequencing gene panel. Brain & development, 42(1), 6–18. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.08.004.*

[106] *Galatolo, D., De Michele, G., Silvestri, G., Leuzzi, V., Casali, C., Musumeci, O., Antenora, A., Astrea, G., Barghigiani, M., Battini, R., Battisti, C., Caputi, C., Cioffi, E., De Michele, G., Dotti, M. T., Fico, T., Fiorillo, C., Galosi, S., Lieto, M., Malandrini, A., … Santorelli, F. M. (2021). NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. International journal of molecular sciences, 22(16), 8490. https://doi.org/10.3390/ijms22168490.*

[107] *van Egmond, M. E., Lugtenberg, C. H. A., Brouwer, O. F., Contarino, M. F., Fung, V. S. C., Heiner-Fokkema, M. R., van Hilten, J. J., van der Hout, A. H., Peall, K. J., Sinke, R. J., Roze, E., Verschuuren-Bemelmans, C. C., Willemsen, M. A., Wolf, N. I., Tijssen, M. A., & de Koning, T. J. (2017). A post hoc study on gene panel analysis for the diagnosis of dystonia. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 32(4), 569–575. https://doi.org/10.1002/mds.26937.*

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Hematologia							
10.	Nieto 2022[108]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Niedokrwistość dziedziczna (165)	Panel NGS (165)	48	Brak	4/8 (skala NICE)
11.	Galvez 2021[109]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (204)	2 panele NGS (104 oraz 100)	129 oraz 145	Brak	6/8 (skala NICE)
12.	Andres 2018[110]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne zaburzenie płytek krwi (38)	Panel GS (35)	59	Brak	6/8 (skala NICE)
13.	Russo 2018[111]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Niedokrwistość dziedziczna (74)	2 panele NGS: Panel 1 i 2: (74) Panel 1: (29)	34 oraz 71	Brak	6/8 (skala NICE)
Choroby metaboliczne							
14.	Kiewiet 2024[112]	Obserwacyjne retrospektywne (dokładności testów diagnostycznych)	Wrodzone dziedziczne choroby metaboliczne (100, w tym 50 pacjentów i 50 próbek kontrolnych od zdrowych osób)	Panel NGS (100)	100	Panele wirtualne WES (100) Panele wirtualne WGS (50)	Nie oceniono[a]
15.	Barbosa-Gouveia 2021[113]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Wrodzone błędy metabolizmu (311)	5 różnych paneli NGS (311)	65–1870	Brak	6/8 (skala NICE)

[108] *Nieto, J. M., Rochas-López, S., González-Fernández, F. A., Villegas-Martínez, A., Bolaños-Calderón, E., Salido-Fiérrez, E., Cela, E., Huerta-Aragoneses, J., Ordoñez-García, M., Muruzábal-Sitges, M. J., Abio-Calvete, M., Sevilla Navarro, J., de la Iglesia, S., Morado, M., San Román-Pacheco, S., Martín-Mateos, M. L., Recasens-Flores, M. V., Benavente-Cuesta, C., Ropero-Gradilla, P., & Members Of The Erithropatology Working Group (2022). Next generation sequencing for diagnosis of hereditary anemia: Experience in a Spanish reference center. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 531, 112–119. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.03.024.*

[109] *Gálvez, E., Vallespín, E., Arias-Salgado, E. G., Sánchez-Valdepeñas, C., Giménez, Y., Navarro, S., Río, P., Bogliolo, M., Pujol, R., Peiró, M., Nevado, J., Zubicaray, J., Sebastián, E., Catalá, A., Beléndez, C., Díaz de Heredia, C., Galera, A., Badell, I., Madero, L., Perona, R., … Sevilla, J. (2021). Next-generation Sequencing in Bone Marrow Failure Syndromes and Isolated Cytopenias: Experience of the Spanish Network on Bone Marrow Failure Syndromes. HemaSphere, 5(4), e539. https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000539.*

[110] *Andres, O., König, E. M., Althaus, K., Bakchoul, T., Bugert, P., Eber, S., Knöfler, R., Kunstmann, E., Manukjan, G., Meyer, O., Strauß, G., Streif, W., Thiele, T., Wiegering, V., Klopocki, E., Schulze, H., & THROMKIDplus Study Group of the Society of Paediatric Oncology Haematology (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) and the Society of Thrombosis Haemostasis Research (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH) (2018). Use of Targeted High-Throughput Sequencing for Genetic Classification of Patients with Bleeding Diathesis and Suspected Platelet Disorder. TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis, 2(4), e445–e454. https://doi.org/10.1055/s-0038-1676813.*

[111] *Russo, R., Andolfo, I., Manna, F., Gambale, A., Marra, R., Rosato, B. E., Caforio, P., Pinto, V., Pignataro, P., Radhakrishnan, K., Unal, S., Tomaiuolo, G., Forni, G. L., & Iolascon, A. (2018). Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. American journal of hematology, 93(5), 672–682. https://doi.org/10.1002/ajh.25058.*

[112] *Kiewiet, G., Westra, D., de Boer, E. N., van Berkel, E., Hofste, T. G. J., van Zweeden, M., Derks, R. C., Leijsten, N. F. A., Ruiterkamp-Versteeg, M. H. A., Charbon, B., Johansson, L., Bos-Kruizinga, J., Veenstra, I. J., de Sain-van der Velden, M. G. M., Voorhoeve, E., Heiner-Fokkema, M. R., van Spronsen, F., Sikkema-Raddatz, B., & Nelen, M. (2024). Future of Dutch NGS-Based Newborn Screening: Exploring the Technical Possibilities and Assessment of a Variant Classification Strategy. International journal of neonatal screening, 10(1), 20. https://doi.org/10.3390/ijns10010020.*

[113] *Barbosa-Gouveia, S., Vázquez-Mosquera, M. E., González-Vioque, E., Álvarez, J. V., Chans, R., Laranjeira, F., Martins, E., Ferreira, A. C., Avila-Alvarez, A., & Couce, M. L. (2021). Utility of Gene Panels for the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism in a Metabolic Reference Center. Genes, 12(8), 1262. https://doi.org/10.3390/genes12081262.*

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
16.	Munoz 2019[114]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Choroby lizosomalne (38)	Panel NGS (38)	73	Brak	6/8 (skala NICE)
17.	Nogueira 2019[115]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Choroby mitochondrialne (146)	Panel NGS (146)	209	Brak	5/8 (skala NICE)
18.	Plutino 2018[116]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Choroby mitochondrialne (80)	Panel NGS (80)	281	Brak	5/8 (skala NICE)
19.	Ponzi 2018[117]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Hipoglikemia spowodowana wrodzonymi błędami metabolizmu (64)	Panel NGS (64)	65	Brak	5/8 (skala NICE)
20.	Levesque 2016[118]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Choroba Pompego o późnym początku (34)	Panel NGS (34)	78	Brak	6/8 (skala NICE)
21.	Yubero 2016[119]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Wrodzone błędy metabolizmu (146)	Panel NGS (146)	171	Brak	6/8 (skala NICE)
Immunologia							
22.	Platt 2021[120]	Obserwacyjne retrospektywne z grupą porównawczą	Pierwotne niedobory odporności (878)	Panel NGS (780)	264	WES (98)	7/9 (skala NOS)
23.	Al-Mousa 2016[121]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne (walidacyjne)	Pierwotne niedobory odporności (139)	Panel NGS (139)	162	Brak	Nie oceniono[a]

[114] Muñoz, G., García-Seisdedos, D., Ciubotariu, C., Piris-Villaespesa, M., Gandía, M., Martín-Moro, F., Gutiérrez-Solana, L. G., Morado, M., López-Jiménez, J., Sánchez-Herranz, A., Villarrubia, J., & Del Castillo, F. J. (2019). Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel. JIMD reports, 51(1), 53–61. https://doi.org/10.1002/jmd2.12078.

[115] Nogueira, C., Silva, L., Pereira, C., Vieira, L., Leão Teles, E., Rodrigues, E., Campos, T., Janeiro, P., Gaspar, A., Dupont, J., Bandeira, A., Martins, E., Magalhães, M., Sequeira, S., Vieira, J. P., Santos, H., Vilarinho, S., & Vilarinho, L. (2019). Targeted next generation sequencing identifies novel pathogenic variants and provides molecular diagnoses in a cohort of pediatric and adult patients with unexplained mitochondrial dysfunction. Mitochondrion, 47, 309–317. https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.02.006.

[116] Plutino, M., Chaussenot, A., Rouzier, C., Ait-El-Mkadem, S., Fragaki, K., Paquis-Flucklinger, V., & Bannwarth, S. (2018). Targeted next generation sequencing with an extended gene panel does not impact variant detection in mitochondrial diseases. BMC medical genetics, 19(1), 57. https://doi.org/10.1186/s12881-018-0568-y.

[117] Ponzi, E., Maiorana, A., Lepri, F. R., Mucciolo, M., Semeraro, M., Taurisano, R., Olivieri, G., Novelli, A., & Dionisi-Vici, C. (2018). Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. The Journal of pediatrics, 202, 272–278.e4. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.050.

[118] Lévesque, S., Auray-Blais, C., Gravel, E., Boutin, M., Dempsey-Nunez, L., Jacques, P. E., Chenier, S., Larue, S., Rioux, M. F., Al-Hertani, W., Nadeau, A., Mathieu, J., Maranda, B., Désilets, V., Waters, P. J., Keutzer, J., Austin, S., & Kishnani, P. (2016). Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. Orphanet journal of rare diseases, 11, 8. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0390-6.

[119] Yubero, D., Brandi, N., Ormazabal, A., Garcia-Cazorla, À., Pérez-Dueñas, B., Campistol, J., Ribes, A., Palau, F., Artuch, R., Armstrong, J., & Working Group (2016). Targeted Next Generation Sequencing in Patients with Inborn Errors of Metabolism. PloS one, 11(5), e0156359. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156359.

[120] Platt, C. D., Zaman, F., Bainter, W., Stafstrom, K., Almutairi, A., Reigle, M., Weeks, S., Geha, R. S., Chou, J., & International Consortium for Immunodeficiencies (2021). Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. The Journal of allergy and clinical immunology, 147(2), 723–726. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.022.

[121] Al-Mousa, H., Abouelhoda, M., Monies, D. M., Al-Tassan, N., Al-Ghonaium, A., Al-Saud, B., Al-Dhekri, H., Arnaout, R., Al-Muhsen, S., Ades, N., Elshorbagi, S., Al Gazlan, S., Sheikh, F., Dasouki, M., El-Baik, L., Elamin, T., Jaber, A., Kheir, O., El-Kalioby, M., Subhani, S., … Hawwari, A. (2016). Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. The Journal of allergy and clinical immunology, 137(6), 1780–1787. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1310.

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
Kardiologia							
24.	Jeong 2023[122]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne arytmie (401: Do analizy:265 probandów i 128 członków rodzin)	Panel NGS (216)	174	Brak	6/8 (skala NICE)
25.	Alimohamed 2021[123]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Kardiomiopatie (2002)[e]	Panel NGS (2002)	55-61	Brak	5/8 (skala NICE)
26.	Akinrinade 2015[124]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Kardiomiopatia rozstrzeniowa (145)	Panel NGS (145)	101	Brak	4/8 (skala NICE)
Nefrologia							
27.	Topak 2024[125]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne choroby nerek (145)	Panel NGS (145)	44	Brak	4/8 (skala NICE)
28.	Bullich 2018[126]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne nefropatie torbielowate i kłębuszkowe (421)[h]	Panel NGS (421)	140	Brak	6/8 (skala NICE)
Okulistyka							
29.	Colombo 2021[127]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Niesyndromowe barwnikowe zwyrodnienie siatkówki i zespół Ushera (591)	Panel NGS (591)	65–119 (4 różne wersje panelu w okresie badania)	Brak	4/8 (skala NICE)
30.	Villanueva-Mendoza 2021[128]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne dystrofie siatkówki (144)	Panel NGS (144)[d]	346	Brak	4/8 (skala NICE)

[122] Jeong, J. H., Oh, S. K., Kim, Y. G., Choi, Y. Y., Lee, H. S., Shim, J., Park, Y. M., Kim, J. H., Oh, Y. S., Kim, N. H., Pak, H. N., On, Y. K., Park, H. W., Hwang, G. S., Kim, D. K., Park, Y. A., Park, H. S., Cho, Y., Oh, S., Choi, J. I., … Kim, Y. H. (2023). Clinical and Genetic Features of Korean Inherited Arrhythmia Probands. Korean circulation journal, 53(10), 693–707. https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0083.

[123] Alimohamed, M. Z., Johansson, L. F., Posafalvi, A., Boven, L. G., van Dijk, K. K., Walters, L., Vos, Y. J., Westers, H., Hoedemaekers, Y. M., Sinke, R. J., Sijmons, R. H., Sikkema-Raddatz, B., Jongbloed, J. D. H., & van der Zwaag, P. A. (2021). Diagnostic yield of targeted next generation sequencing in 2002 Dutch cardiomyopathy patients. International journal of cardiology, 332, 99–104. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.069.

[124] Akinrinade, O., Ollila, L., Vattulainen, S., Tallila, J., Gentile, M., Salmenperä, P., Koillinen, H., Kaartinen, M., Nieminen, M. S., Myllykangas, S., Alastalo, T. P., Koskenvuo, J. W., & Heliö, T. (2015). Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. European heart journal, 36(34), 2327–2337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv253.

[125] Topak A. (2024). Molecular diagnostic results of a nephropathy gene panel in patients with suspected hereditary kidney disease. Laboratory medicine, 55(1), 13–19. https://doi.org/10.1093/labmed/lmad027.

[126] Bullich, G., Domingo-Gallego, A., Vargas, I., Ruiz, P., Lorente-Grandoso, L., Furlano, M., Fraga, G., Madrid, Á., Ariceta, G., Borregán, M., Piñero-Fernández, J. A., Rodríguez-Peña, L., Ballesta-Martínez, M. J., Llano-Rivas, I., Meñica, M. A., Ballarín, J., Torrents, D., Torra, R., & Ars, E. (2018). A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. Kidney international, 94(2), 363–371. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.027.

[127] Colombo, L., Maltese, P. E., Castori, M., El Shamieh, S., Zeitz, C., Audo, I., Zulian, A., Marinelli, C., Benedetti, S., Costantini, A., Bressan, S., Percio, M., Ferri, P., Abeshi, A., Bertelli, M., & Rossetti, L. (2021). Molecular Epidemiology in 591 Italian Probands with Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. Investigative ophthalmology & visual science, 62(2), 13. https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.13.

[128] Villanueva-Mendoza, C., Tuson, M., Apam-Garduño, D., de Castro-Miró, M., Tonda, R., Trotta, J. R., Marfany, G., Valero, R., Cortés-González, V., & Gonzàlez-Duarte, R. (2021). The Genetic Landscape of Inherited Retinal Diseases in a Mexican Cohort: Genes, Mutations and Phenotypes. Genes, 12(11), 1824. https://doi.org/10.3390/genes12111824.

Lp.	Nazwa badania	Typ badania	Populacja (N)	Interwencja (N)	Liczba genów w panelu NGS	Komparator (N)	Ocena jakości badań
31.	Avela 2019[129]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Dziedziczne dystrofie siatkówki (68)[f]	Panel NGS (41)	105	Brak	6/8 (skala NICE)
32.	Gao 2019[130]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (1243)	Panel NGS (1243)	586	Brak	5/8 (skala NICE)
33.	Avela 2018[131]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dystrofie siatkówki (55)	Panel NGS (55)	105	Brak	4/8 (skala NICE)
34.	Vincent 2017[132]	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne	Dystrofie pręcikowo-czopkowe (16)	Panel NGS (16)	105	Brak	4/8 (skala NICE)
35.	Ellingford 2016[133]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dziedziczne dystrofie siatkówki (537)	Panel NGS (537)	105	Brak	5/8 (skala NICE)
Ortopedia							
36.	Scocchia 2021[134]	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Dysplazja szkieletowa (543)	3 panele NGS (65, 269 oraz 209)[g]	108–374	Brak	5/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing); **WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)*

[a] Badania walidacyjne/dokładności testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.

[b] W badaniu ocenianą interwencję stanowiło sekwencjonowanie eksomu, które zastosowano u 1075 przypadków (nie uwzględnione w dalszej analizie).

[c] Grupę kontrolną stanowiła retrospektywnie odtworzona, teoretyczna strategia diagnostyczna opracowana przez ekspertów na podstawie danych klinicznych oraz wyników badań dodatkowych, obejmujących m.in. rezonans magnetyczny mózgu, badania laboratoryjne, neuroobrazowanie oraz inne standardowe testy diagnostyczne, z wyłączeniem wyników panelu NGS; każdy pacjent pełnił rolę własnej kontroli. Wyniki podane na liczbę ocen eksperckich (61 pacjentów analizowano dwukrotnie przez ekspertów).

[129] Avela, K., Salonen-Kajander, R., Laitinen, A., Ramsden, S., Barton, S., & Rudanko, S. L. (2019). The genetic aetiology of retinal degeneration in children in Finland - new founder mutations identified. Acta ophthalmologica, 97(8), 805–814. https://doi.org/10.1111/aos.14128.

[130] Gao, F. J., Li, J. K., Chen, H., Hu, F. Y., Zhang, S. H., Qi, Y. H., Xu, P., Wang, D. D., Wang, L. S., Chang, Q., Zhang, Y. J., Liu, W., Li, W., Wang, M., Chen, F., Xu, G. Z., & Wu, J. H. (2019). Genetic and Clinical Findings in a Large Cohort of Chinese Patients with Suspected Retinitis Pigmentosa. Ophthalmology, 126(11), 1549–1556. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.038.

[131] Avela, K., Sankila, E. M., Seitsonen, S., Kuuluvainen, L., Barton, S., Gillies, S., & Aittomäki, K. (2018). A founder mutation in CERKL is a major cause of retinal dystrophy in Finland. Acta ophthalmologica, 96(2), 183–191. https://doi.org/10.1111/aos.13551.

[132] Vincent, A. L., Abeysekera, N., van Bysterveldt, K. A., Oliver, V. F., Ellingford, J. M., Barton, S., & Black, G. C. (2017). Next-generation sequencing targeted disease panel in rod-cone retinal dystrophies in Māori and Polynesian reveals novel changes and a common founder mutation. Clinical & experimental ophthalmology, 45(9), 901–910. https://doi.org/10.1111/ceo.12983.

[133] Ellingford, J. M., Barton, S., Bhaskar, S., O'Sullivan, J., Williams, S. G., Lamb, J. A., Panda, B., Sergouniotis, P. I., Gillespie, R. L., Daiger, S. P., Hall, G., Gale, T., Lloyd, I. C., Bishop, P. N., Ramsden, S. C., & Black, G. C. M. (2016). Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. Journal of medical genetics, 53(11), 761–767. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837.

[134] Scocchia, A., Kangas-Kontio, T., Irving, M., Hero, M., Saarinen, I., Pelttari, L., Gall, K., Valo, S., Huusko, J. M., Tallila, J., Sistonen, J., Koskenvuo, J., & Alastalo, T. P. (2021). Diagnostic utility of next-generation sequencing-based panel testing in 543 patients with suspected skeletal dysplasia. Orphanet journal of rare diseases, 16(1), 412. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02025-7.

[d] *Panel celowany obejmujący 346 genów zastosowano u 125 pacjentów, dodatkowo 15 pacjentów miało wcześniejszą wersję panelu obejmującą 150 genów, a u 4 pacjentów z nierozwiązanym wynikiem po analizie panelowej zastosowano WES.*

[e] *Kardiomiopatie (w tym: kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM): N=962, kardiomiopatia przerostowa (HCM): N=590, arytmogenna kardiomiopatia (ACM): N=115, niescalony mięsień lewej komory (LVNC): N=98, kardiomiopatia restrykcyjna (RCM): N=4, kardiomiopatia (CM): N=23.*

[f] *Cała kohorta w badaniu obejmowała 68 dzieci, natomiast panel celowany NGS zastosowano u 41 dzieci, u których nie ustalono molekularnej etiologii choroby lub fenotyp był niespecyficzny. Pozostali pacjenci byli diagnozowani innymi metodami genetycznymi (np. sekwencjonowanie Sangera, MLPA, testy ukierunkowane na mutacje założycielskie – nie przedstawiono wyników).*

[g] *Panel do 113 genów (N=65), panel do 251 genów (N=269) oraz panel do 374 genów (N=209).*

[h] *Do badania włączono 421 pacjentów, w tym kohortę walidacyjną obejmującą 116 osób z wcześniej potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem (ocena czułości analitycznej panelu) oraz kohortę diagnostyczną liczącą 305 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej choroby nerek, w tym 207 z podejrzeniem torbielowatości nerek i 98 z chorobami kłębuszków nerkowych (ocena skuteczności diagnostycznej).*

5.3. Analiza skuteczności

5.3.1. Małe panele NGS

Badanie z randomizacją

Reumatologia

W badaniu z randomizacją Rama 2021, przeprowadzonym w populacji 296 pacjentów z podejrzeniem układowych chorób autozapalnych, zastosowanie panelu NGS (32–55 genów) wiązało się z istotnie statystycznie wyższą skutecznością diagnostyczną w porównaniu z sekwencjonowaniem Sangera (10,1% vs 4,1%; p=0,004). Ponadto rozpoczęcie skutecznego leczenia po uzyskaniu wyniku genetycznego odnotowano u 12,2% pacjentów po zastosowaniu panelu NGS oraz u 9,2% po sekwencjonowaniu metodą Sangera, bez istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami (p=0,755).

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru reumatologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)[a]	Rama 2021	Układowa choroba autozapalna (296)	Panel NGS (32–55 genów) vs sekwencjonowanie Sangera	10/99 (10,1%) vs 8/197 (4,1%), p=0,004

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP) definiowana jako odsetek pacjentów z genotypami patogennymi zgodnymi z fenotypem układowej choroby autozapalnej (zgodny/potwierdzający).

Badania obserwacyjne

Neurologia

W badaniu Winckler 2022 skuteczność diagnostyczna panelu NGS (39 genów) u 51 pacjentów z dystrofiami mięśniowymi wynosiła 52,9% w populacji ogółem i 48–70% w podgrupach klinicznych, wzrastając do 60,8% po uwzględnieniu wariantów kandydujących.

W badaniu Nallamilli 2018 obejmującym 4656 pacjentów z klinicznym podejrzeniem dystrofii mięśniowej obręczowo-kończynowej zastosowanie panelu NGS obejmującego 35 genów umożliwiło molekularne potwierdzenie rozpoznania u 27% pacjentów.

W badaniu Uzan 2024 zastosowanie małego panelu NGS (31 genów) u 24 pacjentów z dystrofią mięśniową obręczowo-kończynową umożliwiło postawienie diagnozy molekularnej u 61,1% pacjentów.

W badaniu Dunn 2020 zastosowanie 5-genowego panelu NGS u 680 pacjentów z podejrzeniem autosomalnej dominującej arteriopatii mózgowej z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią, pozwoliło wykryć potencjalnie chorobotwórcze warianty u 15,8% badanych.

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru neurologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Winckler 2022[a]	Dystrofie mięśniowe i inne dziedziczne miopatie (51)	Populacja ogółem	Panel NGS (39 genów)	27/51 (52,9%) 31/51 (60,8%)[b]
			Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa (25)		12/25 (48%)
			Wrodzona dystrofia mięśniowa (14)		7/14 (50%)

			Dystrofia mięśniowa z przykurczami stawowymi (10)		7/10 (70%)
	Nallamilli 2018[c]	Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa (4656)	Populacja ogółem	Panel NGS (35 genów)	1259/4656 (27%)
	Uzan 2024[d]	Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa (24)	Populacja ogółem	Panel NGS (31 genów)	11/18 (61,1%)
	Dunn 2020[e]	Autosomalna dominująca arteriopatia mózgowa z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (680)	Populacja ogółem	Panel NGS (5 genów)	56/354 (15,8%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] W badaniu Winckler 2022 skuteczność diagnostyczną oceniano na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).

[b] Skuteczność diagnostyczna oceniana na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych oraz wariantów kandydujących (ang. candidate variants).

[c] W badaniu Nallamilli 2018 skuteczność diagnostyczną zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których panel NGS umożliwił molekularne potwierdzenie choroby, obejmujące wykrycie patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów zgodnych z modelem dziedziczenia, a także pacjentów z jednym wariantem patogennym i jednym wariantem o niepewnym znaczeniu (VUS) w tym samym genie.

[d] W badaniu Uzan 2024 autorzy nie przedstawili formalnej definicji punktu końcowego; wskazano jedynie, że odpowiadał on uzyskaniu molekularnego potwierdzenia rozpoznania.

[e] W badaniu Dunn 2020 skuteczność diagnostyczną definiowaną jako wskaźnik diagnostyczny (ang. diagnostic rate) oceniano na podstawie wykrycia mutacji uznanych za potencjalnie chorobotwórcze (ang. potential disease-causing mutations).

Hematologia

W badaniu Agarwal 2023 zastosowanie celowanego panelu NGS obejmującego 28 genów u 456 pacjentów z niewyjaśnioną niedokrwistością hemolityczną umożliwiło identyfikację wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych u 24,3% chorych.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru hematologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)[a]	Agarwal 2023	Dziedziczna niedokrwistość hemolityczna (456)	Panel NGS (28 genów)	111/456 (24,3%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).

Choroby metaboliczne

W badaniu Sperb-Ludwig 2019 skuteczność diagnostyczna panelu NGS (11 genów) u 125 pacjentów z wątrobowymi postaciami choroby spichrzeniowej glikogenu wynosiła 94,4%.

W badaniu Malaga 2019 oceniono punkty końcowe z zakresu dokładności analitycznej paneli NGS w porównaniu z sekwencjonowaniem Sangera w populacji 55 pacjentów z zaburzeniami spichrzeniowymi lizosomów. Wykazano, że panele NGS charakteryzują się bardzo wysoką swoistością (>99,9%) oraz wysoką czułością analityczną (100% dla Panelu A i 93,75% dla Panelu B).

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja vs test referencyjny	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Sperb-Ludwig 2019[a]	Wątrobowe postacie choroby spichrzeniowej glikogenu (125)	Panel NGS (11 genów)	118/125 (94,4%)
Czułość (ang. *sensitivity*)	Malaga 2019[b]	Zaburzenia spichrzeniowe lizosomów (55)	Panel A (4 geny) vs sekwencjonowanie Sangera	25 vs 25 (100%)
			Panel B (7 genów) vs sekwencjonowanie Sangera	30 vs 32 (93,75%)
Swoistość (ang *specificity*)	Malaga 2019	Zaburzenia spichrzeniowe lizosomów (55)	Panel A (4 geny) vs sekwencjonowanie Sangera	99,96%
			Panel B (7 genów) vs sekwencjonowanie Sangera	99,97%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] W badaniu Sperb-Ludwig 2019 autorzy nie podali formalnej definicji punktu końcowego; za jego realizację uznano uzyskanie ostatecznej diagnozy molekularnej.

[b] Czułość obliczono jako stosunek liczby wariantów wykrytych metodą NGS do liczby wariantów zidentyfikowanych metodą referencyjną (NGS/Sanger). Do analizy włączono warianty patogenne oraz polimorfizmy.

Ortopedia

W badaniu Pedrini 2022 panele NGS wykazały porównywalną skuteczność diagnostyczną w stosunku do DHPLC–Sanger–MLPA. U pacjentów z mnogimi kostniakochrzęstniakami odsetek wykrytych mutacji wynosił 92% dla NGS i 91% dla DHPLC–Sanger–MLPA, przy czułości odpowiednio 97,8% i 98,9%. W grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości skuteczność diagnostyczna wynosiła 71,4% dla NGS i 74,4% dla DHPLC–Sanger–MLPA, natomiast czułość odpowiednio 95,9% i 100%. Ponadto wskazano, że zastosowanie paneli NGS skróciło czas diagnostyki do 87,8% czasu protokołu tradycyjnego w mnogich kostniakochrzęstniakach oraz do 34,9% w wrodzonej łamliwości kości.

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru ortopedii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Pedrini 2022[a]	Mnogie kostniakochrzęstniaki (200)	Panel NGS (2 geny) vs DHPLC–Sanger–MLPA	184/200 (92%) vs 182/200 (91%)
		Wrodzona łamliwość kości (199)	Panel NGS (14 genów) vs DHPLC–Sanger–MLPA	142/199 (71,4%) vs 148/199 (74,4%)
Czułość (ang. *sensitivity*)	Pedrini 2022	Mnogie kostniakochrzęstniaki (200)	Panel NGS (2 geny) vs DHPLC–Sanger–MLPA	97,8% vs 98,9%
		Wrodzona łamliwość kości (199)	Panel NGS (14 genów) vs DHPLC–Sanger–MLPA	95,9% vs 100%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***DHPLC** – denaturująca wysokosprawna chromatografia cieczy (ang. denaturing high-performance liquid chromatography), **MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] W badaniu Pedrini 2022 skuteczność diagnostyczną zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wykryto mutację ogółem.

Nefrologia

W badaniu Ciantar 2024 skuteczność diagnostyczna małego panelu NGS obejmującego 6 genów wśród 60 pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek wyniosła 72%. Czułość panelu NGS wynosiła 87%, a swoistość 100% w odniesieniu do ostatecznego rozpoznania genetycznego ustalonego na podstawie rozszerzonego algorytmu diagnostycznego obejmującego panel NGS oraz sekwencjonowanie całego eksomu (WES).

Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru nefrologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)[a]	Ciantar 2024	Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (60)	Panel NGS (6 genów)	43/60 (72%)
Czułość (ang. sensitivity)[b]	Ciantar 2024	Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (60)	Panel NGS (6 genów)	87%
Swoistość (ang. specificity)[b]	Ciantar 2024	Autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (60)	Panel NGS (6 genów)	100%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).*

[b] *Czułość i swoistość obliczono względem ostatecznego rozpoznania genetycznego (panel NGS +WES).*

Immunologia

W badaniu Firtina 2020 zastosowanie małego panelu NGS u 38 pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności umożliwiło identyfikację wariantów chorobotwórczych u 60% badanych.

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru immunologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)[a]	Firtina 2020	Ciężki złożony niedobór odporności (38)	Panel NGS (18 genów)	23/38 (60%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Skuteczność diagnostyczna określana jako odsetek pacjentów, u których wykryto warianty chorobotwórcze (ang. disease-causing variants).*

Onkologia

W badaniu Mudau 2024 skuteczność diagnostyczna panelu NGS obejmującego 21 genów, zdefiniowana jako wykrycie patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów SNV, u 26 pacjentów z neurofiibromatozą typu 1 wyniosła 46%. Zastosowanie u pacjentów z ujemnym wynikiem dodatkowej analizy wariantów liczby kopii (ang. *Copy Number Variants*, CNV) metodą MLPA umożliwiło identyfikację patogennych delecji w genie NF1 u kolejnych 3 pacjentów, co zwiększyło łączną skuteczność diagnostyczną strategii sekwencyjnej (NGS + MLPA) do 58%.

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru onkologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Mudau 2024	Neurofiibromatoza typu 1 (26)	Panel NGS (21 genów)	12/26 (46%)[a] 15/26 (58%)[b]

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Skuteczność diagnostyczna panelu NGS definiowana jako odsetek pacjentów, u których wykryto patogenne i prawdopodobne warianty SNV.*

[b] *Skuteczność diagnostyczna definiowana jako wykrycie patogennego lub prawdopodobnie patogennego wariantu SNV lub CNV w genie NF1 (wynik dla panelu NGS i metody MLPA łącznie).*

5.3.2. Średnie panele NGS

Neurologia

W badaniu Bogdanova-Mihaylova 2021 przy użyciu paneli genowych NGS (4–102 geny) diagnozę genetyczną wśród 84 dorosłych pacjentów z ataksją móżdżkową uzyskano u 35,7% pacjentów. Panele NGS poprawiły skuteczność diagnostyczną u pacjentów z podejrzeniem genetycznej ataksji z wcześniejszym ujemnym wynikiem testów ekspansji powtórzeń trinukleotydowych.

W badaniu Radziwonik 2022 u pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej ataksji i dziedzicznej paraplegii spastycznej wykorzystanie panelu NGS obejmującego 152 geny pozwoliło na potwierdzenie molekularnej diagnozy u 55,2% badanych. Z kolei w badaniu Arslan 2020 wykazano 25% skuteczność diagnostyczną panelu NGS (111 genów) w rozpoznawaniu autosomalnie recesywnych, rzadkich ataksji wieku dziecięcego.

W badaniu Galatolo 2021 obejmującym 377 pacjentów z klinicznym podejrzeniem dziedzicznej ataksji zastosowanie ukierunkowanego panelu NGS obejmującego 285 genów umożliwiło identyfikację wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych u 33,2% pacjentów.

W badaniu Shumeri 2025 obejmującym 1665 pacjentów z podejrzeniem choroby Charcota-Mariego-Tootha zastosowanie panelu NGS obejmującego 82–151 genów umożliwiło uzyskanie dodatniego wyniku molekularnego u 22% pacjentów (z wyłączeniem duplikacji genu PMP22). Z kolei w badaniu Ceylan 2023 po ujemnym wyniku MLPA genu PMP22 panel NGS obejmujący 44 geny umożliwił uzyskanie dodatniego wyniku molekularnego u 36% pacjentów z podejrzeniem choroby Charcota-Mariego-Tootha.

W badaniu Castellotti 2024 skuteczność diagnostyczna paneli NGS wyniosła 35% w grupie rozwojowej i padaczkowej encefalopatii o wczesnym początku oraz 43% w grupie postępującej padaczki mioklonicznej.

W badaniu van Egmond 2017 skuteczność diagnostyczna panelu NGS (94 geny) wyniosła 14,8% w porównaniu z 7,4% dla strategii diagnostycznej bez zastosowania panelu NGS, jednak różnica nie była istotna statystycznie (p=0,096). Ponadto w badaniu poddano ocenie czas trwania diagnostyki, definiowany jako okres od momentu zlecenia badania do uzyskania wyniku molekularnego. W strategii z panelem NGS wynosił on 28 dni, natomiast w strategii bez NGS był dłuższy i wyniósł 102 dni.

W badaniu Rojas-Restrepo 2021 u 291 pacjentów z podejrzeniem pierwotnych niedoborów przeciwciał warianty patogenne lub prawdopodobnie patogenne wykryto u 24,7% badanych (w tym 15,5% rozpoznań jednoznacznych oraz 9,3% możliwych).

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Bogdanova-Mihaylova 2021[b]	Ataksja móżdżkowa (254)[b]	Panel NGS (4–102 geny)	30/84 (35,7%)
	Shumeri 2025[c]	Choroba Charcota-Mariego-Tootha (1665)	Panel NGS (82–151 genów)	367/1665 (22%)
	Ceylan 2023[a]	Choroba Charcota-Mariego-Tootha (50)[d]	Panel NGS (44 geny)	18/50 (36%)
	Castellotti 2024[a]	Rozwojowa i padaczkowa encefalopatia o wczesnym początku (83)[e]	8 paneli NGS (294 geny)	29/83 (35%)
		Postępująca padaczka miokloniczna (37)		16/37 (43%)
	van Egmond 2017[a]	Dystonie o podłożu genetycznym (61 pacjentów vs 122 oceny diagnostyczne bez panelu NGS)[g]	Panel NGS (94 geny) vs strategia diagnostyczna bez panelu NGS[g]	9/61 (14,8%) vs 9/122 (7,4%) p=0,096
	Radziwonik 2022[a]	Dziedziczna ataksja i dziedziczna paraplegia spastyczna (29)	Panel NGS (152 geny)	16/29 (55,2%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
	Arslan 2020[f]	Ataksje wieku dziecięcego (84)	Panel NGS (11 genów)	21/84 (25%)
	Galatolo 2021[a]	Dziedziczna ataksja (377)	Panel NGS (285 genów)	125/377 (33,2%)
	Rojas-Restrepo 2021[g]	Pierwotne niedobory przeciwciał (291)	18 paneli NGS (27–140 genów)	72/291 (24,7%)
Czas trwania diagnostyki	van Egmond 2017	Dystonie o podłożu genetycznym (61)	Panel NGS (94 geny) vs brak panelu NGS[h]	28 dni vs 102 dni

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).*

[b] *W publikacji Bogdanova-Mihaylova 2021 nie wskazano, które warianty zostały użyte do oceny skuteczności diagnostycznej. Ponadto, do badania łącznie włączono 254 pacjentów z czego u 84 z nich zastosowano panel celowany NGS*

[c] *W publikacji Shumeri 2025 skuteczność diagnostyczna definiowana jako wskaźnik powodzenia diagnostyki molekularnej, z wyłączeniem genu PMP22.*

[d] *W badaniu Ceylan 2023 populację, u której zastosowano panel NGS stanowili pacjenci, u których uzyskano ujemny wynik MLPA (duplikacji genu PMP22).*

[e] *Rozwojowa i padaczkowa encefalopatia o wczesnym początku (w tym: wczesnoniemowlęca rozwojowa i padaczkowa encefalopatia, zespół niemowlęcych napadów zgięciowych, zespół Draveta).*

[f] *W badaniu Arslan 2020 skuteczność definiowana jako odsetek pacjentów, u których ustalono jednoznaczne molekularne rozpoznanie choroby genetycznej.*

[g] *W badaniu Rojas-Restrepo 2021 skuteczność diagnostyczna określona na podstawie identyfikacji wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, obejmująca rozpoznania jednoznaczne (ang. molecular diagnosis) oraz rozpoznania możliwe (ang. possible molecular diagnosis).*

[h] *Grupę kontrolną stanowiła retrospektywnie odtworzona, teoretyczna strategia diagnostyczna opracowana przez ekspertów na podstawie danych klinicznych oraz wyników badań dodatkowych, obejmujących m.in. rezonans magnetyczny mózgu, badania laboratoryjne, neuroobrazowanie oraz inne standardowe testy diagnostyczne, z wyłączeniem wyników panelu NGS; każdy pacjent pełnił rolę własnej kontroli. Wyniki podane na liczbę ocen eksperckich (61 pacjentów analizowano dwukrotnie przez ekspertów). W przypadku 122 opisów przypadków kontrolnych, złożono łącznie 355 wniosków o testy genetyczne obejmujące 66 różnych genów. Średnio, eksperci zlecili 3 testy na pojedynczy gen na przypadek.*

Hematologia

Wyniki badania Nieto 2022 wskazują, że panel NGS obejmujący 48 genów w diagnostyce anemii dziedzicznej jest skuteczny u pacjentów z jasno określonym podejrzeniem typu anemii dziedzicznej, osiągając skuteczność diagnostyczną na poziomie 83,5%. W grupie 56 pacjentów bez określonego typu anemii dziedzicznej skuteczność diagnostyczna wyniosła 35,7%. U 19,4% ze 165 pacjentów włączonych do badania pierwotne podejrzenie choroby uległo zmianie po wykonaniu NGS.

W badaniu Gálvez 2021 oceniającym zastosowanie dwóch średnich paneli NGS u 204 pacjentów z dziedzicznymi zespołami niewydolności szpiku kostnego, ogólna skuteczność diagnostyczna, oparta na identyfikacji wariantów P/LP (z uwzględnieniem VUS w interpretacji klinicznej), wyniosła 44%, przy podobnych wynikach dla obu wersji panelu: 45% dla panelu 129-genowego i 43% dla 145-genowego. W całej kohorcie wyższą skuteczność uzyskano u pacjentów ze sklasyfikowanym dziedzicznym zespołem niewydolności szpiku kostnego (48%) niż w grupie z niesklasyfikowanym typem choroby (24%); w podgrupie sklasyfikowanej wynosiła ona 56% dla panelu 129 genów i 47% dla 145 genów, a w niesklasyfikowanej odpowiednio 17% i 44%. Zmianę pierwotnej diagnozy klinicznej odnotowano u 6% pacjentów, co najprawdopodobniej odnosi się do odsetka wśród osób z uzyskanym rozpoznaniem molekularnym po NGS.

W badaniu Russo 2018 w populacji 74 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej anemii łączna skuteczność diagnostyczna paneli NGS wyniosła 64,9%. W analizie szczegółowej odsetek rozpoznań wynosił 55,2% dla panelu 1 oraz 62,7% dla rozszerzonego panelu 2, co wskazuje na potencjalną korzyść z poszerzenia zakresu genów. Ponadto, zastosowanie panelu NGS doprowadziło do zmiany pierwotnego rozpoznania klinicznego u 45,8% pacjentów z ustaloną diagnozą molekularną.

W badaniu Andres 2018 zastosowanie panelu NGS obejmującego 59 genów w populacji 35 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznych zaburzeń płytek krwi umożliwiło wykrycie klinicznie istotnych wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych u 26% pacjentów.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru hematologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Nieto 2022[a]	Niedokrwistość dziedziczna (165)	Populacja ogółem	Panel NGS (48 genów)	111/165 (67,3%)
			Pacjenci z podejrzeniem określonego typu anemii dziedzicznej (109)		84/109 (83,5%)
			Pacjenci z podejrzeniem anemii dziedzicznej, ale bez jednoznacznie określonego typu (56)		20/56 (35,7%)
	Galvez 2021[b]	Dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (IBMFS) (204)	Populacja ogółem	Panel NGS 1 i 2	91/204 (44%)
				Panel NGS 1 (129 genów)	47/104 (45%)
				Panel NGS 2 (145 genów)	43/100 (43%)
			Pacjencie ze sklasyfikowanym IBMFS (167)	Panel NGS 1 i 2	81/167 (48%)
				Panel NGS 1 (129 genów)	47/84 (56%)
				Panel NGS 2 (145 genów)	39/83 (47%)
			Pacjencie z niesklasyfikowanym IBFMS (37)	Panel NGS 1 i 2	9/37 (24%)
				Panel NGS 1 (129 genów)	5/28 (17%)
				Panel NGS 2 (145 genów)	4/9 (44%)
	Russo 2018[g]	Niedokrwistość dziedziczna (74)	Populacja ogółem	Panel NGS 1 i 2	48/74 (64,9%)
				Panel NGS 1 (34 geny)	16/29 (55,2%)
				Panel NGS 2 (71 genów)	32/51 (62,7%)
	Andres 2018[a]	Dziedziczne zaburzenie płytek krwi (38)	Populacja ogółem	Panel NGS (59 genów)	9/35 (26%)
Zmiana pierwotnej diagnozy (ang. *change of the initial diagnosis/modified the original diagnosis)*	Nieto 2022	Niedokrwistość dziedziczna (165)	Populacja ogółem	Panel NGS (48 genów)	32/165 (19,4%)[c]
			Pacjenci z podejrzeniem określonego typu anemii dziedzicznej (109)		12/109 (11%)[d]
	Russo 2018	Niedokrwistość dziedziczna (74)	Populacja ogółem	Panek 1 i 2	22/48 (45,8)[e]
	Galvez 2021	Dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (IBMFS) (204)	Pacjencie ze sklasyfikowanym IBMFS (167)	Panel NGS 1 i 2	6/BD (6%)[f]

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***BD** – brak danych; **IBMFS** – dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (ang. inherited bone marrow failure syndromes); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).

[b] W badaniu Galvez 2021 skuteczność diagnostyczną oceniano na podstawie wariantów P/PLP oraz VUS, warianty omawiano z lekarzami będącymi ekspertami w danej dziedzinie chorób, a diagnozy genetyczne postawiono na podstawie sposobu dziedziczenia każdej choroby, rodzaju mutacji i wyników badań klinicznych pacjenta.

[c] W siedmiu przypadkach pierwotne podejrzenie konkretnego typu choroby zmieniło się na inną diagnozę genetyczną, w pięciu przypadkach stwierdzono podwójną patologię, a w 20 przypadkach, które początkowo nie miały określonego podejrzenia, uzyskano jednoznaczne rozpoznanie genetyczne.

[d] Siedmiu pacjentów zmieniło podejrzenie z jednego konkretnego typu anemii dziedzicznej na inny, a u pięciu pacjentów stwierdzono podwójną patologię zamiast pojedynczej.

[e] *Większość przypadków z niezgodnością fenotyp–genotyp dotyczyła pacjentów pierwotnie podejrzewanych o wrodzoną anemię dyserytropoetyczna (81,8%). W tej grupie aż 45,5% chorych zakwalifikowanych klinicznie jako wrodzoną anemię dyserytropoetyczna miało w rzeczywistości przewlekłą anemię*

[f] *Najprawdopodobniej 6% odnosi się do grupy 91 pacjentów, u których postawiono diagnozę po NGS, a autorzy błędnie sformułowali zdanie, wskazując 6 pacjentów jako 6% sklasyfikowanych klinicznie pacjentów, u których nastąpiła zmiana diagnozy.*

enzymatyczną, najczęściej związaną z mutacjami w genie PKLR.

[g] *W badaniu Russo 2018 skuteczność diagnostyczna definiowana jako liczba pacjentów z ustaloną diagnozą molekularną.*

Choroby metaboliczne

Wyniki badania Kiewiet 2024 przeprowadzonego w populacji 100 pacjentów wskazują, że panel celowany NGS obejmujący 100 genów umożliwił identyfikację znanej diagnozy wrodzonej dziedzicznej choroby metabolicznej u 70% pacjentów przy raportowaniu wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych oraz u 85% pacjentów po uwzględnieniu VUS, przewyższając nieco pod względem skuteczności wirtualne panele WES i WGS. W żadnej z ocenianych grup nie odnotowano wyników fałszywie dodatnich.

Na podstawie badania Barbosa-Gouveia 2021 skuteczność diagnostyczna paneli NGS, liczona na podstawie wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, wyniosła 32% w populacji 311 pacjentów pediatrycznych z podejrzeniem wrodzonych błędów metabolizmu, przy czym najwyższy odsetek rozpoznań uzyskano dla błędów metabolizmu pośredniego (63%), a najniższy dla chorób mitochondrialnych (17%). Zastosowanie rozszerzonego panelu po ujemnym wyniku panelu mitochondrialnego zwiększało wykrywalność przyczyn genetycznych do 32%, co potwierdza, że celowane panele NGS są najbardziej skuteczne w dobrze zdefiniowanych fenotypowo grupach chorób, natomiast w przypadkach o dużej heterogeniczności klinicznej wymagają strategii sekwencjonowania o szerszym zakresie. Rozpoznanie genetyczne wpłynęło na postępowanie terapeutyczne lub decyzje paliatywne u 48% pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem.

W badaniu Munoz 2019 wśród 38 pacjentów z idiopatyczną splenomegalią i/lub trombocytopenią z podejrzeniem chorób lizosomalnych panel obejmujący 73 geny wykazał skuteczność diagnostyczną ocenianą na podstawie wykrytych wariantów patogennych na poziomie 21%. Jednocześnie panel NGS cechował się wysoką czułością (99,99%), swoistością (99,76%) oraz dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą 97%, co potwierdza wysoką skuteczność analityczną tego narzędzia diagnostycznego.

Wyniki badania Nogueira 2019 wskazują, że panel NGS obejmujący 209 genów umożliwił uzyskanie diagnozy molekularnej u 11% ze 146 pacjentów z podejrzeniem chorób mitochondrialnych, potwierdzając jego umiarkowaną skuteczność diagnostyczną w tej heterogennej populacji, zwłaszcza w kontekście wcześniejszego negatywnego screeningu genetycznego w kierunku najczęstszych wariantów.

W badaniu Plutino 2018 zastosowanie celowanego panelu NGS obejmującego 281 genów umożliwiło identyfikację patogennych wariantów stanowiących podstawę rozpoznania molekularnego chorób mitochondrialnych u 12% z 80 pacjentów z ujemnym wynikiem mtDNA. Skuteczność diagnostyczna była wyższa u dzieci (22%) niż u dorosłych (7%).

W badaniu Ponzi 2018 panel NGS obejmujący 65 genów umożliwił uzyskanie rozpoznania genetycznego choroby związanej z wrodzonym błędem metabolizmu u 50% spośród 64 pacjentów z utrwaloną hipoglikemią, w tym u 33% pacjentów bez klinicznie wskazanego genu kandydującego. Panel NGS cechował się 100% czułością oraz swoistością.

W badaniu Levesque 2016 panel NGS obejmujący 78 genów wykazał umiarkowaną użyteczność diagnostyczną w populacji 34 pacjentów z chorobami mięśni o nieustalonej etiologii (w tym z podejrzeniem choroby Pompego o późnym początku), identyfikując warianty patogenne u 15% badanych oraz wzrastając do 32% po uwzględnieniu wariantów prawdopodobnie patogennych i VUS, przy jednocześnie bardzo wysokiej czułości (100%) i swoistości (98%).

W badaniu Yubero 2016 panel celowany NGS obejmujący 171 genów umożliwił uzyskanie rozstrzygającego rozpoznania genetycznego wrodzonego błędu metabolizmu u 50% ze 146 pacjentów z klinicznym podejrzeniem choroby, przy czym skuteczność diagnostyczna wzrastała do 78% w populacji z jednoznacznymi danymi klinicznymi i biochemicznymi oraz była niska (15%) u pacjentów bez swoistych markerów biochemicznych. Wyniki skuteczności diagnostycznej oparto wyłącznie na przypadkach z potwierdzonym rozpoznaniem genetycznym, bez uwzględniania wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym.

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Trafność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych/ prawdopodobnie patogennych	Kiewiet 2024	Wrodzone dziedziczne choroby metaboliczne (100)	Populacja ogółem	Panel NGS (100 genów) vs panel wirtualny WES	○ Prawdziwie dodatni: 33/47 (70%) vs 31/47 (66%) ○ Prawdziwie ujemny: 50/50 (100%) vs 50/50 (100%) ○ Fałszywie dodatni: 0/50 (0%) vs 0/50 (0%) ○ Fałszywie ujemny: 11/47 (23%) vs 13/47 (28%)
				Panel NGS (100 genów) vs panel wirtualny WGS	○ Prawdziwie dodatni: 33/47 (70%) vs 30/47 (64%) ○ Prawdziwie ujemny: 50/50 (100%) vs 50/50 (100%) ○ Fałszywie dodatni: 0/50 (0%) vs 0/50 (0%) ○ Fałszywie ujemny: 11/47 (23%) vs 14/47 (30%)
Trafność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych/ prawdopodobnie patogennych oraz VUS	Kiewiet 2024	Wrodzone dziedziczne choroby metaboliczne (100)	Populacja ogółem	Panel NGS (100 genów) vs panel wirtualny WES	○ Prawdziwie dodatni: 40/47 (85%) vs 40/47 (85%) ○ Prawdziwie ujemny: 50/50 (100%) vs 50/50 (100%) ○ Fałszywie dodatni: 0/50 (0%) vs 0/50 (0%) ○ Fałszywie ujemny: 4/47 (9%) vs 4/47 (9%)
				Panel NGS (100 genów) vs panel wirtualny WGS	○ Prawdziwie dodatni: 40/47 (85%) vs 38/47 (81%) ○ Prawdziwie ujemny: 50/50 (100%) vs 50/50 (100%) ○ Fałszywie dodatni: 0/50 (0%) vs 0/50 (0%) ○ Fałszywie ujemny: 4/47 (9%) vs 6/47 (13%)
Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych (ang. *diagnostic yield)*	Munoz 2019	Choroby lizosomalne (38)	Populacja ogółem	Panel NGS (73 geny)	8/38 (21%)
	Plutino 2018[c]	Choroby mitochondrialne (80)	Populacja ogółem (pacjenci z ujemnym wynikiem mtDNA; 65)	Panel NGS (281 genów)	8/65 (12%)
			Populacja pediatryczna (pacjenci z ujemnym wynikiem mtDNA; 23)		5/23 (22%)
			Dorośli (pacjenci z ujemnym wynikiem mtDNA; 42)		3/42 (7%)
	Ponzi 2018[a]	Hipoglikemia spowodowana wrodzonymi błędami metabolizmu (64)	Populacja ogółem	Panel NGS (65 genów)	32/64 (50%)
			Pojedynczy gen kandydujący (9)		7/9 (78%)
			Wiele genów kandydujących (43)		21/43 (49%)
			Brak genu kandydującego (12)		4/12 (33%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
			Hipoglikemia hiperinsulinemiczna (bd)		48%
			Zaburzenia β-oksydacji kwasów tłuszczowych i ketogenezy (bd)		67%
			Glikogenozy i inne zaburzenia metabolizmu węglowodanów (bd)		59%
			Choroby mitochondrialne (bd)		67%
			Defekty ketolizy (bd)		0%
	Levesque 2016[b]	Choroby mięśni o nieustalonej etiologii, w tym choroba Pompego o późnym początku (34)	Populacja ogółem	Panel NGS (78 genów)	5/34 (15%)
	Yubero 2016	Wrodzone błędy metabolizmu (146)	Populacja ogółem	Panel NGS (171 genów)	73/146 (50%)
			Pacjenci z jednoznacznymi danymi klinicznymi i biochemicznymi (81)		63/81 (78%)
			Pacjenci z nieswoistymi lub brakiem markerów biochemicznych (65)		10/65 (15%)
Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych (ang. *diagnostic yield*)	Barbosa-Gouveia 2021[d]	Wrodzone błędy metabolizmu (311)	Populacja ogółem	Panele NGS łącznie	83/311 (32%)
			Błędy metabolizmu pośredniego (bd)	Panel INT MET (172 geny)	63%
			Złożone defekty molekularne (bd)	Panel COMP MOL (177 genów)	33%
			Hipo-/hiperglikemia (bd)	Panel HYPO/HYPER (65 genów)	20%
			Choroby mitochondrialne (bd)	Panel MITO (320 genów)	17%
				Panel NeuroSeq (po negatywnym MITO, 1870 genów)	13/41 (32%)
	Nogueira 2019	Choroby mitochondrialne (146)	Populacja ogółem	Panel NGS (209 genów)	16/146 (11%)
Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych oraz VUS (ang. *diagnostic yield*)	Levesque 2016[b]	Choroby mięśni o nieustalonej etiologii, w tym choroba Pompego o późnym początku (34)	Populacja ogółem	Panel NGS (78 genów)	11/34 (32%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Czułość (ang. *sensitivity*)	Munoz 2019	Choroby lizosomalne (38)	Populacja ogółem	Panel NGS (73 geny)	99,99%
	Ponzi 2018	Hipoglikemia spowodowana wrodzonymi błędami metabolizmu (64)	Populacja ogółem	Panel NGS (65 genów)	100%
	Levesque 2016	Choroby mięśni o nieustalonej etiologii, w tym choroba Pompego o późnym początku (34)	Populacja ogółem	Panel NGS (78 genów)	100%
Swoistość (ang. *specificity*)	Munoz 2019	Choroby lizosomalne (38)	Populacja ogółem	Panel NGS (73 geny)	99,76%
	Ponzi 2018	Hipoglikemia spowodowana wrodzonymi błędami metabolizmu (64)	Populacja ogółem	Panel NGS (65 genów)	100%
	Levesque 2016	Choroby mięśni o nieustalonej etiologii, w tym choroba Pompego o późnym początku (34)	Populacja ogółem	Panel NGS (78 genów)	98%
Dodatnia wartość predykcyjna (ang. *predictive positive value*)	Munoz 2019	Choroby lizosomalne (38)	Populacja ogółem	Panel NGS (73 geny)	97%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance), **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing); **WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)*

[a] *W badaniu Ponzi 2018 skuteczność diagnostyczną oceniano na podstawie wariantów wspierających hipotezę diagnostyczną (założono, że brano pod uwagę warianty patogenne).*

[b] *W badaniu Levesque 2016 skuteczność diagnostyczną definiowano jako użyteczność (ang. clinical utility), jednak nie przedstawiono użyteczności testu diagnostycznego w odniesieniu do klinicznie istotnego wpływu na wyniki zdrowotne, zatem założono, że to pojęcie tożsame do skuteczności diagnostycznej (ang. diagnostic yield).*

[c] *W badaniu Plutino 2018 skuteczność diagnostyczną raportowano jako przypadki z rozpoznaniem molekularnym, nie stosowano formalnej klasyfikacji ACMG, założono, że wliczono tylko warianty patogenne (uznane za odpowiedzialne za chorobę).*

[d] *W badaniu Barbosa-Gouveia 2021 skuteczność diagnostyczną określano zgodnie z klasyfikacją ACMG, na podstawie wariantów uznanych za patogenne lub prawdopodobnie patogenne. Rozpoznanie genetyczne wpłynęło na postępowanie terapeutyczne lub decyzje paliatywne u 48% (40/83) pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem.*

Immunologia

W badaniu Platt 2021 skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS obejmującego 264 geny, liczona na podstawie identyfikacji wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, wyniosła 56% w dużej populacji 878 pacjentów z podejrzeniem pierwotnych niedoborów odporności, podczas gdy strategia WES osiągnęła niższą skuteczność diagnostyczną na poziomie 45%. Należy jednak podkreślić, że WES stosowano selektywnie u pacjentów z nietypowym obrazem klinicznym i laboratoryjnym, co ogranicza bezpośrednią porównywalność wyników i sugeruje, że wyższa skuteczność panelu NGS wynikała z lepszego dopasowania technologii do dobrze zdefiniowanego fenotypu choroby, a nie z przewagi diagnostycznej nad WES jako metodą o szerszym zakresie sekwencjonowania.

Wyniki badania Al-Mousa 2016 w populacji 139 pacjentów z podejrzeniem pierwotnych niedoborów odporności wykazały skuteczność diagnostyczną, definiowaną jako wykrycie leżących u podłoża defektów genetycznych, celowanego panelu NGS obejmującego 162 geny na poziomie 25%. Z kolei w podgrupie 70 pacjentów z wcześniejszą, nieskuteczną diagnostyką metodą Sangera (pacjenci określeni jako przypadki obciążone większą złożonością fenotypową i genotypową) skuteczność diagnostyczna panelu NGS wyniosła 14%. Jednocześnie analityczna czułość testu oceniona na podstawie próbek referencyjnych wyniosła 96%, a swoistość 88%, co wskazuje na wysoką wiarygodność metody, przy niższej skuteczności klinicznej w populacji przypadków o większej złożoności fenotypowej i genotypowej.

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru immunologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Platt 2021[a]	Pierwotne niedobory odporności (878)	Populacja ogółem	Panel NGS (264 geny) vs WES	433/780 (56%) vs 45/98 (45%)
	Al-Mousa 2016[b]	Pierwotne niedobory odporności (139)	Populacja ogółem	Panel NGS (162 geny)	35/139 (25%)
			Populacja obciążona większą złożonością fenotypową i genotypową[c]		10/70 (14%)
Czułość (ang. *sensitivity*)	Al-Mousa 2016	Pierwotne niedobory odporności (122)	Populacja ogółem	Panel NGS (162 geny)	117/122 (96%)
Swoistość (ang. *specificity*)	Al-Mousa 2016	Pierwotne niedobory odporności (122)	Populacja ogółem	Panel NGS (162 geny)	88%

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing), **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing); **WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)*

[a] W badaniu Platt 2021 skuteczność diagnostyczną określano na podstawie wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych.

[b] W badaniu Al-Mousa 2016 skuteczność panelu NGS określono jako jego zdolność do wykrywania leżących u podłoża defektów genetycznych, co odpowiada definicji skuteczności diagnostycznej (ang. diagnostic yield), tj. odsetkowi pacjentów z ustalonym molekularnym rozpoznaniem. Autorzy badania określali to zamiennie jako „clinical sensitivity" lub „diagnostic efficiency". Nie określono czy brano pod uwagę warianty patogenne oraz prawdopodobnie patogenne (w badaniu nie raportowano klasyfikacji wariantów według standardów ACMG).

[c] Pacjenci z wcześniejszą, nieskuteczną diagnostyką molekularną opartą na sekwencjonowaniu Sangera, określeni przez autorów badania jako przypadki obciążone większą złożonością fenotypową i genotypową.

Nefrologia

W badaniu Topak 2024 zastosowanie 44-genowego panelu NGS u 145 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej choroby nerek pozwoliło na uzyskanie skuteczności diagnostycznej na poziomie 48,2%. Najwyższą skuteczność diagnostyczną odnotowano w zespołach Gitelmana (72,7%), Barttera (66,6%) oraz w zespole policystycznych nerek (58,7%), natomiast najniższą w ogniskowym segmentowanym stwardnieniu kłębuszków nerkowych (28,5%) i w zespole nerczycowym (17%), w nerkowej kwasicy cewkowej nie uzyskano rozpoznań. U 6,2% pacjentów wynik badania doprowadził do zmiany rozpoznania klinicznego.

W badaniu Bullich 2018 w grupie dziedzicznych torbielowatych chorób nerek rozpoznanie molekularne uzyskano u 78% spośród 207 pacjentów, w tym w diagnostyce prenatalnej u 25 z 31 osób (81%). Najwyższą skuteczność odnotowano

u pacjentów z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek (88%) oraz autosomalną recesywną wielotorbielowatością nerek (85%), natomiast w stwardnieniu guzowatym wyniosła ona 74%, a niższe wartości obserwowano w chorobie związanej z HNF1B (70%) oraz w nefronoftyzie i pokrewnych ciliopatiach (61%).

W tym samym badaniu w grupie dziedzicznych chorób kłębuszków nerkowych rozpoznanie molekularne ustalono u 62% spośród 98 pacjentów. Najwyższą skuteczność stwierdzono w zespole Alporta (82%), natomiast wśród pacjentów z fenotypem steroidoopornego zespołu nerczycowego oraz w ogniskowym segmentalnym stwardnieniu kłębuszków nerkowych była ona wyraźnie niższa (30%). W pojedynczych przypadkach chorób związanych z genami COL4A1-RD i MYH9 rozpoznanie uzyskano u wszystkich badanych (100%). Ponadto w grupie torbielowatych chorób nerek wynik badania genetycznego doprowadził do zmiany wcześniejszego rozpoznania u 2% pacjentów, natomiast w chorobach kłębuszków nerkowych u 1%.

Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru nefrologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Topak 2024[a]	Dziedziczne choroby nerek (145)	Populacja ogółem	Panel NGS (44 geny)	70/145 (48,2%)
			Zespół Alporta		5/11 (45,4%)
			Zespół Barttera		6/9 (66,6%)
			Ogniskowe segmentowane stwardnienie kłębuszków nerkowych		2/7 (28,5%)
			Zespół Gitelmana		8/11 (72,7%)
			Zespół nerczycowy		3/17 (17,6%)
			Zespół policystyczny nerek		37/63 (58,7%)
			Nerkowa kwasica cewkowa		0/7 (0%)
	Bullich 2018[b]	Dziedziczne torbielowate choroby nerek (207)	Populacja ogółem	Panel NGS (140 genów)	161/207 (78%)
			Diagnostyka prenatalna		25/31 (81%)
			ADPKD		89/101 (88%)
			ARPKD		11/13 (85%)
			Choroba związana z mutacją genu HNF1B		7/10 (70%)
			NPHP-RC		11/18 (61%)
			TSC		14/19 (74%)
		Dziedziczne choroby kłębuszków nerkowych (98)	Populacja ogółem		61/98 (62%)
			Zespół Alporta		45/55 (82%)
			SRNS/FSGS		8/27 (30%)
			Choroba związana z genem COL4A1		2/2 (100%)
			Choroba związana z genem MYH9		1/1 (100%)
Wariant niezgodny z wstępną diagnozą (ang. *variant incompatible with the preliminary diagnosis)*	Topak 2024	Dziedziczne choroby nerek (145)	Populacja ogółem	Panel NGS (44 geny)	9/145 (6,2%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***ADPLD** – autosomalna dominująca wielotorbielowatość nerek (ang. autosomal dominant polycystic liver disease); **ARPK**D – autosomalna recesywna wielotorbielowatość nerek (ang. autosomal recessive polycystic kidney disease); **FSGS** – ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (ang. focal segmental glomerulosclerosis); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing), **NPHP-RC** – nefronoftyza związana z ciliopatią (ang. nephronophthisis-related ciliopathies); **SRNS** –steroidooporny zespół nerczycowy (ang. steroid-resistant nephrotic syndrome); **TSC** – stwardnienie guzowate (ang. tuberous sclerosis complex).*

a W badaniu Topak 2024 *skuteczność diagnostyczną określano na podstawie wariantów patogennych / prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).*

b W badaniu Bullich 2018 skuteczność diagnostyczną określano jako diagnozę molekularną/genetyczną (ang. molecular/genetic diagnosis) i definiowano jako odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano wariant chorobotwórczy, za który uznawano wariant patogenny lub prawdopodobnie patogenny.

Kardiologia

W badaniu Jeong 2023 w kohorcie 216 probandów z dziedzicznymi arytmiami panel NGS (174 geny) wykazał dodatni genotyp u 69 pacjentów (31,9%), natomiast warianty patogenne lub prawdopodobnie patogenne u 14 pacjentów (6,4%). W analizie podgrup dodatni genotyp stwierdzono u 19,5% pacjentów z zespołem Brugadów, 23,8% z zespołem wydłużonego QT, 54,0% z idiopatycznym migotaniem komór oraz 37,5% z arytmogenną kardiomiopatią prawej komory. Najwyższy odsetek wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych odnotowano w grupie idiopatycznego migotania komór, przy czym większość z nich była związana z genami kardiomiopatii.

W badaniu Akinrinade 2015 po zastosowaniu panelu NGS obejmującego 101 genów w populacji 145 pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii rozstrzeniowej, rozpoznanie molekularne uzyskano u 35,2% pacjentów. Częstość identyfikacji wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych była wyższa u pacjentów z postacią rodzinną kardiomiopatii rozstrzeniowej (47,6%) niż u chorych z postacią sporadyczną (25,6%).

W badaniu Alimohamed 2021 zastosowanie panelu NGS obejmującego 55–61 genów pozwoliło uzyskać skuteczność diagnostyczną na poziomie 21,5% w całej kohorcie 2002 pacjentów z kardiomiopatiami. W analizie podtypów najwyższą skuteczność diagnostyczną odnotowano w kardiomiopatii przerostowej (28,0%), natomiast niższe wartości obserwowano w kardiomiopatii restrykcyjnej (25%), kardiomiopatii rozstrzeniowej (19,3%), arytmogennej kardiomiopatii (17,4%) oraz kardiomiopatii z niescalenia mięśnia lewej komory (18,4%).

Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru kardiologii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Jeong 2023[a]	Dziedziczna arytmia (216)	Populacja ogółem	Panel NGS (174 geny)	14/216 (6,4%)
			Zespół Brugadów (82)		2/82 (2,4%)
			Zespół wydłużonego QT (42)		2/42 (4,8%)
			Idiopatyczne migotanie komór (74)		10/74 (13,5%)
			Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (8)		0/8 (0%)
	Akinrinade 2015[b]	Kardiomiopatią rozstrzeniową (145)	Populacja ogółem	Panel NGS (101 genów)	51/145 (35,2%)
			Postać rodzinna (63)		30/63 (47,6%)
			Postać sporadyczna (82)		21/82 (25,6%)
	Alimohamed 2021[b]	Kardiomiopatie (2002)	Populacja ogółem	Panel NGS (55–61 genów)	430/2002 (21,5%)
			Pacjenci z DCM		186/962 (19,3%)
			Pacjenci z HCM		165/590 (28%)
			Pacjenci z ACM		20/115 (17,4%)
			Pacjenci z RCM		1/4 (25%)
			Pacjenci z LVNC		18/98 (18,4%)
Wykrycie dodatniego genotypu (ang. *genotype-positive*)[c]	Jeong 2023	Dziedziczna arytmia (216)	Populacja ogółem	Panel NGS (174 geny)	69/216 (31,9%)
			Zespół Brugadów (82)		16/82 (19,5%)
			Zespół wydłużonego QT (42)		10/42 (23,8%)
			Idiopatyczne migotanie komór (74)		40/74 (54%)
			Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (8)		3/8 (37,5%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***ACM**– akardiomiopatia (ang. arrhythmogenic cardiomyopathy); **DCM** –kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang dilated dardiomyopathy); **HCM** – kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy); **LVNC** – niescalenie mięśnia lewej komory (ang. left ventricular non-compaction); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **RCM** – kardiomiopatia restrykcyjna (ang. restrictive cardiomyopathy)*

[a] W badaniu Jeong 2023 skuteczność diagnostyczna definiowana jako wydajność genetyczną (ang. genetic yield) czyli stosunek probantów wykrytych z pozytywnymi genotypami, a następnie określono ją jako „wydajność wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych (P/LP).

[b] *Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).*

[c] *W badaniu Jeong 2023 genotyp uznawano za dodatni, jeśli spełniał określone kryteria analityczne: wariant w genie związanym z chorobą zgodnie z klasyfikacją American College of Medical Genetics and Genomics, częstość występowania alleli wariantu jest większa niż 0,3 i częstość występowania alleli drugorzędnych jest mniejsza niż 5%.*

Okulistyka

W badaniu Colombo 2021 skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS, liczona na podstawie identyfikacji wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, wyniosła 37,4% w całej analizowanej kohorcie 591 pacjentów z niesyndromowym barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki i zespołem Ushera oraz 55,2% w podgrupie 315 pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym, co wskazuje na wyższą wykrywalność molekularną w populacji o bardziej jednoznacznym fenotypie choroby z wyraźnym wzorcem dziedziczenia, sprzyjającym precyzyjnej interpretacji wariantów genetycznych.

W badaniu Villanueva-Mendoza 2021 skuteczność diagnostyczna paneli NGS wyniosła 72,9% w całej analizowanej kohorcie 144 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznych dystrofii siatkówki. W 17,1% przypadków wynik molekularny doprowadził do rekwalifikacji rozpoznania. Skuteczność diagnostyczna różniła się pomiędzy podgrupami klinicznymi, osiągając 95% w dystrofiach syndromicznych, 83,7% w dystrofiach innych niż zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (w tym chorobie Stargardta), 70,2% w zwyrodnieniach barwnikowych siatkówki, 60,6% we wrodzonej ślepocie Lebera i wczesnopoczątkowej dystrofii siatkówki oraz 28% w innych jednostkach z grupy dziedzicznych dystrofii siatkówki, co wskazuje na istotną zmienność wykrywalności molekularnej w zależności od fenotypu klinicznego.

Skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS obejmującego 105 genów w badaniu Avela 2019 wyniosła 63% w podgrupie 41 dzieci poddanych analizie NGS z powodu nieustalonej wcześniej etiologii genetycznej lub niespecyficznego fenotypu dystrofii siatkówki.

W badaniu Gao 2019 w dużej kohorcie 1243 pacjentów z podejrzeniem barwnikowego zwyrodnienia siatkówki skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS obejmującego 586 genów wyniosła 72,1%.

W badaniu Avela 2018 w populacji 55 pacjentów obciążonych dystrofią siatkówki skuteczność diagnostyczna panelu NGS złożonego ze 105 genów wyniosła 60%.

W badaniu Vincent 2017 skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS obejmującego 105 genów, liczona na podstawie odsetka pacjentów z uzyskanym rozpoznaniem genetycznym, wyniosła 43,7% w analizowanej kohorcie 16 pacjentów pochodzenia maoryskiego i polinezyjskiego z dystrofią pręcikowo-czopkową, co wskazuje na umiarkowaną wykrywalność molekularną tej rzadkiej choroby w populacji etnicznie specyficznej.

Skuteczność diagnostyczna panelu celowanego NGS obejmującego 105 genów w badaniu Ellingford 2016 wyniosła 51% w kohorcie 537 pacjentów skierowanych na diagnostykę genetyczną z powodu klinicznego podejrzenia dziedzicznych dystrofii siatkówki.

Tabela 23. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)	Colombo 2021[a]	Niesyndromowe barwnikowe zwyrodnienie siatkówki i zespół Ushera (591)	Populacja ogółem	Panele NGS (4 różne wersje, 65–119 genów)	221/591 (37,4%)
			Pacjenci z dodatnim wywiadem rodzinnym (315)		174/315 (55,2%)
	Villanueva-Mendoza 2021[a]	Dziedziczne dystrofie siatkówki (144)	Populacja ogółem	Panel NGS (346 genów)[b]	105/144 (72,9%)[c]
			Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (47)		33/47 (70,2%)
			Wrodzona ślepota Lebera i wczesnopoczątkowa dystrofia siatkówki (33)		20/33 (60,6%)
			Dystrofie inne niż zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (37)[d]		31/37 (83,7%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja vs komparator	Wynik
			Dystrofie syndromiczne (20)		19/20 (95%)
			Rodzinna wysiękowa witreoretinopatia, choroba Norriego i obustronne przetrwałe unaczynienie płodowe (7)		2/7 (28%)
	Avela 2019[e]	Dziedziczne dystrofie siatkówki (41)	Populacja ogółem	Panel NGS (105 genów)	26/41 (63%)
	Gao 2019[a]	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (1243)	Populacja ogółem	Panel NGS (586 genów)	896/1243 (72,1%)
	Avela 2018[a]	Dystrofie siatkówki (55)	Populacja ogółem	Panel NGS (105 genów)	33/55 (60%)
	Vincent 2017[f]	Dystrofie pręcikowo-czopkowe (16)	Populacja ogółem	Panel NGS (105 genów)	7/16 (43,7%)[g]
	Ellingford 2016[h]	Dziedziczne dystrofie siatkówki (537)	Populacja ogółem	Panel NGS (105 genów)	271/537 (51%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] Skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych (ang. diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant, P/LP).

[b] Panel celowany obejmujący 346 genów zastosowano u 125 pacjentów, dodatkowo 15 pacjentów miało wcześniejszą wersję panelu obejmującą 150 genów, a u 4 pacjentów z nierozwiązanym wynikiem po analizie panelowej zastosowano WES (wyniki analizowane łącznie dla 144 pacjentów).

[c] 18/105 (17,7%) pacjentów zostało klinicznie przeklasyfikowanych po uzyskaniu wyniku genetycznego.

[d] Choroba Stargardta, dystrofia czopków, dystrofia czopkowo-pręcikowa, lub częściowa ślepota barwna, wrodzona stacjonarna ślepota zmierzchowa, choroba Besta, niespecyficzne dystrofie siatkówki.

[e] W badaniu Avela 2019 skuteczność diagnostyczną zdefiniowano jako identyfikację molekularnej etiologii choroby. Autorzy nie podali formalnych kryteriów klasyfikacji wariantów, dlatego przyjęto założenie, że odpowiada ona wykryciu wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych.

[f] W badaniu Vincent 2017 skuteczność diagnostyczną zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wykryto wariant uznany za klinicznie istotny i wyjaśniający fenotyp choroby, co odpowiada standardowej definicji diagnostic yield, czyli odsetkowi pacjentów z molekularną przyczyną choroby. Autorzy nie podali formalnych kryteriów klasyfikacji wariantów, dlatego przyjęto założenie, że odpowiada ona wykryciu wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych.

[g] U 9/16 (56,3%) pacjentów zidentyfikowano warianty patogenne, w tym także nie w pełni interpretowalne klinicznie. Po analizie bioinformatycznej i przeglądzie fenotypowym uznano, że 7/16 (43,7%) pacjentów posiadało wariant uznany za istotny klinicznie. Warianty patogenne bez potwierdzonego związku fenotypowego nie zostały zaliczone do skuteczności diagnostycznej.

[h] W badaniu Ellingford 2016 skuteczność diagnostyczną zdefiniowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną molekularnie diagnozą dziedzicznych dystrofii siatkówki, tj. identyfikacją wariantów sklasyfikowanych jako patogenne lub prawdopodobnie patogenne zgodnie ze zdefiniowaną strategią interpretacji wariantów opartą na wytycznych ACMG.

Ortopedia

W badaniu Scocchia 2021 zastosowanie celowanych paneli wielogenowych NGS u 543 pacjentów z podejrzeniem dysplazji szkieletowej pozwoliło na uzyskanie molekularnego rozpoznania u 42% badanych. Skuteczność diagnostyczna była istotnie wyższa w diagnostyce prenatalnej, gdzie rozpoznanie uzyskano u 59% przypadków, w porównaniu z populacją postnatalną, w której wyniosła 38,7%.

Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru ortopedii

Punkt końcowy	Badanie	Populacja (N)	Subpopulacja (N)	Interwencja	Wynik
Skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*)[a]	Scocchia 2021	Dysplazja szkieletowa (543)	Populacja ogółem	Panele NGS (108–374 genów)	228/543 (42%)
			Próbki prenatalne (88)		52/88 (59%)
			Próbki postnatalne (455)		176/455 (38,7%)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Skuteczność diagnostyczna definiowana jako diagnoza molekularna (ang. molecular diagnosis) czyli odsetek pacjentów z patogennym / prawdopodobnie patogennym wariantem zgodnym z fenotypem i modelem dziedziczenia.*

5.4. Ograniczenia

Analiza kliniczna dotycząca paneli NGS charakteryzowała się następującymi ograniczeniami:

- Retrospektywny i jednoośrodkowy charakter badań – większość analiz miała charakter retrospektywny, często prowadzony w pojedynczych ośrodkach, co ogranicza moc statystyczną oraz możliwość uogólnienia wyników na populację ogólną i ośrodki o mniejszym doświadczeniu w diagnostyce NGS.
- Niewielka liczebność i heterogeniczność kohort – małe próby oraz znaczne zróżnicowanie fenotypowe (np. różne wrodzone błędy metabolizmu, padaczki, kardiomiopatie, choroby okulistyczne) uniemożliwiają precyzyjne oszacowanie skuteczności diagnostycznej w poszczególnych jednostkach chorobowych.
- Brak grupy kontrolnej i komparatora – w większości badań nie porównywano paneli NGS z innymi metodami diagnostycznymi, co utrudnia ocenę ich przewagi klinicznej oraz wartości dodanej.
- Niejasne kryteria włączenia i wykluczenia – brak jednoznacznie zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia zwiększał ryzyko wystąpienia błędu selekcji.
- Brak standaryzowanej klasyfikacji wariantów w starszych badaniach – kwalifikacja wariantów opierała się na zgodności fenotypowej, analizie segregacji rodzinnej i predykcjach in silico, bez jednoznacznego zastosowania ustandaryzowanych kryteriów klasyfikacji wariantów (np. wytycznych ACMG/AMP), co ogranicza porównywalność z nowszymi badaniami.
- Niejednorodna definicja punktów końcowych – różnice w kwalifikowaniu wariantów, zwłaszcza o niepewnym znaczeniu klinicznym (VUS), wpływały na raportowaną skuteczność diagnostyczną i utrudniały porównywalność wyników. Dodatkowo sama skuteczność diagnostyczna była definiowana w sposób niejednolity: w części badań opierano się na klasyfikacji wariantów zgodnej z wytycznymi ACMG/AMP, natomiast w starszych publikacjach stosowano odmienne, często mniej sformalizowane kryteria (np. zgodność fenotypowa, analiza segregacji) lub nie przedstawiano precyzyjnej definicji przyjętego punktu końcowego.
- Brak jednoznacznie określonych progów skuteczności diagnostycznej uznawanych za klinicznie akceptowalne, co utrudnia interpretację uzyskiwanych wartości.
- Różnice w charakterystyce populacji w badaniach – część analiz przeprowadzono w populacjach pozaeuropejskich (m.in. Afryki, Ameryki Południowej i Azji), co może ograniczać możliwość bezpośredniego uogólnienia wyników na populację europejską.
- Nieokreślony okres zbierania danych– brak informacji na temat okresu zbierania danych ograniczał możliwość oceny aktualności wyników oraz wpływu postępu technologicznego na uzyskane wyniki.
- Niejednorodność zakresu paneli NGS – zmiany w zakresie stosowanych paneli NGS (rozszerzenie liczby analizowanych genów, np. z 32 do 51) mogły wpływać na częstość wykrywanych wariantów i tym samym na ogólny wynik badania.
- Czasowa aktualność paneli NGS – dobór analizowanych genów odpowiadał stanowi wiedzy w momencie ich opracowania, co mogło prowadzić do niewykrycia wariantów w genach zidentyfikowanych w późniejszym okresie.
- Ograniczona wiarygodność metodyczna badań – włączone do analizy badania jednoramienne uzyskały umiarkowaną ocenę wiarygodności w skali NICE, co wynikało głównie z ich jednoośrodkowego i retrospektywnego charakteru oraz braku jednoznacznie zdefiniowanych kryteriów kwalifikacji pacjentów. Badanie z randomizacją oceniono jako obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego według narzędzia RoB 2, przede wszystkim w domenie dotyczącej odstępstw od przypisanych interwencji.

5.5. Badania w toku

Dnia 06.02.2026 r. przeszukano rejestry:

- Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov/),
- EudraCT (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search),
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO (https://trialsearch.who.int/),

celem odnalezienia badań klinicznych w toku oceniających badania materiału genetycznego człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z zastosowaniem małych lub średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. W poniższej tabeli przedstawiono strategie wyszukiwania oraz ich wyniki.

Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku

Rejestr badań klinicznych	Kwerenda	Liczba wyników	Pasujące wyniki
Clinicaltrials.gov	((NGS OR next generation sequencing OR next-generation sequencing OR massively parallel sequencing OR high-throughput sequencing) AND (targeted panel OR targeted gene panel OR gene panel OR multigene panel OR panel sequencing)) AND (genetic testing OR genetic diagnosis OR molecular diagnostics OR molecular diagnostic techniques OR diagnostic tests OR inborn genetic diseases OR genetic diseases)	574	4
EudraCT	next generation sequencing AND targeted panel	4	0
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO	((NGS OR next generation sequencing OR next-generation sequencing OR massively parallel sequencing OR high-throughput sequencing) AND (targeted panel OR targeted gene panel OR gene panel OR multigene panel OR panel sequencing)) AND (genetic testing OR genetic diagnosis OR molecular diagnostics OR molecular diagnostic techniques OR diagnostic tests OR inborn genetic diseases OR genetic diseases)	7	0
Łacznie		**585**	**4**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 4 badania dotyczące zastosowania paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. Wszystkie włączone badania zidentyfikowano w bazie clinicaltrials.gov (tabela poniżej).

Tabela 26. Badania w toku włączone do analizy

ID badania	Status badania	Projekt badania	Populacja	N	Interwencja vs komparator	Wyniki w bazie
NCT02854150 (EXOSPINA)[135] *Francja*	Zakończone	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Pacjenci z rozszczepem kręgosłupa (bez ograniczeń wiekowych) uczestniczący w konsultacji genetycznej w National Reference Centre for Spina Bifida	106	Panel NGS lub WES	Brak
NCT04495218 (DIA)[136] Francja	Zakończone	obserwacyjne prospektywne typu *case-only*	Pacjenci (bez ograniczeń wiekowych i płci) z klinicznym rozpoznaniem niepełnej postaci albinizmu, z obecnością co najmniej 2 objawów albinizmu ocznego, oraz konsultacja specjalistyczna w CHU w Bordeaux	53	Panel NGS (19 genów) niekompletnych form albinizmu ocznego	Brak
NCT02954640 (Génétique-DIH)[137]	Zakończone	Interwencyjne, diagnostyczne, jednoramienne	Pacjenci (od 0 do 70 r.ż.), u których konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki genetycznej pierwotnych niedoborów	115	Panel NGS (301 genów)	Brak

[135] *Rennes University Hospital. (2018). Improving genetic counseling for patients with spina bifida using next generation sequencing (EXOSPINA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02854150; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02854150, dostęp z 17.03.2026 r.*

[136] *University Hospital, Bordeaux. (2024). NGS panel of incomplete forms of ocular albinism (DIA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04495218; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495218, dostęp z 17.03.2026 r.*

[137] *Imagine Institute. (2018). Evaluation of the efficacy of the sequencing method by gene-panel (Génétique-DIH) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02954640; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954640, dostęp z 17.03.2026 r.*

ID badania	Status badania	Projekt badania	Populacja	N	Interwencja vs komparator	Wyniki w bazie
Francja			odporności w Necker's CEDI (Center for Immuno-Deficiencies Explorations) w ramach wstępnej identyfikacji mutacji przyczynowej			
NCT06728735 [138] *Włochy*	Aktywna rekrutacja	Retrospektywno-prospektywne badanie jednoramienne	Pacjenci pediatryczni ≤18 r.ż. z trwałą wrodzoną niedoczynnością tarczycy urodzeni w regionie Emilia-Romagna we Włoszech (2003–2023)	350 (planowane)	Panel NGS (18 genów)	Brak

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie następnej/nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing; **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)*

W zakończonym badaniu NCT02854150 (EXOSPINA), prowadzonym we Francji, oceniano przydatność panelu NGS lub WES w poprawie poradnictwa genetycznego dla pacjentów z rozszczepem kręgosłupa. Było to retrospektywne badanie jednoramienne obejmujące 106 osób bez ograniczeń wiekowych, uczestniczących w konsultacji genetycznej w krajowym ośrodku referencyjnym. Głównym punktem końcowym była identyfikacja rzadkich wariantów genetycznych (o częstości <1% w populacyjnych bazach danych). Wyniki badania nie zostały opublikowane w bazie.

Drugie zakończone badanie, NCT04495218 (DIA) to prospektywne obserwacyjne badanie typu case-only prowadzone we Francji, obejmujące 53 pacjentów z klinicznym rozpoznaniem niepełnej postaci albinizmu ocznego, potwierdzonym występowaniem co najmniej dwóch objawów choroby. W badaniu zastosowano panel NGS obejmujący 19 genów związanych z niepełnymi formami albinizmu. Głównym celem była ocena odsetka pacjentów, u których możliwe było postawienie diagnozy molekularnej na podstawie panelu genowego. Rekrutację zakończono w 2024 r., jednak wyniki nie zostały udostępnione w bazie.

Trzecie badanie zakończone, NCT02954640 (Génétique-DIH), to jednoramienne badanie interwencyjne o charakterze diagnostycznym, obejmujące 115 pacjentów w wieku od urodzenia do 70 lat, wymagających diagnostyki genetycznej pierwotnych niedoborów odporności (PID) w ośrodku Necker's CEDI we Francji. Interwencją było zastosowanie panelu NGS obejmującego 301 genów związanych z PID i porównanie jego skuteczności diagnostycznej z metodą Sangera, stosowaną do potwierdzenia mutacji. Badanie miało na celu ocenę efektywności NGS w identyfikacji genetycznej przyczyny choroby u pacjentów, u których wcześniejsze metody laboratoryjne nie wykazały mutacji. Wyniki badania nie są dostępne w bazie.

Jedno badanie znajduje się obecnie w toku. Badanie NCT06728735, prowadzone we Włoszech, to retrospektywno-prospektywne badanie jednoramienne z planowaną liczbą 350 pacjentów pediatrycznych (≤18 lat) z trwałą wrodzoną niedoczynnością tarczycy i obecnym gruczołem tarczowym (in situ), urodzonych w latach 2003–2023 na terenie regionu Emilia-Romagna. Badanie ocenia zastosowanie panelu NGS obejmującego 18 genów związanych z patologiami tarczycy. Głównym celem jest określenie częstości oraz charakterystyki wariantów patogennych w tej populacji. W ramach celów wtórnych przewidziano również ocenę korelacji genotyp-fenotyp oraz analizę czynników prognostycznych dotyczących postaci trwałej i przejściowej niedoczynności tarczycy.

5.6. Podsumowanie

5.6.1. Małe panele NGS

Charakterystyka

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 12 badań oceniających zastosowanie małych paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Odnaleziono jedno badanie z randomizacją porównujące skuteczność diagnostyczną

[138] *IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. (2026). Role of next generation sequencing in the etiological diagnosis of permanent congenital hypothyroidism within situ thyroid (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06728735; Recruiting). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06728735?cond=Cretinism&viewType=Table&rank=3, dostęp z 17.03.2026 r.*

małego panelu NGS (początkowo 32 geny, następnie panel rozszerzono do 55 genów) z sekwencjonowaniem Sangera wśród pacjentów z układowymi chorobami autozapalnymi. Ponadto uwzględniono 11 badań obserwacyjnych o charakterze retrospektywnym, w tym badania walidacyjne testów diagnostycznych (2 badania). Oceniane w badaniach obserwacyjnych małe panele NGS obejmowały od 2 do 39 genów, przy czym w części badań stosowano więcej niż jeden panel lub panele o zmiennej liczbie genów w zależności od wskazania klinicznego.

W większości badań analizowano dodatkowe testy diagnostyczne, wykonywane u wybranych pacjentów. Obejmowały one głównie sekwencjonowanie Sangera, MLPA lub WES i pełniły funkcję testów referencyjnych, walidacyjnych lub kolejnych etapów diagnostyki u wybranych pacjentów i w większości przypadków nie stanowiły grupy kontrolnej w rozumieniu standardowych badań porównawczych.

Populację w analizowanych badaniach stanowili pacjenci z podejrzeniem choroby rzadkiej o podłożu genetycznym, najczęściej o charakterze monogenowym i zróżnicowanym obrazie klinicznym. Populacja obejmowała m.in. pacjentów z układowymi chorobami autozapalnymi (w badaniu z randomizacją), dystrofiami mięśniowymi, mózgową arteriopatią, niedokrwistością hemolityczną oraz chorobami metabolicznymi. Włączano również pacjentów z jednostkami chorobowymi z zakresu ortopedii, nefrologii i immunologii.

Liczebność populacji w badaniach obejmowała zakres od 24 do mniej niż 500 pacjentów (256 pacjentów w badaniu z randomizacją), z wyjątkiem jednego badania (Nallamilli 2018), w którym oceniano skuteczność małego panelu NGS w bardziej licznej populacji 4656 pacjentów z podejrzeniem dystrofii obręczowo-kończynowej.

W analizowanych badaniach jako główny punkt końcowy przyjęto skuteczność diagnostyczną paneli NGS, definiowaną w sposób zróżnicowany, najczęściej jako odsetek pacjentów z identyfikacją wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych. W żadnym z włączonych badań nie analizowano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Ocena jakości badania z randomizacją (Rama 2021) została przeprowadzona z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias 2.0 (RoB 2). Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie, głównie ze względu na wysokie ryzyko błędu w domenie dotyczącej odstępstw od przypisanych interwencji. Ocena analizowanych badań obserwacyjnych potwierdziła umiarkowany poziom jakości włączonych badań z wynikami w skali NICE od 3/8 do 6/8 punktów. Obniżona ocena jakości w skali NICE wynikała najczęściej z jednoośrodkowego charakteru badań, retrospektywnego sposobu gromadzenia danych oraz braku precyzyjnie określonych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.

Analiza skuteczności

Badanie z randomizacją

- W badaniu klinicznym z randomizacją typu open-label (Rama 2021) obejmującym 296 pacjentów z podejrzeniem układowej choroby autozapalnej zastosowanie panelu NGS obejmującego 32–55 genów wykazało istotnie statystycznie wyższą skuteczność diagnostyczną w porównaniu z sekwencjonowaniem Sangera (10,1% vs 4,1%; p=0,004). Odsetek pacjentów, u których rozpoczęto skuteczne leczenie po uzyskaniu wyniku genetycznego wyniósł 12,2% po zastosowaniu panelu NGS i 9,2% po sekwencjonowaniu Sangera, bez istotnej statystycznie różnicy między porównywanymi strategiami (p=0,755).

Badania obserwacyjne

- W czterech obserwacyjnych badaniach charakterze retrospektywnym oceniających skuteczność diagnostyczną małych paneli NGS z obszaru neurologii, tj. w populacji pacjentów z dystrofią mięśniową i innymi dziedzicznymi miopatiami (Winckler 2022: panel NGS 39 genów), z dystrofią mięśniową obręczowo-kończynową (Nallamilli 2018: panel NGS 35 genów; Uzan 2024: panel NGS 31 genów), oraz autosomalną dominującą arteriopatią mózgową z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (Dunn 2020: panel NGS 5 genów) skuteczność diagnostyczna małych paneli NGS wynosiła od 15,8% do 61,1% w analizowanych kohortach, a w wybranych subpopulacjach klinicznych sięgała 48–70%.
- W badaniu jednoramiennym z obszaru hematologii (Agarwal 2023: panel NGS 28 genów) w populacji pacjentów z dziedziczną niedokrwistością hemolityczną skuteczność diagnostyczna małego panelu NGS oceniana na podstawie wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych wynosiła 24,3%.
- W dwóch obserwacyjnych badaniach o charakterze retrospektywnym z obszaru chorób metabolicznych, przeprowadzonych w populacji pacjentów z wątrobową postacią choroby spichrzeniowej glikogenu (Sperb-

Ludwig 2019: panel NGS 11 genów) i z zaburzeniami spichrzeniowymi lizosomów (Malaga 2019: panele NGS 4- i 7-genowe) wykazano wysoką skuteczność diagnostyczną małych paneli NGS wynoszącą 94,4% oraz czułość na poziomie 93,75–100% i swoistość przekraczającą 99,9%.

- W retrospektywnym badaniu walidacyjnym z obszaru ortopedii (Pedrini 2022: panele NGS 2- i 14- genowy) skuteczność diagnostyczna paneli NGS była zbliżona do tradycyjnego protokołu DHPLC–Sanger–MLPA. U pacjentów z mnogimi kostniakochrzęstniakami panel 2-genowy osiągnął wykrywalność mutacji na poziomie 92% (vs 91% w tradycyjnym protokole) przy wysokiej czułości 97,8% (vs 98,9%). W grupie chorych z wrodzoną łamliwością kości panel 14-genowy uzyskał skuteczność 71,4% (vs 74,4%) oraz czułość na poziomie 95,9% (vs 100%). Panele NGS skracały czas diagnostyki do 87,8% (mnogie kostniakochrzęstniaki) i 34,9% (wrodzona łamliwość kości) czasu protokołu tradycyjnego.
- W obserwacyjnym badaniu jednoramiennym o charakterze retrospektywnym z obszaru nefrologii u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (Ciantar 2024: panel NGS 6-genowy) skuteczność diagnostyczna oparta na wariantach patogennych lub prawdopodobnie patogennych wyniosła 72%, natomiast czułość i swoistość panelu względem ostatecznego rozpoznania genetycznego ustalonego w rozszerzonym algorytmie (NGS + WES) wynosiły odpowiednio: 87% i 100%.
- W obserwacyjnym badaniu o charakterze retrospektywnym z obszaru immunologii (Firtina 2020: panel NGS 18-genowy) wśród pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności, panel NGS pozwolił na identyfikację wariantów chorobotwórczych u 60% badanych pacjentów.
- W obserwacyjnym badaniu o charakterze retrospektywnym z obszaru onkologii (Mudau 2024: panel NGS 21-genowy) analizującym pacjentów z podejrzeniem neurofibromatozy typu 1 skuteczność diagnostyczna małego panelu NGS wynosiła 46%. Dodatkowe zastosowanie analizy CNV metodą MLPA u pacjentów z ujemnym wynikiem NGS pozwoliło zidentyfikować patogenne delecje w genie NF1 u 3 kolejnych osób, podnosząc łączną skuteczność diagnostyczną strategii sekwencyjnej (NGS + MLPA) do 58%.

5.6.2. Średnie panele NGS

Charakterystyka

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 36 badań obserwacyjnych, w tym 24 retrospektywne oraz 12 prospektywnych badań oceniających skuteczność diagnostyczną średnich paneli NGS. Zdecydowaną większość (33 badania) stanowiły badania jednoramienne, natomiast w trzech analizach zastosowano grupę porównawczą lub projekt o charakterze walidacyjnym.

Zastosowane w badaniach panele NGS obejmowały zróżnicowaną liczbę genów, od około 40 do ponad 1 800, przy czym w części badań stosowano więcej niż jeden panel diagnostyczny lub panele o zmiennej liczbie genów, dobierane w zależności od wskazania klinicznego.

Populację włączoną do badań stanowili pacjenci z podejrzeniem chorób rzadkich o podłożu genetycznym. Badania obejmowały szerokie spektrum wskazań klinicznych, przede wszystkim z zakresu neurologii, chorób metabolicznych i okulistyki, a także hematologii, immunologii, kardiologii, nefrologii oraz ortopedii.

Liczebność badanych populacji była zróżnicowana i wynosiła od 16 do ponad 2 000 pacjentów. Największe populacje analizowano w badaniach dotyczących kardiomiopatii, barwnikowego zwyrodnienia siatkówki oraz choroby Charcota-Mariego-Tootha.

Głównymi punktami końcowymi analizowanymi w badaniach była ocena skuteczności diagnostycznej paneli NGS, definiowana w sposób zróżnicowany pomiędzy badaniami, jednak w większości przypadków jako odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano warianty patogenne lub prawdopodobnie patogenne. Dodatkowo w pięciu badaniach przeprowadzono ocenę trafności diagnostycznej testu. W żadnym z włączonych badań nie analizowano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Ocena jakości metodycznej wskazała na umiarkowaną jakość większości badań. W skali NICE najczęściej uzyskiwano 5–6 punktów na 8 możliwych, natomiast jedno badanie z grupą porównawczą ocenione w skali NOS uzyskało 7/9 punktów.

Obniżona ocena jakości wynikała przede wszystkim z retrospektywnego charakteru badań, jednoośrodkowego projektu oraz braku szczegółowo określonych kryteriów kwalifikacji pacjentów.

Analiza skuteczności

Badania obserwacyjne

- W 9 badaniach (Bogdanova-Mihaylova 2021, Radziwonik 2022, Arslan 2020, Galatolo 2021, Shumeri 2025, Castellotti 2024, van Egmond 2017, Rojas-Restrepo 2021, Ceylan 2023) dotyczących zastosowania paneli NGS w diagnostyce dziedzicznych chorób neurologicznych (ataksja, choroby Charcota-Mariego-Tootha, padaczki o podłożu genetycznym oraz dystonia) wykazano zróżnicowaną skuteczność diagnostyczną w przedziale od 14,8% (van Egmond 2017) do 55,2% (Radziwonik 2022). Najwyższą skuteczność diagnostyczną paneli NGS obserwowano w populacjach z precyzyjnie zdefiniowanym fenotypem klinicznym (np. 55,2% u pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej ataksji i paraplegii spastycznej w badaniu Radziwonik 2022 oraz 43% w postępującej padaczce mioklonicznej w badaniu Castellotti 2024), co wskazuje na istotną rolę właściwej kwalifikacji klinicznej pacjentów do badań genetycznych. W badaniu van Egmond 2017 zastosowanie panelu NGS, w porównaniu ze strategią bez NGS, wiązało się ze skróceniem czasu diagnostyki u pacjentów z dystonią (28 vs 102dni).
- W analizie dotyczącej dziedzicznych chorób kardiologicznych uwzględniono 3 badania (Jeong 2023, Akinrinade 2015, Alimohamed 2021). Skuteczność diagnostyczna paneli NGS mieściła się w przedziale od 6,4% w dziedzicznych arytmiach (Jeong 2023) do 35,2% w kardiomiopatii rozstrzeniowej (Akinrinade 2015), natomiast w dużej, klinicznie heterogennej kohorcie pacjentów z kardiomiopatiami wynosiła 21,5% (Alimohamed 2021). Wyższe wartości obserwowano w populacjach z wyraźnym wywiadem rodzinnym (47,6% vs 25,6% w postaci rodzinnej vs sporadycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej w badaniu Akinrinade 2015), co wskazuje na wpływ obciążenia rodzinnego i precyzyjnej kwalifikacji klinicznej na skuteczność diagnostyczną.
- W obszarze ortopedii, w badaniu Scocchia 2021 dotyczącym pacjentów z podejrzeniem dysplazji szkieletowej skuteczność diagnostyczna wyniosła 42,0%, osiągając wyższe wartości w diagnostyce prenatalnej (59,0%) niż postnatalnej (38,7%), co może być związane z bardziej jednorodnym i wyraźnym fenotypem klinicznym w populacji prenatalnej.
- W obszarze immunologii (Platt 2021, Al-Mousa 2016) skuteczność diagnostyczna paneli NGS wynosiła 25–56% i była wyższa w populacjach o dobrze zdefiniowanym fenotypie klinicznym, a niższa u pacjentów z wcześniejszą nieskuteczną diagnostyką lub bardziej złożonym obrazem choroby. W porównaniu z WES panel NGS wykazał wyższą skuteczność diagnostyczną w analizowanej kohorcie (56% vs 45%, Platt 2021), co wskazuje na potencjalną przewagę strategii ukierunkowanej genowo w określonych wskazaniach klinicznych. W badaniu Al-Mousa 2016 potwierdzono jednocześnie wysoką wiarygodność analityczną panelu NGS (czułość 96%, swoistość 88%).
- W obszarze nefrologii (Topak 2024, Bullich 2018) skuteczność diagnostyczna była zróżnicowana i zależna od jednostki chorobowej. Najwyższe wartości obserwowano w zespołach o jednoznacznym obrazie kliniczno-biochemicznym, takich jak zespoły Gitelmana i Barttera (do 72,7%) oraz w torbielowatych chorobach nerek (do 88%), natomiast niższe w heterogenicznych klinicznie jednostkach, takich jak ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (28,5%) czy zespół nerczycowy (17%). W wybranych przypadkach wynik badania prowadził do zmiany rozpoznania klinicznego, co podkreśla jego potencjalne znaczenie decyzyjne.
- W dziedzicznych chorobach hematologicznych (Nieto 2022, Gálvez 2021, Russo 2018, Andres 2018) skuteczność diagnostyczna paneli NGS mieściła się w szerokim zakresie 26–83,5%. Najwyższe wartości obserwowano w populacjach klinicznie ukierunkowanych, zwłaszcza w dziedzicznych niedokrwistościach (83,5% w badaniu Nieto 2022), natomiast istotnie niższe w przypadkach niesklasyfikowanych (35,7% w badaniu Nieto 2022). Różnice te wskazują na znaczenie precyzyjnej stratyfikacji fenotypowej dla optymalizacji skuteczności diagnostycznej paneli NGS. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie NGS może prowadzić do zmiany wcześniejszego rozpoznania molekularnego u części pacjentów, co podkreśla jego istotne znaczenie kliniczne.
- W populacji z podejrzeniem wrodzonych błędów metabolizmu i chorób mitochondrialnych (8 badań: Kiewiet 2024, Barbosa-Gouveia 2021, Muñoz 2019, Nogueira 2019, Plutino 2018, Ponzi 2018, Levesque 2016, Yubero 2016) skuteczność diagnostyczna wynosiła od 11% (Nogueira 2019) do 70% (a nawet do 85% po uwzględnieniu VUS, Kiewiet 2024). Najwyższe wartości uzyskiwano w kohortach z jednoznacznym fenotypem kliniczno-biochemicznym, natomiast najniższe w chorobach mitochondrialnych po wcześniejszym ujemnym

screeningu genetycznym. Wyniki te wskazują na istotny wpływ wcześniejszej ścieżki diagnostycznej oraz precyzji fenotypowania na uzyskiwaną wykrywalność wariantów. W wybranych badaniach (Muñoz 2019, Levesque 2016, Ponzi 2018) potwierdzono bardzo wysoką wiarygodność analityczną testów (czułość ~100%, swoistość 98–100%).

- W analizie dotyczącej obszaru okulistyki, w dziedzicznych dystrofiach siatkówki (7 badań: Colombo 2021, Villanueva-Mendoza 2021, Avela 2019, Gao 2019, Avela 2018, Vincent 2017, Ellingford 2016) skuteczność diagnostyczna mieściła się w przedziale 37,4–72,9%, osiągając najwyższe wartości w populacjach z dodatnim wywiadem rodzinnym lub dobrze zdefiniowanym fenotypem klinicznym. W podgrupach klinicznych, takich jak dystrofie syndromiczne, wykrywalność była szczególnie wysoka, natomiast niższa w bardziej heterogenicznych jednostkach chorobowych. W badaniu Villanueva-Mendoza 2021 wynik molekularny doprowadził do zmiany rozpoznania klinicznego u 17,7% pacjentów, podkreślając znaczenie paneli NGS w doprecyzowaniu diagnozy.

5.6.3. Badania w toku

Odnaleziono 4 badania dotyczące zastosowania paneli NGS w chorobach rzadkich uwarunkowanych mutacjami germinalnymi: trzy badania posiadają status „zakończone" (NCT02854150, NCT04495218, NCT02954640), a jedno pozostaje w „aktywnej rekrutacji" (NCT06728735). NCT02854150 (EXOSPINA) to retrospektywne badanie jednoramienne obejmujące 106 pacjentów z rozszczepem kręgosłupa, w którym oceniano przydatność panelu NGS/WES do identyfikacji rzadkich wariantów genetycznych. NCT04495218 (DIA) to prospektywne badanie obserwacyjne typu case-only obejmujące 53 pacjentów z niepełną postacią albinizmu ocznego, w którym zastosowano panel 19 genów NGS w celu ustalenia diagnozy molekularnej. NCT02954640 (Génétique-DIH) to jednoramienne badanie diagnostyczne z udziałem 115 pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności, porównujące panel NGS obejmujący 301 genów z metodą Sangera. NCT06728735 to retrospektywno-prospektywne badanie jednoramienne, w którym planowane jest włączenie 350 dzieci z trwałą wrodzoną niedoczynnością tarczycy, oceniające panel 18 genów NGS w identyfikacji wariantów patogennych. Badanie to pozostaje w aktywnej rekrutacji.

W bazie clinicaltrials.gov nie opublikowano wyników żadnego z ww. badań.

6. Rejestry kliniczne

W celu identyfikacji rejestrów klinicznych z zakresu zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich, w dniach 5–10.12.2025 r. dokonano niesystematycznego wyszukiwania w bazie medycznej Medline via PubMed, Trip Database, wyszukiwarce Google oraz na stronach wybranych towarzystw naukowych (m.in. European Society for Immunodeficiencies (ESID), Grupo de Estudos da Retina (GER), Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina (AOGER)), państwowych instytucji badawczych, agencji rządowych, instytucji międzynarodowych (m.in. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (w tym Orphanet), Food & Drug Administration (FDA), National Institutes of Health (NIH), National Human Genome Research Institute (NHGRI), National Center for Biotechnology Information (NCBI), International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC), Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Genomics England, Ministerstwo Zdrowia (MZ)) oraz organizacji pacjenckich (m.in. National Organization for Rare Disorders (NORD), Cure CMD).

Zastosowano kombinację następujących słów kluczowych: *next generation sequencing*, *next-generation sequencing*, *NGS*, *small panels NGS*, *medium panels NGS*, *small targeted NGS panels*, *medium targeted NGS panels*, *rare diseases*, *orphan disease*, *rare disorders*, *ultra-rare diseases*, *germline mutations*, *clinical registry*, *database*, *registry*, *patient registry*, *medical registry*, *registry platform*.

Zidentyfikowano znaczącą liczbę rejestrów klinicznych dotyczących stosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich. Z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu wszystkich zidentyfikowanych pozycji, przedstawiono szczegółową charakterystykę jedynie wybranych rejestrów. Należą one do kilku grup:

- sieci i platform koordynujących działalność rejestrów klinicznych chorób rzadkich,
- rejestrów klinicznych,
- rejestrów testów genetycznych,
- baz danych wspierających dobór genów do paneli i interpretację wyników genetycznych w kontekście paneli NGS.

6.1. Rejestry polskie

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej funkcjonują następujące rejestry dotyczące chorób rzadkich:

- Polski Rejestr Dzieci Leczonych Nerkozastępczo, który od 2000 roku zbiera informacje o dzieciach poddawanych dializoterapii oraz po przeszczepieniu nerki;
- Polski Rejestr Zapaleń Naczyń (POLVAS) skupiający się na rzadkich chorobach autoimmunologicznych, głównie zapaleniach naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), stworzony w ramach Konsorcjum Naukowego Polskiego Rejestru Zapaleń Naczyń i skupiający 14 ośrodków w Polsce[139];
- rejestr rzadkich zespołów cukrzycowych, w tym zespołu Wolframa, zespołu Alströma, zespołu Bardeta i Biedla, prowadzony przez Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 im. Marii Konopnickiej w Łodzi[140].
- Polski Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności Osób Dorosłych (POLPIDA) – obecnie w trakcie tworzenia[141].

[139] *Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (UJ CM). (2026). II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika. Polski Rejestr Zapaleń Naczyń – POLVAS. Pozyskano z: https://2katwew.cm-uj.krakow.pl/polvas/, dostęp z 05.02.2026 r.*

[140] *Orphanet. (2025). Rejestr zespołu Wolframa, zespołu Astroma, zespołu Bardeta i Biedla i innych rzadkich zespołów cukrzycowych należący do EURO-WABB. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pl/research-trials/registry/411522?name=rejestr&mode=name&country=POLSKA, dostęp z 05.02.2026 r.*

[141] *Szpital Uniwersytecki w Krakowie (SU Kraków). (2020). Rzadkie choroby immunologiczne - odmiana przez przypadki. Pozyskano z: https://www.su.krakow.pl/strefa-pracownika/konferencje/2066-rzadkie-choroby-immunologiczne-odmiana-przez-przypadki-2?highlight=WyJwb2xwaWRhIl0=, dostęp z 05.02.2026 r.*

Ponadto dane o rzadkich nowotworach są uwzględniane w Krajowym Rejestrze Nowotworów, gromadzącym i cyklicznie publikującym szczegółowe dane dotyczące m.in. epidemiologii nowotworów w Polsce (w tym dla poszczególnych województw)[142].

Należy przy tym zauważyć, że planowane jest uruchomienie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich (PRCR), który będzie gromadził podstawowe dane epidemiologiczne. Nadzór merytoryczny nad jego organizacją i funkcjonowaniem sprawuje Rada Naukowa ds. Rejestrów Chorób Rzadkich, powołana zarządzeniem Ministra Zdrowia z 26 maja 2022 r.

Wdrożenie PRCR umożliwi identyfikację chorób rzadkich w systemie ochrony zdrowia, włączenie ich monitorowania jako integralnej części systemu informacyjnego w ochronie zdrowia, określenie ich częstości oraz lepsze planowanie opieki medycznej. Planowane połączenie danych rejestrowych z informacjami klinicznymi z Centrum e-Zdrowia pozwoli ocenić jakość i koszty świadczeń oraz zapotrzebowanie na specjalistyczną opiekę. System przyczyni się także do rozwoju współpracy międzynarodowej, wsparcia badań naukowych oraz uporządkowania statusu prawnego istniejących rejestrów chorób rzadkich[143].

PRCR współpracować będzie z Polskim Rejestrem Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) funkcjonującym od 1998 r. gromadzącym dane dotyczące wad wrodzonych, które stanowią część chorób rzadkich (ok. 20–25%). Rejestr ten od 2015 r. stosuje kody ORPHA i współpracuje z europejskimi strukturami, w tym platformą *European Platform on Rare Disease Registration* (jej charakterystykę przedstawiono w dalszej części rozdziału).

6.2. Rejestry zagraniczne

W ramach prac analitycznych zidentyfikowano szereg rejestrów zagranicznych zawierających informacje dotyczące chorób rzadkich. Z uwagi na ich znaczącą liczbę (szacowaną na ponad 800 tylko w samej Europie[144]) przedstawienie pełnego katalogu takich rejestrów jest znacząco utrudnione. Uwzględniono:

- rejestry kliniczne (oraz koordynujące ich działania sieci i platformy) zawierające dane na temat wykonywanych badań NGS (w tym paneli genowych) lub dane umożliwiające wykonanie takiego badania w późniejszym czasie (poprzez materiał genetyczny zgromadzony w biobankach zintegrowanych z danym rejestrem);
- bazy danych/rejestry pomocne w interpretacji badań z paneli NGS, zawierające kluczowe dane na temat klinicznych interpretacji wariantów genetycznych (np. czy są one związany z chorobą dziedziczną);
- bazę do rejestracji badań genetycznych;
- bazy danych wspierające dobór genów do paneli i interpretację wyników genetycznych w kontekście paneli NGS.

Sieci i platformy rejestrów chorób rzadkich

Sieci i platformy rejestrów chorób rzadkich, takie jak Orphanet, IAMRARE, RD-Connect czy europejskie sieci referencyjne (ERN), pełnią przede wszystkim rolę infrastrukturalną i koordynacyjną w systemie gromadzenia danych o chorobach rzadkich. Nie są one jednolitymi rejestrami klinicznymi w sensie bezpośredniego, standaryzowanego zbierania danych genetycznych i klinicznych pacjentów, lecz raczej sieciowymi strukturami integrującymi liczne, niezależne rejestry krajowe lub regionalne ukierunkowane na daną grupę chorób rzadkich. W kontekście paneli NGS ich znaczenie polega głównie na tworzeniu ram organizacyjnych, prawnych i technicznych umożliwiających wdrażanie nowoczesnej diagnostyki genetycznej, harmonizację danych oraz współpracę międzynarodową. Dane dotyczące zastosowanych metod genetycznych, w tym paneli NGS, mogą być w niektórych rejestrach gromadzone, jednak nie stanowią one elementu obligatoryjnego, a ich zakres jest silnie uzależniony od celów konkretnego rejestru. Z tego względu platformy te nie są bezpośrednim źródłem danych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej paneli NGS, lecz stanowią ważne zaplecze systemowe umożliwiające rozwój i rozszerzanie diagnostyki genomowej w chorobach rzadkich.

[142] *Krajowy Rejestr Nowotworów. (2026). Publikacje. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/pl/publikacje, dostęp z 18.02.2026 r.*

[143] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Polski Rejestr Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/rejestry/polski-rejestr-chorob-rzadkich, dostęp z 15.12.2025 r.*

[144] *Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Rejestry kliniczne. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/rejestry/rejestry-kliniczne, dostęp z 15.12.2025 r.*

Z uwagi na znaczącą liczbę rejestrów chorób rzadkich Komisja Europejska powołała Europejską Platformę Rejestrów Chorób Rzadkich (ang. *European Platform on Rare Disease Registration*). Jej podstawowym celem jest „zaradzenie ogromnemu rozdrobnieniu danych pacjentów z chorobami rzadkimi, które są zgromadzone w setkach rejestrów w całej Europie". Platforma jest otwarta dla wszystkich rejestrów chorób rzadkich, ustanawiając standardy na poziomie Unii Europejskiej w zakresie gromadzenia i wymiany danych o chorobach rzadkich. Ponadto ułatwia wyszukanie rejestrów chorób rzadkich, umożliwiając szersze wykorzystanie gromadzonych w nich danych. Narzędziem platformy jest Europejska Infrastruktura Rejestrów Chorób Rzadkich (ang. *European Rare Disease Registry Infrastructure*, ERDRI)[145,146].

Rejestry kliniczne pacjentów dla poszczególnych chorób lub grup chorób rzadkich

Największą wartość z perspektywy oceny klinicznej i systemowej paneli NGS przedstawiają rejestry pacjentów skoncentrowane na konkretnych jednostkach chorobowych lub grupach chorób, takie jak PodoNet, ESID Registry, REHAP, czy IRD-PT oraz wiele innych. Rejestry te gromadzą szczegółowe dane kliniczne, fenotypowe oraz genetyczne, często z jednoznacznym wskazaniem zastosowanej metody diagnostycznej (w tym paneli NGS). Dane rejestrowe umożliwiają ocenę realnej skuteczności diagnostycznej paneli NGS, ich wpływu na skrócenie czasu do rozpoznania, poprawę klasyfikacji fenotypowo-genotypowej pacjentów oraz podejmowanie decyzji terapeutycznych, w tym kwalifikację do terapii celowanych lub badań klinicznych.

Szczególnie istotną kategorię spośród rejestrów klinicznych, stanowią rejestry i platformy integrujące dane kliniczne z biobankami i danymi genomowymi, takie jak RADDAR-J. Systemy te umożliwiają nie tylko gromadzenie wyników badań genetycznych, lecz także długoterminowe przechowywanie materiału biologicznego, co pozwala na ponowną analizę danych w miarę rozwoju wiedzy oraz technologii sekwencjonowania. W takich rejestrach panele NGS pełnią rolę zarówno narzędzia diagnostycznego, jak i badawczego, wspierając identyfikację nowych genów chorobotwórczych, walidację istniejących paneli oraz projektowanie nowych zestawów genów dostosowanych do specyfiki danej populacji.

Rejestr testów genetycznych

Genetic Testing Registry (GTR) pełni odmienną funkcję niż klasyczne rejestry pacjentów, koncentrując się na katalogowaniu dostępnych testów genetycznych, w tym paneli NGS, oferowanych przez laboratoria na całym świecie. Rejestr ten nie zawiera wyników badań ani danych klinicznych pacjentów, lecz dostarcza informacji o zakresie testów, ich metodyce oraz zastosowaniu klinicznym. GTR stanowi narzędzie uzupełniające, pozwalające na orientację w dostępnych rozwiązaniach diagnostycznych, jednak nie umożliwia oceny ich skuteczności klinicznej ani wpływu na przebieg diagnostyki i leczenia.

Bazy danych wspierające dobór genów do paneli i interpretację wyników genetycznych w kontekście paneli NGS

Bazy danych takie jak ClinVar, ClinGen, OMIM, MedGen czy PanelApp nie są typowymi rejestrami klinicznymi, jednak odgrywają kluczową rolę w praktycznym wykorzystaniu paneli NGS. Dostarczają one ustandaryzowanych, zweryfikowanych i wyselekcjonowanych informacji na temat znaczenia klinicznego genów i wariantów genetycznych, umożliwiając interpretację wyników badań, klasyfikację wariantów patogennych i wariantów o niepewnym znaczeniu oraz aktualizację raportów diagnostycznych. Ich znaczenie jest szczególnie istotne w kontekście chorób rzadkich, charakteryzujących się wysoką heterogenicznością genetyczną. Bazy te stanowią niezbędne zaplecze interpretacyjne, bez którego zastosowanie paneli NGS w diagnostyce klinicznej byłoby ograniczone.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych rejestrów klinicznych przedstawiono w załączniku 4.

[145] *European Commission. (2026). European Platform on Rare Disease Registration. Pozyskano z: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_pl, dostęp z 15.01.2026 r.*

[146] *European Commission. (2026). European Rare Disease Registry Infrastructure. Pozyskano z: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdri-description_en, dostęp z 15.01.2026 r.*

7. Opinie ekspertów klinicznych

7.1. Informacje ogólne

Opinie ekspertów klinicznych przedstawione w niniejszym rozdziale zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami dotyczącymi wykonywania oceny technologii medycznych przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia.

W dniu 18 grudnia 2025 r. przekazano pisma z prośbą o wydanie opinii do 8 ekspertów, w tym do:

- 2 konsultantów krajowych z następujących dziedzin:
  - genetyka kliniczna – prof. dr hab. Anna Latos-Bieleńska,
  - laboratoryjna genetyka medyczna – dr hab. Edyta Borkowska;
- 3 konsultantów wojewódzkich z następujących dziedzin:
  - genetyka kliniczna (woj. mazowieckie) – prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska,
  - genetyka kliniczna (woj. kujawsko-pomorskie) – prof. dr hab. Olga Haus,
  - laboratoryjna genetyka medyczna (woj. mazowieckie) – dr Andrzej Tysarowski;
- oraz:

[redacted]

Opinie eksperckie w przedmiotowej sprawie przesłali:

- dr hab. Edyta Borkowska,
- prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska,

[redacted]

Żaden z ekspertów nie zadeklarował wykorzystania sztucznej inteligencji w przygotowywaniu opinii eksperckiej.

7.2. Opinie ekspertów

Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenia powinny/nie powinny być finansowane ze środków publicznych w określonych wskazaniach

- Wszyscy eksperci wskazują, że **finansowanie małych i średnich paneli celowanych NGS ze środków publicznych jest uzasadnione** ze względu na ich wysoką wartość diagnostyczną, kliniczną i ekonomiczną. Panele te umożliwiają jednoczasową analizę wielu genów związanych z określonymi chorobami lub grupami chorób, co znacząco zwiększa skuteczność diagnostyki w chorobach rzadkich, w tym heterogennych genetycznie. Zastosowanie paneli NGS prowadzi do istotnego skrócenia „odysei diagnostycznej", ograniczenia liczby badań dodatkowych oraz szybszego ustalenia rozpoznania. Ułatwia to wdrożenie leczenia celowanego, postępowania profilaktycznego oraz kwalifikację do badań klinicznych.
- Eksperci podkreślają, że panele celowane NGS są bardziej efektywne kosztowo niż testy pojedynczych genów (metoda Sangera) oraz tańsze i szybsze niż metody szerokiego zakresu, takie jak WES czy WGS. Zastępują liczne badania sekwencyjne, redukują potrzebę hospitalizacji oraz minimalizują ryzyko niepotrzebnie wykonywanych procedur diagnostycznych. Dodatkowo małe panele zmniejszają liczbę wyników niejednoznacznych oraz

przypadkowych odkryć, co sprzyja precyzyjnej diagnostyce i jest zgodne z rekomendacjami ACMG, ESHG i innych towarzystw naukowych.

- Zwraca się również uwagę na aspekty systemowe: finansowanie paneli celowanych NGS zwiększyłoby równość dostępu do nowoczesnej diagnostyki genetycznej, obecnie ograniczonej głównie do pacjentów samodzielnie finansujących badania lub pacjentów poddawanych diagnostyce w ramach grantów badawczych. Rozwiązanie to byłoby spójne z praktykami stosowanymi w wielu krajach europejskich (w tym w Wielkiej Brytanii przyjętej przez NHS).

Aktualne/najtańsze/najskuteczniejsze postępowanie terapeutyczne w Polsce w analizowanym wskazaniu oraz postępowanie terapeutyczne, które najprawdopodobniej zostanie zastąpione przez ocenianą technologię medyczną / świadczenia zdrowotne

- **Aktualne** postępowanie diagnostyczne w Polsce obejmuje zarówno klasyczne metody genetyczne, takie jak sekwencjonowanie Sangera, MLPA, aCGH, Q-PCR, PCR multipleks oraz badania cytogenetyczne (kariotypu, FISH), jak i nowoczesne techniki NGS: przede wszystkim małe i średnie panele celowane oraz WES oraz badania uzupełniające transkryptomiczne (RNA-seq, analiza splicingu i ekspresji genów). Mimo ich rosnącej roli, brak refundacji paneli NGS powoduje, że ich stosowanie jest ograniczone, a wiele ośrodków wciąż wykonuje diagnostykę etapową, często nieefektywną kosztowo. Eksperci zwracają też uwagę, że pacjenci niejednokrotnie decydują się na odpłatne wykonanie badania WES z powodu braku publicznego finansowania paneli celowanych NGS.
- Za **najtańsze** metody eksperci uznają sekwencjonowanie Sangera, testy MLPA i PCR (np. Q-PCR, PCR multipleks), które są opłacalne jedynie w wybranych chorobach z często występującymi mutacjami tzw. *hot-spot* lub w diagnostyce rodzinnej. System NFZ pozwala na finansowanie badania jedynie pojedynczego genu NGS lub bardzo małych paneli, co ogranicza racjonalne stosowanie nowoczesnych metod.
- **Najskuteczniejsze** postępowanie, według wszystkich ekspertów, to celowane panele NGS, zarówno małe, jak i średnie. Zapewniają one wysoką czułość diagnostyczną, umożliwiają analizę wielu genów jednocześnie i znacząco skracają odyseję diagnostyczną, zwłaszcza w chorobach o dużej heterogenności genetycznej. Jednak eksperci zauważają, że w sytuacjach szczególnie złożonych najbardziej efektywne pozostają badania WES lub WGS.
- Po wprowadzeniu refundacji panele NGS **zastąpią** tradycyjne metody diagnostyczne, takie jak: sekwencjonowanie metodą Sangera, ukierunkowane testy PCR oraz MLPA wykonywane dla pojedynczych genów, które obecnie dominują z powodu braku finansowania badań panelowych NGS. Panele NGS (zarówno małe, jak i średnie) zastąpią przede wszystkim etapowe sekwencjonowanie genów, uznawane za czasochłonne, kosztowne i mało efektywne. Metody takie jak badania metylacji, ekspansji powtórzeń czy aCGH/CMA pozostaną uzupełnieniem, ponieważ NGS nie może ich w pełni zastąpić. W przypadku małych paneli NGS największy spadek wykonywanych dotychczas badań dotyczyć będzie sekwencjonowania Sangera (będzie zastąpione w 60–90%), testów PCR wykorzystywanych do analizy tzw. *hot-spotów* (będą zastąpione w 50–60%) oraz MLPA (będzie zastąpione w ok. 30-80%) dla pojedynczych genów (o ile panel będzie umożliwiał dobrą detekcję wariantu liczby kopii (ang. *copy number variation*, CNV)). Zastosowanie małych paneli praktycznie wyeliminuje także etapowe sekwencjonowanie dużych genów. Średnie panele NGS zastąpią jeszcze szerszy zakres badań: przede wszystkim w 100% sekwencjonowanie wielogenowe, zarówno metodą Sangera, jak i pojedynczych genów NGS.

Wskaźniki epidemiologiczne dla analizowanego wskazania w populacji w Polsce

- Według ekspertów chorobowość dla chorób rzadkich w Polsce obejmuje istotny odsetek populacji: szacuje się ją w przybliżeniu na **ok. 5–8% populacji, co odpowiada ok. 2–3 milionom mieszkańców**. Jednocześnie podkreśla się, że z definicji pojedyncze jednostki chorobowe mają bardzo niską częstość (zwykle <5/10 000, a w chorobach ultra-rzadkich <1/1 000 000), przez co całkowity odsetek jest sumą wielu rzadkich schorzeń.
- Zapadalność według ekspertów jest trudna do jednoznacznego określenia z powodu braku jednego, kompletnego źródła, braku centralnego rejestru, niepełnego kodowania ICD-10, rozproszonych i wycinkowych danych oraz znacznej heterogenności schorzeń. Mieści się w przedziale **od kilku do kilkudziesięciu przypadków na milion osób rocznie** lub biorąc pod uwagę **choroby wrodzone na 100 000 żywych urodzeń**. Rzeczywista zapadalność jest często **niedoszacowana** (m.in. z powodu nierozpoznania, błędnych diagnoz i ograniczonego dostępu do badań genetycznych).

- Umieralność według ekspertów dla całej grupy chorób rzadkich nie jest jednolicie i publicznie raportowana, dlatego jej **łączna wartość pozostaje trudna do podania**. Ogólnie jest **niska w populacji**, **ale istotna w wybranych grupach**, zwłaszcza u noworodków i dzieci, gdzie choroby genetyczne odpowiadają za zauważalny odsetek zgonów oraz znacząco obciążają oddziały intensywnej terapii pediatrycznej.
- Śmiertelność według ekspertów jest **trudna do uogólnienia i bardzo zróżnicowana** – może wynosić **od kilku do kilkudziesięciu procent w najcięższych postaciach chorób rzadkich**. Najwyższe wartości obserwuje się m.in. w nieleczonych wrodzonych chorobach metabolicznych, ciężkich pierwotnych niedoborach odporności oraz ciężkich encefalopatiach.

Roczna liczba pacjentów w Polsce, którzy będą kwalifikować się do podania ocenianej technologii medycznej / świadczeń zdrowotnych w analizowanym wskazaniu

- Eksperci przedstawili znacząco odmienne szacunki dotyczące liczby pacjentów kwalifikujących się do małych i średnich paneli NGS w Polsce. Jeden z nich ocenił, że badania NGS mogą obejmować nawet **160–360 tysięcy pacjentów rocznie (z założenia, że będzie to 10-15% pacjentów z trudną do ustalenia diagnozą)**, opierając się na szerokich założeniach epidemiologicznych. Dwóch innych ekspertów, powołujących się na dane z dużych ośrodków (w których pracują), wskazało, że w pojedynczej pracowni wykonuje się ok. 1 000 badań NGS rocznie, a w całym kraju **około 20 tysięcy takich analiz**. Kolejny ekspert oszacował liczbę pacjentów kwalifikujących się do wykonania przedmiotowych badań na kilku tysięcy rocznie: **4–5 tysięcy dla paneli małych i 5–6 tysięcy dla średnich.** Przedstawione opinie różnią się więc zakresem: od bardzo szerokich szacunków populacyjnych po ostrożne, oparte na realnie wykonywanych badaniach w danym ośrodku.

Uzasadnienie stosowania ocenianej technologii medycznej / świadczeń zdrowotnych w wytycznych praktyki klinicznej dla wnioskowanych wskazań

- Wszyscy eksperci zgodnie podkreślają, że stosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich jest uzasadnione i zgodne z licznymi międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, a także rekomendacjami różnych towarzystw naukowych. Jednocześnie wskazują na **trwające prace nad polskimi krajowymi rekomendacjami, które mają doprecyzować zakres i wskazania do wykorzystania NGS w diagnostyce chorób rzadkich.**

Zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi – finansowanie w innych krajach wg opinii ekspertów

- Wszyscy eksperci zgodnie wskazują, że małe i średnie panele NGS są szeroko finansowane publicznie w wielu krajach rozwiniętych, zwłaszcza w diagnostyce chorób rzadkich. Najbardziej zaawansowane systemy (m.in. Wielka Brytania, Francja, Dania, Niemcy, Holandia, kraje skandynawskie) traktują NGS jako standard i często rozszerzają diagnostykę o WES/WGS z interpretacją panelową. W Europie Środkowo-Wschodniej (Czechy, Estonia, Litwa) finansowanie jest bardziej ograniczone, choć istnieje (dotyczy wybranych wskazań onkologicznych i chorób rzadkich). Poza Europą refundacja jest dostępna m.in. w Australii, Kanadzie, USA oraz niektórych krajach Azji. Według ekspertów **finansowanie paneli NGS w chorobach rzadkich jest powszechnie finansowane ze środków publicznych w państwach o wysokich i średnich dochodach.**

Wskazanie zalet i wad małych i średnich paneli NGS w porównaniu ze standardowymi technologiami wykorzystywanymi w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

- **Małe i średnie panele celowane NGS mają wiele wspólnych zalet**: eksperci podkreślają, że znacząco przyspieszają diagnostykę dzięki jednoczesnej analizie wielu genów, zapewniając wysoką czułość i dokładność w wykrywaniu wariantów pojedynczych nukleotydów (ang. *single nucleotide variants*, SNV) oraz małych insercji/delecji, a w części platform także CNV (zwykle wymagających potwierdzenia inną metodą). W porównaniu z WES generują też mniej danych, co ułatwia analizę i interpretację kliniczną oraz skraca czas uzyskania diagnozy. Umożliwiają standaryzację procesu diagnostycznego, analizę wielu pacjentów równocześnie i wspierają poradnictwo genetyczne, często ograniczając potrzebę licznych badań klasycznych. Jednocześnie małe i średnie panele NGS mają **wspólne wady**, które obejmują: brak wykrywania zmian poza panelem oraz typowe ograniczenia związane z technologią *short-read* NGS (m.in. brak lub ograniczona możliwość wykrywania ekspansji powtórzeń, zmian metylacji i imprintingu, disomii jednorodzicielskiej (ang. *uniparental disomy*, UPD), zrównoważonych rearanżacji, części

dużych zmian strukturalnych), co wymaga zastosowania metod uzupełniających. Badania generują warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variant of uncertain significance*, VUS), wymagają zaawansowanej analizy bioinformatycznej i regularnej aktualizacji paneli, a w przypadku wyniku negatywnego często konieczne jest rozszerzenie diagnostyki do WES, co zwiększa koszty całkowite procesu diagnostycznego. Wśród wad wskazano także na konieczność „zbierania" pacjentów diagnozowanych danym panelem.

- Eksperci wskazują, że **małe panele NGS** są najbardziej przydatne przy dobrze określonym fenotypie i chorobach o małej heterogenności. Oferują bardzo wysokie pokrycie genów, krótki czas analizy, najmniejszą liczbę VUS i korzystną relację koszt–efekt przy trafnym rozpoznaniu. Ich wadą jest wąski zakres genów poddawanych analizie, zwiększający ryzyko braku diagnozy przy nietypowym lub niejednoznacznym fenotypie oraz konieczność dalszej diagnostyki.
- Według ekspertów **średnie panele NGS** obejmują szerszy zestaw genów, dlatego lepiej sprawdzają się w chorobach o większej heterogenności, zwłaszcza narządowo specyficznych (np. kardiomiopatie, arytmie, choroby narządu wzroku, niedosłuch). Są nadal łatwiejsze w interpretacji i tańsze niż WES, mogą wykrywać CNV i mozaikowatość, lecz wiążą się z większą liczbą VUS i trudniejszą korelacją genotyp–fenotyp, a w razie braku rozpoznania również z istotnym wzrostem kosztów całej diagnostyki (np. w związku z koniecznością rozszerzenia do badania WES).

Szczególne grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania ocenianej technologii medycznej / świadczeń zdrowotnych

- Według ekspertów **małe panele NGS** są **najbardziej przydatne u pacjentów z chorobami o dobrze zdefiniowanym fenotypie i niewielkiej heterogenności genetycznej.** Dotyczy to m.in. dysplazji kostnych, chorób metabolicznych, wybranych chorób nerwowo-mięśniowych, RASopatii, dziedzicznych chorób serca, wrodzonych wad słuchu, chorób narządu wzroku oraz niektórych dziedzicznych chorób nerek. Są szybkie, opłacalne kosztowo i łatwe w interpretacji, dlatego szczególnie dobrze sprawdzają się u noworodków, niemowląt oraz pacjentów z wielochorobowością lub niepełnosprawnością.
- Eksperci wskazują, że **średnie panele NGS** są **zalecane u pacjentów z bardziej złożonymi, zmiennymi lub niejednoznacznymi fenotypami oraz wysoką heterogennością genetyczną.** Najwięcej korzyści odnoszą osoby z cechami dysmorfii, zaburzeniami neurorozwojowymi, objawami neurologicznymi, padaczkami rozwojowymi, chorobami metabolicznymi, pierwotnymi niedoborami odporności, ciężkimi autoimmunizacjami oraz szerokim fenotypem chorób nerwowo-mięśniowych i nerek. Panele te oferują szerszą wykrywalność niż małe, pozostając tańszą i szybszą alternatywą wobec badania WES. Wskazano takie same grupy pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z zastosowania wnioskowanego świadczenia, jak przy panelach małych (noworodki, niemowlęta, dzieci, osoby z wielochorobowością oraz pacjenci z różnymi formami niepełnosprawności).

Skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)

- Eksperci są zgodni, że **choroby rzadkie spowodowane mutacjami germinalnymi** prowadzą do **bardzo poważnych skutków zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych**. Cechują się wysokim ryzykiem przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji i pracy, przewlekłego cierpienia oraz znaczącego obniżenia jakości życia. Choroby te mają z reguły charakter przewlekły i postępujący, a brak wczesnej diagnozy naraża pacjentów na nieodwracalne powikłania, w tym nagłe zgony w chorobach kardiologicznych czy szybkie pogorszenie stanu zdrowia w chorobach metabolicznych, immunologicznych i neurodegeneracyjnych. Dodatkowo opóźnienia diagnostyczne, które w Europie trwają średnio 6–8 lat, pogłębiają obciążenia zdrowotne, psychiczne i finansowe zarówno pacjentów, jak i ich rodzin, ograniczając możliwość wdrożenia leczenia, profilaktyki oraz poradnictwa genetycznego. Eksperci podkreślają, że brak właściwej diagnozy uniemożliwia wdrożenie terapii o potwierdzonej skuteczności, wpływa na pogorszenie rokowania i stanowi poważną barierę dla planowania prokreacyjnego i właściwego monitorowania krewnych w rodzinach obciążonych chorobą genetyczną.
- Wszyscy eksperci byli również zgodni co do **istotności zastosowania małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich**. Zgodnie oceniono, że badania te są świadczeniami ratującymi życie, zapobiegającymi przedwczesnym zgonom oraz znacząco poprawiającymi jakość życia, nawet jeśli nie zawsze wpływają na jego długość. Panele NGS umożliwiają szybkie i precyzyjne ustalenie rozpoznania, co jest szczególnie

istotne w chorobach o wczesnym początku i niejednoznacznym fenotypie. Dzięki temu możliwe jest wdrożenie terapii enzymatycznych, genowych, transplantacji komórek krwiotwórczych, leczenia celowanego czy stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, które niejednokrotnie decydują o przeżyciu pacjenta. Wczesna diagnostyka pozwala również uniknąć niepotrzebnych procedur medycznych, skraca „odyseję diagnostyczną" i umożliwia pełne poradnictwo genetyczne, w tym planowanie rodziny i objęcie krewnych odpowiednią profilaktyką. Eksperci podkreślają ponadto, że panele NGS zmniejszają nierówności w dostępie do nowoczesnej diagnostyki i pozwalają na bardziej efektywne wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia.

Kryteria włączenia i wykluczenia dla wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)

- Eksperci zgodnie uznają, że **kryteria włączenia i wykluczenia do małych i średnich paneli celowanych NGS** określone w KŚOZ są w większości właściwe (wskazano je w załączniku 5). Jeden z ekspertów zaproponował doprecyzowanie kryteriów włączenia o wskazanie grup priorytetowych, takich jak noworodki i dzieci z szybko pogarszającym się stanem zdrowia, pacjenci wymagający pilnej diagnozy niezbędnej do rozpoczęcia leczenia oraz kobiety ciężarne, w przypadku których wynik badania może mieć znaczenie dla prowadzenia ciąży. Ekspert ten zaleca też uwzględnienie wymogu uzasadnienia klinicznego wpływu wyniku na dalsze postępowanie medyczne, konieczności posiadania minimalnych danych klinicznych niezbędnych do interpretacji wyniku i odpowiedniej jakości materiału oraz uzyskania świadomej zgody pacjenta lub opiekuna. W odniesieniu do kryteriów wykluczenia ten sam ekspert rekomenduje doprecyzowanie, że panel nie powinien być stosowany w sytuacji, gdy fenotyp jednoznacznie sugeruje chorobę pojedynczego genu możliwą do potwierdzenia prostszą diagnostyką pierwszego rzutu oraz w przypadkach braku zgody, nieodpowiedniego materiału lub niewystarczających danych klinicznych do interpretacji. Inny ekspert dodatkowo wskazuje, że badanie powinno być zlecane przez lekarza specjalistę odpowiedniej dziedziny lub genetyka klinicznego w poradni genetycznej.

Czynniki determinujące wybór małego lub średniego panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi (w tym kryteria różnicujące)

- Według ekspertów **małe panele NGS są zalecane w sytuacjach, gdy** obraz kliniczny pacjenta jest wąski, dobrze zdefiniowany i obejmuje jeden narząd lub układ, co pozwala na zawężenie liczby genów odpowiedzialnych za daną jednostkę chorobową. Sprawdzają się szczególnie jako badania pierwszego rzutu w chorobach o niskiej heterogenności genetycznej, w których analiza obejmuje od jednego do maksymalnie dziesięciu genów. Charakteryzują się bardzo dobrym pokryciem genów, wysoką jakością danych i mniejszą liczbą wariantów VUS i łatwiejszą interpretacją wyników. Są również bardziej ekonomiczne i efektywne pod względem diagnostycznym. Wskazaniami do zastosowania małych paneli są choroby o dobrze scharakteryzowanym fenotypie, takie jak mnogie kostniakochrzęstniaki, choroba Fahra, wrodzona łamliwość kości, hipertermia złośliwa czy choroba Stargardta, a także sytuacje, w których analizuje się duży pojedynczy gen powiązany jednoznacznie z chorobą, jak CFTR czy DMD.
- Zgodnie z opinią ekspertów **średnie panele NGS są wykorzystywane, gdy** fenotyp jest szeroki, nieswoisty, złożony lub obejmuje wiele układów jednocześnie, a liczba potencjalnie zaangażowanych genów jest znacznie większa (od kilkunastu do nawet kilkuset). W takich przypadkach heterogenność genetyczna jest wysoka, a ukierunkowane metody diagnostyczne często nie przynoszą jednoznacznych rezultatów. Średnie panele pozwalają na zwiększenie szansy diagnostycznej, nawet kosztem większej liczby VUS, co jest akceptowane z uwagi na złożoność kliniczną przypadków. Stosuje się je m.in. w diagnostyce chorób metabolicznych, zaburzeń nerwowomięśniowych, kardiomiopatii i kanałopatii, retinopatii, dysplazji kostnych czy chorób tkanki łącznej. Są także odpowiednie w przypadku objawów typowych dla chorób rzadkich o heterogennej etiologii, takich jak niepełnosprawność intelektualna, autyzm, małogłowie, niedosłuch czy wrodzone niedobory odporności. Niektórzy eksperci podkreślają, że wszystkie panele zawierające ponad 10 genów można traktować jako panele średnie, natomiast tzw. bardzo duże panele (powyżej 200–250 genów) tracą uzasadnienie kliniczne i ekonomiczne i powinny być zastępowane badaniem WES, zwłaszcza w padaczkach, chorobach mitochondrialnych czy wadach OUN.

Uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń

- Najwięcej uwag ekspertów dotyczy czasu realizacji badań. Większość ekspertów (3 z 4) ocenia, że limit 60 dni roboczych na wykonanie badania jest nierealny ze względu na braki kadrowe i duże obciążenie pracą w laboratoriach publicznych. Wskazują oni, że w praktyce czas realizacji paneli NGS wynosi od 3 do nawet 9

miesięcy, a tryb *cito* wymaga odrębnego finansowania, ponieważ wymusza wykonanie badania poza standardową kolejką. Eksperci podkreślają również konieczność obowiązkowych porad genetycznych przed i po badaniu.

- W kwestii zlecania badań jeden z ekspertów zaproponował, aby w zależności od wskazań klinicznych panele NGS mogli zlecać także specjaliści innych dziedzin, np. kardiolodzy, endokrynolodzy czy diabetolodzy. Natomiast inny ekspert przestrzega przed takim rozszerzeniem, wskazując na ryzyko niewłaściwego doboru metod diagnostycznych i podkreślając konieczność interpretacji wyników wyłącznie przez genetyków klinicznych oraz zwraca uwagę, że może prowadzić to do nieuzasadnionego wykorzystywania tych badań tam, gdzie bardziej adekwatne byłyby inne techniki diagnostyczne.

Potencjalny koszt jednostkowy wnioskowanych świadczeń

- Koszt jednostkowy badania **małego panelu genowego NGS** według danych podanych przez ekspertów, kształtuje się w granicach **ok. 2 000–2 500 zł (**2 ekspertów wskazało koszt 2 100 zł, 1 ekspert – 2 500 zł oraz 1 ekspert – zakres od 2 000 do 2 500 zł). Głównymi kategoriami kosztów są: odczynniki i materiały („mokra" część analizy), praca diagnosty i analiza bioinformatyczna oraz narzuty związane z serwisowaniem i amortyzacją sprzętu. Eksperci wskazali też koszty dodatkowe, tj. konieczność potwierdzania wyników metodą Sangera. Podkreślono, że ceny oferowane przez niektóre laboratoria prywatne są zaniżone z powodu *outsourcingu* sekwencjonowania za granicę, co wiąże się z ryzykiem w zakresie ochrony danych genetycznych.
- W przypadku **średniego panelu celowanego NGS** według danych przekazanych przez ekspertów, koszt jednostkowy badania mieści się w przedziale **3 000–4 000 zł** (2 ekspertów wskazało koszt 3 000 zł, 1 ekspert – 4 000 zł oraz 1 ekspert – zakres od 3 200 do 3 600 zł z możliwym wzrostem kosztu do 4 000 zł w przypadku niektórych bardziej rozbudowanych paneli). Struktura kosztów jest podobna jak w małych panelach, przy koszcie wyższym ze względu na większą liczbę genów, szerszy zakres interpretacji i większe zapotrzebowanie na reagenty oraz pracę analityczną. Eksperci zwracają również uwagę, że panele wykonywane w polskich instytucjach publicznych są droższe, ale zapewniają większą kontrolę nad danymi pacjentów niż w przypadku usług realizowanych poza granicami kraju.

Potencjał wykonawczy polskiego systemu opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS – małe i średnie panele celowane w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej (liczba i rozmieszczenie ośrodków, szacunkowa liczba możliwych do wykonania badań NGS)

- Według ekspertów system opieki zdrowotnej w Polsce **ma znaczący, choć nierównomiernie wykorzystany, potencjał do wykonywania małych i średnich paneli NGS**. Według ekspertów realnie działa **ok. 20–40 ośrodków diagnostycznych**, głównie w miastach wojewódzkich, co przekłada się na roczną przepustowość **około 50–100 tys. badań.** Największy część tego potencjału stanowią małe panele (60-75%), średnie panele (ok. 25–40%), a ograniczenia dotyczą głównie dostępności specjalistów i zasobów bioinformatycznych, a nie przepustowość sekwenatorów.
- Eksperci twierdzą, że wiele sekwenatorów w Polsce znajduje się w instytucjach naukowych, które nie mogą wykorzystywać ich klinicznie, co prowadzi do niewykorzystania w pełni istniejącej infrastruktury. Eksperci zwracają także uwagę na **brak centralnych danych o liczbie urządzeń, ich rozmieszczeniu i stopniu obciążenia.** Ośrodki NGS funkcjonują w większości miast akademickich, takich jak Warszawa, Kraków, Łódź, Poznań czy Wrocław, natomiast część laboratoriów komercyjnych, nie dysponując własnym sprzętem, zleca sekwencjonowanie za granicę, co wiąże się z ryzykiem dotyczącym jakości i ochrony danych genetycznych pacjentów.
- Wskazano także, że potencjał wykonawczy dla małych i średnich paneli jest identyczny.

Dodatkowe uwagi wskazane przez ekspertów

- Jeden z ekspertów podkreślił, że w większości krajów europejskich stosuje się panele genowe większe niż te obecnie proponowane w Polsce. Zaznacza, że **definicje małych i średnich paneli wymagają aktualizacji**, z uwagi na to, że wiele chorób wcześniej uznawanych za monogenowe obejmuje w rzeczywistości dziesiątki genów. W jego ocenie duże panele (nawet powyżej 300 genów) mogą być efektywne i opłacalne, zwłaszcza w chorobach o dużej heterogenności genetycznej. Zwraca uwagę na potrzebę regularnych aktualizacji paneli oraz na znaczenie

zespołów interdyscyplinarnych przy interpretacji wyników. W przypadkach niejednoznacznych diagnostycznie rekomenduje stosowanie WES.

- Inny ekspert **proponuje utrzymanie bardzo małych paneli (do 10 genów) oraz określenie wszystkich pozostałych jako panel NGS z limitem 200–250 genów.** Zdaniem tego eksperta **powyżej tej liczby bardziej opłacalne staje się WES.** Zwraca również uwagę, że w Europie Zachodniej pojawia się już jako standard *long-read* WGS, podczas gdy w Polsce według eksperta „zastanawiamy się zaledwie nad wprowadzaniem paneli NGS i jesteśmy przed erą WES" – stąd wniosek, że Polska pozostaje w tyle za krajami Europy Zachodniej w rozwoju diagnostyki genomowej.
- Eksperci zwracają uwagę, że WES i WGS nie są dostępne w ramach świadczeń publicznych, a sekwencjonowanie całogenomowe funkcjonuje jedynie komercyjnie lub naukowo, często zlecane jest poza granice kraju. Wskazują, że pełne wdrożenie WGS wymaga ogromnych inwestycji, dlatego kluczowe jest stopniowe budowanie systemu diagnostycznego.

7.3. Podsumowanie

- Według ekspertów finansowanie małych i średnich paneli celowanych NGS jest uzasadnione ze względu na ich wysoką wartość diagnostyczną i kliniczną. Umożliwiają one jednoczasową analizę wielu genów, znacząco skracają czas diagnostyki chorób rzadkich oraz zwiększają odsetek trafnych rozpoznań, co przekłada się na szybsze wdrożenie terapii celowanych. Panele te wykazują również przewagę ekonomiczną – zastępują liczne testy pojedynczych genów, ograniczają potrzebę hospitalizacji oraz generują mniej wyników niejednoznacznych niż WES/WGS, co jest zgodne z rekomendacjami towarzystw takich jak ACMG czy ESHG. Ich refundacja zmniejszyłaby nierówności w dostępie do zaawansowanej diagnostyki genetycznej i wpisywałaby się w rozwiązania stosowane w wielu europejskich systemach ochrony zdrowia.
- Aktualnie w Polsce stosuje się etapową diagnostykę genetyczną opartą głównie na takich metodach jak sekwencjonowanie metodą Sangera, MLPA, PCR i metody cytogenetyczne, a zastosowanie paneli NGS jest ograniczone z powodu braku refundacji. Najskuteczniejsze postępowanie diagnostyczne według ekspertów obejmuje panele genowe NGS, które znacząco skracają czas postawienia diagnozy i pozwalają analizować wiele genów jednocześnie. Po objęciu ich refundacją zastąpią one w dużej mierze tradycyjne metody jedno-genowe, eliminując kosztowne i mało efektywne podejście etapowe.
- Eksperci wskazują, że choroby rzadkie dotyczą ok. 5–8% (ok. 2–3 mln) populacji Polski. Brak pełnych danych epidemiologicznych prowadzi do niedoszacowania rzeczywistej zapadalności. Zgodnie z opinią ekspertów opóźniona diagnostyka wiąże się z wysokim ryzykiem ciężkich powikłań, przedwczesnych zgonów oraz dużym obciążeniem dla opieki zdrowotnej i rodzin pacjentów.
- Szacunki ekspertów dotyczące rocznej liczby pacjentów kwalifikujących się do paneli NGS są bardzo zróżnicowane. W przypadku 3 ekspertów mieszczą się w przedziale od ok. 10 tys. (4-5 tys. dla małych i 5-6 tys. dla dużych wg jednego z ekspertów) do 20 tys. Jeden z ekspertów wskazał liczbę 160-360 tys. przy uwzględnieniu szerokich założeń epidemiologicznych.
- Według ekspertów małe i średnie panele NGS wykazują liczne zalety: wysoką czułość detekcji SNV i niewielkich insercji / delecji, możliwość jednoczesnej analizy wielu genów, skrócenie czasu diagnostyki oraz ograniczenie liczby badań etapowych, co zwiększa efektywność procesu diagnostycznego. Do ich kluczowych wad należą: brak możliwości identyfikacji zmian spoza panelu, ograniczenia technologii *short-read* (m.in. brak wykrywania ekspansji powtórzeń, zmian epigenetycznych, dużych rearanżacji strukturalnych), generowanie wariantów VUS, konieczność stosowania metod uzupełniających oraz „zbierania" pacjentów, u których zasadne jest wykonanie danego panelu NGS.
- Według ekspertów, szczególne grupy pacjentów odnoszące największą korzyść ze stosowania małych paneli celowanych NGS to osoby z dobrze zdefiniowanym fenotypem i chorobami o niewielkiej heterogenności genetycznej. W przypadku zastosowania średnich paneli to osoby z bardziej złożonymi, zmiennymi lub niejednoznacznymi fenotypami oraz wysoką heterogennością genetyczną. Oba typy paneli NGS są szczególnie przydatne u noworodków, niemowląt oraz pacjentów z wielochorobowością lub niepełnosprawnością.
- Według ekspertów choroby rzadkie spowodowane mutacjami germinalnymi prowadzą do ciężkich następstw, w tym przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji i pracy, przewlekłego cierpienia oraz

znaczącego obniżenia jakości życia. Małe i średnie panele NGS są świadczeniami ratującymi życie, zapobiegającymi przedwczesnym zgonom oraz znacząco poprawiającymi jakość życia, nawet jeśli nie zawsze wpływają na jego długość.

- Eksperci oceniają, że kryteria kwalifikacji w KŚOZ są generalnie właściwe, lecz wymagają doprecyzowania w zakresie grup priorytetowych i wymogów dotyczących danych klinicznych niezbędnych w interpretacji wyników badań. Wskazują także na konieczność zachowania wysokich standardów jakości laboratoryjnej, wdrożenia obowiązkowych porad genetycznych oraz dostosowania realnego czasu realizacji badań, który obecnie w praktyce przekracza założony limit.
- Według ekspertów koszt jednostkowy małych paneli NGS wynosi przeciętnie 2–2,5 tys. zł, a średnich paneli NGS 3–4 tys. zł. Wyższe koszty tych badań w sektorze publicznym wynikają z wykonywania całego procesu w kraju (a nie za granicą jak w przypadku prywatnych laboratoriów), gwarantują przy tym pełną kontrolę nad bezpieczeństwem danych genetycznych pacjentów i jakością procesu.
- Eksperci szacują, że system ochrony zdrowia w Polsce dysponuje potencjałem do wykonania 50–100 tys. badań rocznie (głównie w miastach wojewódzkich), a główne ograniczenia dotyczą dostępności kadry i zasobów bioinformatycznych.
- Eksperci podkreślają również potrzebę aktualizacji definicji paneli genowych NGS, ich regularnego rozszerzania o nowe geny oraz rozbudowy infrastruktury diagnostycznej umożliwiającej stopniowe przechodzenie do bardziej zaawansowanych technologii genomowych – na wzór krajów Europy Zachodniej, gdzie WES/WGS oraz technologie sekwencjonowania trzeciej generacji (tzw. *long-read* NGS) stają się powoli standardem postępowania.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

8.1. Metodyka

W celu identyfikacji informacji dotyczących statusu refundacyjnego świadczeń ujętych w niniejszym opracowaniu w innych krajach, w dniach 05-12.01.2026 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano słowa kluczowe (w języku angielskim i ich odpowiednikach krajowych): *next generation sequencing, next-generation sequencing, NGS, high throughput nucleotide sequencing, high-throughput DNA sequencing, high-throughput RNA sequencing, massively parallel sequencing, targeted sequencing panels, genome sequencing, sequencing, small panels NGS, medium panels NGS, small targeted NGS panels, medium targeted NGS panels, rare diseases, orphan disease, rare disorders, ultra-rare diseases, germline mutations, funding, financing, reimbursement, policy*.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne w przeglądarce google.pl oraz bazie tripdatabase.com.

8.2. Opis

W ramach analizy wytycznych refundacyjnych zidentyfikowano 53 źródła dotyczące finansowania diagnostyki chorób rzadkich przy użyciu NGS ze środków publicznych w 17 państwach. Obejmują one: Stany Zjednoczone, Wielką Brytanię, Australię, Kanadę, Francję, Niemcy, Austrię, Belgię, Szwajcarię, Danię, Norwegię, Szwecję, Słowację, Hiszpanię, Królestwo Niderlandów, Węgry i Czechy.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące finansowania diagnostyki chorób rzadkich przy pomocy paneli celowanych NGS w poszczególnych państwach. Szczegółowe zestawienie zamieszczono w załączniku 6.

Stany Zjednoczone

W USA refundacja paneli genowych NGS zależy od typu ubezpieczyciela (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS) oraz ubezpieczyciele komercyjni). Jednakże obowiązują wspólne zasady: test musi być klinicznie uzasadniony, wykonywany jako badanie diagnostyczne (nie przesiewowe), w laboratorium CLIA, a wynik musi wpływać na decyzje terapeutyczne.

Medicare (CMS) refunduje przede wszystkim panele NGS małe i średnie (zwykle 5–50 genów, w wybranych wskazaniach ≥51 genów) stosowane w nowotworach somatycznych i dziedzicznych, w tym także w rzadkich nowotworach narządowych oraz hematologicznych. Testy NGS zmian germinalnych u danego pacjenta są finansowane raz w życiu pod warunkiem rozpoznania onkologicznego i istniejącej zasadności wykonania diagnostyki dziedzicznej[147],[148],[149].

Ubezpieczyciele komercyjni (Aetna, Cigna, Blue Shield of California, United Healthcare) refundują wyłącznie panele NGS ukierunkowane, adekwatne do obrazu klinicznego. Najczęściej finansowane są panele stosowane w diagnostyce chorób rzadkich i ultrarzadkich (zwłaszcza neurologicznych, metabolicznych i jednogenowych), diagnostyce nosicielstwa oraz dziedzicznych nowotworów. Refundacja jest możliwa, gdy: pacjent ma objawy lub wysokie ryzyko wystąpienia choroby, standardowa diagnostyka była niewystarczająca, panel obejmuje geny rzeczywiście związane z podejrzewaną chorobą. Zbyt szerokie panele lub panele obejmujące klinicznie niepowiązane ze sobą jednostki chorobowe są uznawane za

[147] *CMS. (2025). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Solid Organ Neoplasms. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56867&ver=42&=, dostęp z 12.01.2026 r.*

[148] *CMS. (2025a). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Hematolymphoid Diseases. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56793&ver=34&keyword=Minimal+Residual+Disease&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1, dostęp z 12.01.2026 r.*

[149] *CMS. (2020). Next Generation Sequencing (NGS). 90.2. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372&NCDver=2, dostęp z 12.01.2026 r.*

nieuzasadnione. W wielu przypadkach wymagane jest skierowanie od specjalisty (genetyk, neurolog, pediatra)[150],[151],[152],[153],[154].

Wielka Brytania

W Wielkiej Brytanii refundacja paneli genowych NGS jest regulowana centralnie przez NHS England poprzez National Genomic Test Directory, który określa zakres badań finansowanych w poszczególnych wskazaniach. Refundowane są wyłącznie testy ujęte w katalogu i wykonywane przez wyspecjalizowane jednostki (Genomic Laboratory Hubs). Każdy test genomiczny zleca się wyłącznie w sytuacji, gdy jego wynik może realnie wpłynąć na postępowanie kliniczne wobec pacjenta lub rodziny, obejmujące diagnostykę, leczenie, nadzór oraz decyzje reprodukcyjne (NHS 2025, 2025a).

W diagnostyce chorób dziedzicznych i rzadkich NHS refunduje różne typy paneli genowych w zależności od wskazania klinicznego. Małe panele genowe są finansowane w ok. 88 wskazaniach w 14 obszarach klinicznych, m.in. w kardiologii, endokrynologii, neurologii, hematologii, okulistyce i onkologii dziedzicznej. Ponadto średnie panele lub WES stosuje się w ok. 47 wskazaniach obejmujących te same obszary co panele małe, a dodatkowo w immunologii i w diagnostyce guzów litych u dzieci[155],[156].

Kanada

Canada Health Act gwarantuje dostęp do diagnostyki, jednakże o finansowaniu poszczególnych badań decydują prowincje. Powoduje to duże różnice w dostępie do NGS, szczególnie w chorobach rzadkich, zmianach germinalnych i rzadkich nowotworach.

Wspólne dla kraju kryteria obejmują: konieczność klinicznego uzasadnienia badania, wskazania związane z chorobami rzadkimi i zmianami germinalnymi oraz wpływ wyniku na decyzje terapeutyczne, diagnostyczne lub reprodukcyjne. Testy przesiewowe bez wpływu na decyzje klinicznie zwykle nie są finansowane.

Przed 2021 r. w wielu prowincjach dostęp do testów był ograniczony z powodu braku jasnych zasad refundacji i niewystarczającej liczby laboratoriów. Jednocześnie rosła rola NGS w diagnostyce padaczki, chorób metabolicznych i zaburzeń neurorozwojowych, czego przykładem jest program Ontario Epilepsy Genetics Testing Program finansujący panele NGS w rzadkich padaczkach[157].

Alberta wprowadziła szczegółowe zasady refundacji paneli dla badań nosicielstwa chorób autosomalnych recesywnych – finansowanie jest możliwe tylko przy określonym ryzyku reprodukcyjnym lub udokumentowanej historii rodzinnej. U pacjentów objawowych priorytetem są testy ukierunkowane; panele NGS stosuje się m.in., gdy nie można zbadać chorego krewnego[158],[159].

[150] *Aetna. (2026). Genetic Testing. Number: 0140. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0140.html, dostęp z 13.01.2026 r.*

[151] *Cigna. (2025). Medical Coverage Policy. Genetic Testing for Hereditary and Multifactorial Conditions. Pozyskano z: https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0052_coveragepositioncriteria_genetic_testing.pdf, dostęp z 13.01.2026 r.*

[152] *EviCore. (2025). Cigna: Lab management guidelines (Version 1.1.2025). Evernorth. Pozyskano z: https://www.evicore.com/sites/default/files/clinical-guidelines/2025-02/Cigna_LabMgmt_V1.1.2025_Eff02.10.2025_pub02.07.2025.pdf, dostęp z 13.01.2026 r.*

[153] *Blue Shield of California (BSC). (2025). General Approach to Evaluating the Utility of Genetic Panels. Pozyskano z: https://www.blueshieldca.com/content/dam/bsca/en/provider/docs/medical-policies/General-Approach-Evaluating-Utility-Genetic-Panels.pdf, dostęp z: 29.01.2026 r.*

[154] *United Healthcare. (2026). Genetic Testing for Neurological Disorders. Pozyskano z: https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/genetic-testing-neuromuscular-disorders.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.*

[155] *NHS. (2025). National Genomic Test Directory. Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Version 8.1 July 2025 (Official). Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-V8.1.pdf, dostęp z 14.01.2026 r.*

[156] *NHS. (2025a). National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Explanatory note for 2025/26 National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inheriteddisease-nationa-genomics-test-directory-V8.1.xlsx, dostęp z 14.01.2026 r.*

[157] *ECHO Project. (2026). The Ontario Epilepsy Genetic Testing Program [OEGTP]. Pozyskano z: https://oen.echoontario.ca/genetic-testing-program/, dostęp z 19.01.2026 r.*

[158] *Alberta Precision Laboratories. (2025). Genetics & Genomics Carrier Testing Funding Guideline. GGPCR-00.016 Rev. 3.01. 11 Jun 2025. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/if-lab-hc-gls-genetics-and-genomics-carrier-testing-funding-guideline.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.*

[159] *Alberta Precision Laboratories. (2025). Next Generation Sequencing (NGS) Panels: Information for Ordering Providers. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-gls-ngs-panels-infomation-for%20ordering-providers.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.*

W Quebecu powszechnie stosuje się wirtualne panele o różnej wielkości (od kilku do kilkuset genów) oparte na WES. Wskazania obejmują wiele chorób dziedzicznych, w tym rzadkie nowotwory i choroby hematologiczne. Rozwijane są także panele dla chorób mitochondrialnych, immunologicznych, neuromięśniowych i kardiogenetycznych[160,161,162,163,164,165,166,167].

W Kolumbii Brytyjskiej działa program finansowania testów niedostępnych w prowincji obejmujący również panele NGS – refundacja jest możliwa tylko przy uzasadnionej potrzebie medycznej, potencjalnym wpływie wyniku na postępowanie i braku lokalnej dostępności. Testy predykcyjne bez wpływu na postępowanie kliniczne nie są finansowane[168].

Ontario rozwija również program badań przesiewowych noworodków, w którym panele NGS są stosowane do diagnostyki chorób metabolicznych, mitochondrialnych i innych rzadkich schorzeń wykrywanych po dodatnim tradycyjnym badaniu przesiewowym. Panele te mogą obejmować od kilku do ponad 250 genów i są dostępne także dla pacjentów starszych, jeśli istnieje wskazanie kliniczne[169,170,171,172].

W wielu prowincjach trwa proces stopniowego przechodzenia od paneli NGS do szerszego stosowania WES/WGS, zwłaszcza w diagnostyce chorób rzadkich i potencjalnie również nowotworów dziedzicznych.

Francja

We Francji refundacja paneli genowych NGS jest scentralizowana i opiera się na decyzjach Haute Autorité de Santé (HAS). HAS prowadzi formalne oceny kliniczne i ustala, które panele są rekomendowane do finansowana przez system ubezpieczeń zdrowotnych. NGS jest stosowane w diagnostyce chorób rzadkich o podłożu germinalnym (w tym nowotworów np. rzadkich podtypów nowotworu podścieliska przewodu pokarmowego), pod warunkiem spełnienia precyzyjnych kryteriów klinicznych i organizacyjnych[173].

---

[160] *Gouvernement du Québec. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, 2025–2026 (Édition 2025–2026). Ministère de la Santé et des Services sociaux. Pozyskano z : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-01W.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.*

[161] *Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2025-2026 : Les annexes (Édition 2025-2026). Bibliothèque et Archives nationales du Québec. Pozyskano z: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-02W_Annexes.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.*

[162] *INESSS. (2024b). Principes et critères permettant de baliser le recours au séquençage pangénomique par rapport au séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes pour la recherche de variants germinaux. Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Approche_SNG_genetique_germinale_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[163] *INESSS. (2023a). Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG). Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Choix_genes_SNG_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[164] *INESSS. (2024). Next-generation sequencing (NGS) panels for intellectual disability or global developmental delays. Québec, INESSS. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_maladies_mitochondriales_SNG_Summary.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[165] *INESSS. (2024a). Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle generation. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_EII_EC_VF.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[166] *INESSS. (2023). Gene panel for the identification of myeloid mutations by NGS. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English Summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_mutations_myeloides_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.*

[167] *INESSS. (2022). Hereditary Cardiovascular diseases NGS Panel. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_Cardiogenetique_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.*

[168] *Provincial Health Services Authority, & British Columbia Ministry of Health (PHSA BC). (2021). Out of Province/Out of Country Laboratory and Genetic Testing (Version 1.0). Pharmaceutical, Laboratory & Blood Services Division, Therapeutic Assessment and Access Branch. Pozyskano z: https://www.phsa.ca/plms/Documents/Policy-guidelines-OOP-OOC-Lab-Genetic-Testing.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[169] *Newborn Screening Ontario. (2025). Molecular Diagnostics. Requisition and gene lists. Turnaround times. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[170] *Newborn Screening Ontario. (2025a). Gene and Variant List for Panels Offered at NSO. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/media/05nni5sk/gene_lists_v13_dec-2025_cftr-variants-with-updated-nomenclature.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[171] *Newborn Screening Ontario. (2026). Molecular Diagnostics FAQ. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/molecular-diagnostics-faq/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[172] *Newborn Screening Ontario. (2026a). Diagnostic Testing. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[173] *HAS. (2024). Next generation sequencing gene panel for gastrointestinal stromal tumour care (INAHTA Brief Issue 2024). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/next_generation_sequencing_gene_panel_for_gastrointestinal_stromal_tumour_care.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

HAS rekomenduje finansowanie ukierunkowanych paneli NGS u pacjentów z podejrzeniem dziedzicznych chorób rzadkich, np. kardiomiopatii lub zaburzeń metabolicznych takich jak najczęstsze aminoacydopatie. Panele te umożliwiają jednoczesną analizę wielu genów, co ma szczególne znaczenie w diagnostyce chorób o złożonym, nakładającym się fenotypie lub heterogenicznym podłożu germinalnym. Wynik testu musi dawać wartość kliniczną, tzn. wpływać na diagnostykę, nadzór, terapię lub badania rodzinne[174,175].

Warunkiem refundacji jest wykonywanie badań w autoryzowanych, wyspecjalizowanych laboratoriach powiązanych z krajowymi sieciami chorób rzadkich. HAS podkreśla potrzebę multidyscyplinarnego modelu opieki, centralizacji analiz rodzinnych, pełnej informacji dla pacjentów i raportowania wyników w rozsądnym czasie, tak aby umożliwić właściwe postępowanie kliniczne.

HAS opracowało także szczegółowe kryteria oceny paneli genów objętych refundacją. Geny włączane do panelu muszą mieć udowodnione powiązanie z chorobą, jasno zdefiniowaną rolę w ścieżce opieki oraz realną możliwość wpływu na decyzje terapeutyczne. Analogiczne kryteria dotyczą całych paneli: muszą być rekomendowane w rutynowej opiece, mieć jasno określony cel (diagnostyczny, prognostyczny lub terapeutyczny) i udokumentowaną skuteczność[176].

Niemcy

W Niemczech refundacja paneli genowych NGS odbywa się głównie w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (GKV) poprzez katalog EB oraz w systemie szpitalnym poprzez kody OPS. NGS jest stosowane w diagnostyce uwarunkowanych germinalnie chorób rzadkich (w tym rzadkich nowotworów).

Badania NGS są wykonywane w wyspecjalizowanych laboratoriach genetycznych spełniających krajowe i europejskie wymogi jakości. Panele NGS oraz analizy eksomowe są standardowo stosowane w diagnostyce złożonych i rzadkich fenotypów germinalnych (m.in. chorób metabolicznych, kardio-genetycznych, encefalopatii czy chorób neuromięśniowych).

Najważniejszą pozycją rozliczeniową w ambulatoryjnym EB jest GOP 11513, obejmująca pełną analizę sekwencji w poszukiwaniu konstytucyjnych mutacji postnatalnych. Może być rozliczana wyłącznie przez specjalistów genetyki klinicznej lub lekarzy z dodatkową kwalifikacją. Rozliczenia są restrykcyjne: panele NGS można stosować przede wszystkim w diagnostyce chorób rzadkich (częstość ≤5:10 000), a przy znanej mutacji rodzinnej finansowane jest tylko ukierunkowane badanie (kod 11518), nie pełny panel. W diagnostyce prywatnej konieczne są wnioski o zgodę na pokrycie kosztów, zazwyczaj akceptowane jedynie dla badań o bezpośrednim wpływie na decyzje terapeutyczne.

W szpitalach NGS można stosować tylko w zakresach określonych kodami OPS, co potencjalnie może wpływać na ograniczenie dostępności tych badań[177,178].

W lipcu 2024 r. w Niemczech uruchomiono pilotażowy program *Genomsequenzierung*, będący częścią Narodowej Strategii Medycyny Genomowej. Jego celem jest identyfikacja zmian genetycznych u pacjentów z chorobami rzadkimi i nowotworami w celu wczesnej diagnostyki i personalizowanego doboru terapii. Przez pięć lat sekwencjonowanie genomowe będzie dostępne w klinikach uniwersyteckich i finansowane przez kasy chorych, z perspektywą włączenia do koszyka świadczeń gwarantowanych[179].

---

[174] *HAS. (2025). Next-generation sequencing of targeted gene panels in the diagnosis of hereditary cardiomyopathies (INAHTA Brief Issue 2025). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/next-generation_sequencing_of_targeted_gene_panels_in_the_diagnosis_of_hereditary_cardiomyopathies_-_inahta_brief.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[175] *HAS. (2025a). Séquençage haut débit ciblant un panel de gènes dans la prise en charge médicale des aminoacidopathies les plus fréquentes - rapport d'évaluation. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639045/fr/sequencage-haut-debit-ciblant-un-panel-de-genes-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-aminoacidopathies-les-plus-frequentes-rapport-d-evaluation, dostęp z 21.01.2026 r.*

[176] *HAS. (2025b). Principes d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé (panels de gènes) en génétique constitutionnelle postnatale. Maladies rares et oncogénétique. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/principes_evaluation_rihn_constit_mr_vd.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[177] *BVDH-Verbandsmitteilungen. (2023). Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung. medizinische genetik, 35(1), 83–87. https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2011.*

[178] *Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). (2026). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EB): Stand 1. Quartal 2026. Pozyskano z: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.*

[179] *Jeindl, R., & Mayer-Ferbas, J. (2024). Massiv-parallele Sequenzierung – Technologien zur Hochdurchsatz-Analyse genetisch-genomischer Datensätze (AIHTA HTA-Informationsdienst Nr. 015). HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Pozyskano z: https://eprints.aihta.at/1536/1/HTA-Informationsdienst_Rapid%20Review_015.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

Belgia

W Belgii refundacja paneli genowych NGS jest centralnie regulowana przez RIZIV/INAMI (nl. *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering* / fr. *Institut national d'assurance maladie-invalidité*) – federalny organ publiczny odpowiedzialny za zarządzanie obowiązkowym ubezpieczeniem zdrowotnym i ubezpieczeniem od niezdolności do pracy. Ubezpieczenie zdrowotne pokrywa koszty wyłącznie tych badań, które znajdują się na liście refundacyjnej i są wykonywane w akredytowanych laboratoriach.

Lista obejmuje szeroki zestaw paneli NGS stosowanych w diagnostyce chorób rzadkich, zmian germinalnych oraz predyspozycji do nowotworów. Refundowane są panele m.in. w neurologii (padaczki, niepełnosprawność intelektualna, choroby nerwowo-mięśniowe), kardiogenetyce (kardiomiopatie, aortopatie), chorobach metabolicznych (mitochondrialne, spichrzeniowe), immunologii (pierwotne niedobory odporności), nefrologii, okulistyce, dermatologii, endokrynologii oraz onkogenetyce (np. zespoły mielodysplastyczne i białaczki z predyspozycją germinalną)[180,181].

Królestwo Niderlandów

Panele genowe NGS są refundowane w ramach systemu NZA jako element produktów diagnostyczno-terapeutycznych. Od 1 stycznia 2026 r. obowiązuje taryfa: kod 191145 badanie molekularne defektów genowych w określonym zestawie genów (panel genowy NGS). Kod obejmuje panele NGS stosowane w diagnostyce wielu schorzeń, w tym także chorób rzadkich i zmian germinalnych[182].

Australia

W Australii refundacja paneli genowych NGS odbywa się poprzez Medicare Benefits Schedule (MBS) – centralny wykaz świadczeń finansowanych przez rząd. Panele NGS są ujęte w kategorii 6. (patomorfologia), grupa P7 (genetyka) i mogą być wykonywane jedynie na zlecenie specjalisty lub konsultanta, zwykle raz na epizod diagnostyczny lub raz w życiu w przypadku badań germinalnych.

Australijski system refunduje ukierunkowane panele NGS stosowane w diagnostyce chorób rzadkich, zmian germinalnych i nowotworów. Przykładowe testy obejmują panele:

- hematologiczne (20–25+ genów) dla mielofibrozy, czerwienicy prawdziwej, nowotworów mieloidalnych i limfoidalnych;
- germinalne dla dziedzicznych kanałopatii i zaburzeń rytmu serca;
- nerwowo-mięśniowe, również w diagnostyce prenatalnej;
- onkologiczne w glejakach;
- dotyczące dziecięcej utraty słuchu;
- wielogenowe dla dziedzicznych chorób nerek, mitochondrialnych i metabolicznych.

System MBS określa liczbę genów i warunki kwalifikacji dla każdego kodu, np. konieczność wcześniejszego wykluczenia przyczyn niegenetycznych, czy ograniczenia wykonania raz na całe życie dla zmian germinalnych. Refundacje wynoszą zwykle 75–85% wartości świadczenia, zależnie od kontekstu klinicznego.

W diagnostyce chorób rzadkich o podłożu germinalnym refundowane są także badania WES i WGS, szczególnie w ciężkich fenotypach dziecięcych, w diagnostyce trio oraz w chorobach mitochondrialnych[183],[184].

[180] *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026). De terugbetalingsvoorwaarden van onderzoeken die door een laboratorium zijn uitgevoerd. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen-en-diensten/laboratoria, dostęp z 22.01.2026 r.*

[181] *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026a). Limitatieve lijst. Annexe 1 – Bijlage 1. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_laboratoria_terugbetaling_artikel_33.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.*

[182] *Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). (2026). Tarieventabel dbc-zorgproducten en overige zorgproducten. Pozyskano z: https://puc.overheid.nl/PUC/Handlers/DownloadDocument.ashx?identifier=PUC_807676_22&versienummer=1, dostęp z 23.01.2026 r.*

[183] *Medicare Benefits Schedule (MBS). (2025). MBS Online. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home?Open=&utm_source=health.gov.au&utm_medium=redirect&utm_campaign=digital_transformation&utm_content=mbsonline, dostęp z 23.01.2026 r.*

[184] *Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. (2025). Medicare Benefits Schedule Book (Operating from 1 November 2025). Commonwealth of Australia. Pozyskano z:*

Czechy

W Czechach refundacja paneli genowych NGS jest regulowana przez Ministerstwo Zdrowia, które określa zakres świadczeń medycznych wraz z warunkami i wysokością refundacji. Kluczowym świadczeniem obejmującym diagnostykę germinalną jest procedura o kodzie 94363, czyli celowana analiza zmian germinalnych metodą NGS. Jest ona w pełni refundowana, wykonywana ambulatoryjnie, dostępna wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach i może być zrealizowana tylko raz w życiu dla danej grupy genów. Badanie służy diagnostyce dziedzicznych chorób rzadkich, takich jak: wrodzona głuchota, niepełnosprawność intelektualna, choroby metaboliczne, dziedziczne nowotwory czy kardiomiopatie[185,186].

Szwajcaria

W Szwajcarii refundacja paneli genowych NGS jest regulowana w formie pozytywnej listy badań. System szczegółowo klasyfikuje panele na ukierunkowane (1–10 genów), panele szerokie (11–100 genów) oraz bardzo szerokie panele diagnostyczne (>100 genów), stosowane w przypadku fenotypów niejednoznacznych lub silnie heterogenicznych.

Refundacja jest możliwa tylko wtedy, gdy wynik badania może realnie zmienić postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Testy nie mogą być stosowane przesiewowo ani predykcyjnie, a w przypadku znanej mutacji rodzinnej należy wykonać w pierwszej kolejności test celowany. Badania mogą zlecać wyłącznie lekarze o określonych kwalifikacjach, a wykonywać jedynie wyspecjalizowane laboratoria genetyczne. System obejmuje także kody do wtórnej bioinformatycznej reinterpretacji danych NGS, co umożliwia aktualizację wyników w świetle nowej wiedzy[187].

Austria

W Austrii diagnostyka genetyczna, w tym panele genowe NGS, jest centralnie organizowana w sześciu Centrach Medycyny Genetycznej (ZMG), które odpowiadają za pełną diagnostykę kliniczno-genetyczną, poradnictwo i interpretację wyników, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z chorobami rzadkimi. Wszystkie medycznie uzasadnione badania genetyczne wykonywane ambulatoryjnie (w tym badania panelowe NGS) są w pełni finansowane przez ubezpieczenia społeczne, bez udziału własnego pacjenta. Zakres diagnostyki różni się między ośrodkami, jednak ZMG zapewniają zarówno analizy panelowe, jak i dyskusje interdyscyplinarne skomplikowanych przypadków oraz wsparcie teleporadami dla innych placówek. Diagnostyka genetyczna jest formalnie ujęta w katalogu świadczeń BMSGPK (kod ZX840), obejmując genetykę kliniczną, farmakogenetykę i genetykę hematologiczną[188].

Dania

W Danii diagnostyka genetyczna w chorobach rzadkich, w tym badania NGS, jest wykonywana w regionalnych oddziałach genetyki klinicznej i jest w pełni finansowana w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia, także wtedy, gdy konieczne jest wykonanie badania za granicą. Panele genowe były dotychczas standardowym narzędziem diagnostycznym, jednak wraz z rozwojem krajowej infrastruktury, dostępnością sekwencjonowania eksomu i genomu oraz tworzeniem Krajowego Centrum Genomu system stopniowo przechodzi od paneli NGS do szerszych badań (WES/WGS) wykonywanych na wczesnym etapie diagnostyki, co znacząco skraca czas do diagnozy i poprawia wykrywalność chorób rzadkich[189].

Norwegia

W Norwegii diagnostyka genetyczna, w tym panele NGS (głównie wirtualne oparte na WES/WGS), jest szeroko stosowana. Test diagnostyczny może być zlecony przez dowolnego lekarza, przy czym badania predykcyjne są ograniczone

https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/650f3eec0dfb990fca25692100069854/928fae91a23256aaca258d0d0007eede/$FILE/MBS%20Book%201%20November%202025.pdf, dostęp z 23.01.2026 r.

[185] Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Databáze zdravotních výkonů. Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/, dostęp z 26.01.2026 r.

[186] Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Registrační list – 94363. CÍLENÁ ANALÝZA LIDSKÉHO GERMINÁLNÍHO GENOMU TECHNOLOGIÍ SEKVENACE NOVÉ GENERACE (NGS). Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/94363/, dostęp z 26.01.2026 r.

[187] Bundesamt für Gesundheit (BAG). (2026). Analysenliste (Ausgabe vom 1. Januar 2026). Schweizerische Eidgenossenschaft. Pozyskano z: https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/Tt1ZCXfTmDbd/Analysenliste%20per%201.%20Januar%202026.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.

[188] Jeindl, R., & Mayer-Ferbas, J. (2024). Massiv-parallele Sequenzierung – Technologien zur Hochdurchsatz-Analyse genetisch-genomischer Datensätze (AIHTA HTA-Informationsdienst Nr. 015). HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Pozyskano z: https://eprints.aihta.at/1536/1/HTA-Informationsdienst_Rapid%20Review_015.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.

[189] Rare Disease Action (RD Action). (2017). State of the Art of Rare Disease - Activities in EU Member States and Other European Countries. Denmark Report. Pozyskano z: https://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Denmark-Report-06.10.2017.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.

do uprawnionych ośrodków (5 szpitali publicznych). W diagnostyce chorób rzadkich coraz częściej stosuje się WGS/WES. Stosowanych jest ponad 200 paneli genów, zarówno małych (3–10 genów; np. w dziedzicznej hipercholesterolemii czy niskorosłości) jak i większych (nawet do kilku tysięcy genów – stosowane w chorobach o bardziej złożonej etiologii, np. chorobach mięśniowych lub zaburzeniach rozwojowych)[190,191,192,193].

Szwecja

W Szwecji diagnostyka genetyczna rozwija się w ramach inicjatywy Genomic Medicine Sweden, której elementem jest program GMS Rare Diseases mający na celu zapewnienie wszystkim pacjentom z podejrzeniem rzadkiej choroby genetycznej dostępu do najbardziej adekwatnych badań. Standardem w diagnostyce chorób rzadkich staje się WGS, natomiast panele genowe pozostają dominującą metodą diagnostyczną w diagnostyce guzów litych i chorób hematologicznych[194,195].

Hiszpania

W Hiszpanii diagnostyka genetyczna, w tym panele genowe NGS, jest regulowana poprzez Wspólny Katalog Badań Genetycznych i Genomowych Narodowego Systemu Zdrowia (SNS), który gwarantuje równy dostęp do badań w całym kraju, niezależnie od regionu. Badania realizowane są w akredytowanych ośrodkach z obowiązkowym poradnictwem genetycznym, a narzędzie CGEN zapewnia przejrzystość informacji o dostępnych panelach i miejscach ich wykonywania. Katalog obejmuje szerokie spektrum chorób rzadkich, dziedzicznych i onkologicznych i jest regularnie aktualizowany[196,197].

W praktyce wiele wspólnot autonomicznych rozwija własne plany genetyki i posiada bogate koszyki świadczeń obejmujące liczne panele genowe NGS dla chorób dziedzicznych (zgodnie z danymi z 2019 r. NGS było finansowane w 10 wspólnotach autonomicznych. W regionach tych refundowane są m.in. panele dla rabdomiolizy, chorób mitochondrialnych, wrodzonej łamliwości kości, zespołów Alporta, Ehlersa-Danlosa, Kabuki, Sticklera, kanałopatii sercowych, polipowatości rodzinnej czy zespołu Lyncha. W Ceucie (INGESA) katalog obejmuje dodatkowo panele dla chorób metabolicznych, kardiomiopatii przerostowej, dystonii i neurodegeneracji[198].

Słowacja

Nie zidentyfikowano informacji wskazujących jednoznacznie na finansowanie badań NGS ze środków publicznych. Wykaz świadczeń gwarantowanych obejmuje badania histologiczne, cytologiczne i genetyczne, w tym kod 4994 – identyfikacja mutacji i polimorfizmów DNA metodą sekwencjonowania za jeden fragment i jedną reakcję sekwencyjną. Nie wyklucza on

[190] *Helsedirektoratet. (2025). Evaluering av bioteknologiloven 2024–2025 – delrapport 1. Første del av svar på oppdrag i TB2024-35. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluering-av-bioteknologiloven-20242025--delrapport-1.forste-del-av-svar-pa-oppdrag-i-tb2024-35/pdf-av-rapporten/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf/_/attachment/inline/3d15c34a-bb30-4958-9e76-e37e35c29868:93b054d8e9a25d0660477d76752f9d715017ae56/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[191] *Helsedirektoratet. (2020). Genetiske undersøkelser i helsetjenesten – kapittel 5 i bioteknologiloven. 3.4. Begreper. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven/om-veilederen/begreper, dostęp z 28.01.2026 r.*

[192] *Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). (2021). Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser. Pozyskano z: https://www.regjeringen.no/contentassets/1bc4b02a80c04553ba6d95170aa0a272/no/pdfs/i-1209-b-strategi-for-sjeldne-diagnoser.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[193] *Helsedirektoratet. (2022). Bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/lov-og-forskrift/bioteknologi/genetiske-undersokelser/bruk-av-genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten, dostęp z 28.01.2026 r.*

[194] *Genomic Medicine Sweden (GMS). (2025). Rapport. Inventering av NGS-baserade analyser I Sverige 2024. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/wp-content/uploads/2025/05/Rapport_NGS-analyser-2024_FINAL_2025-05-02.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

[195] *Genomic Medicine Sweden (GMS). (2026). Sällsynta diagnose. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/sallsynta-diagnoser/, dostęp z 28.01.2026 r.*

[196] *Ministerio de Sanidad. (2025). Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. Pozyskano z: https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/mas-informacion, dostęp z 29.01.2026 r.*

[197] *Ministerio de Sanidad. (2025a). Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Pozyskano z: https://www.sanidad.gob.es/areas/carteraServicios/home.htm, dostęp z 29.01.2026 r.*

[198] *Castro Campos, J. L., & Acosta García, H. (2019). Genetic diseases in Spain: Map of genetic tests available in the National Health System. Update (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Pozyskano z: https://www.aetsa.org/download/01_2018_Mapa-Genetico-SNS_2604.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.*

możliwości rozliczania badań NGS, ponieważ obejmuje sekwencjonowanie fragmentu DNA. Trwają prace nad opracowaniem nowych wytycznych i nowego wykazu świadczeń obejmujących panele NGS, WES i WGS[199,200,201].

Węgry

Na Węgrzech wykorzystanie paneli genowych NGS w diagnostyce chorób rzadkich jest uznawane za priorytet, jednak ich finansowanie pozostaje niejednoznaczne, ponieważ badania są zlecane przez dwie oddzielne komisje w ramach odrębnych budżetów, co prowadzi do sytuacji, w których testy możliwe do wykonania w kraju realizowane są za granicą. Planowane działania obejmują stworzenie nowych kodów, ujednolicenie finansowania i zwiększenie dostępności krajowych badań NGS (w tym paneli genowych)[202].

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie państw, w których panele celowane NGS są objęte refundacją w diagnostyce chorób rzadkich.

Tabela 27. Status refundacji małych i średnich/dużych paneli NGS w wybranych krajach.

Kraj	Status refundacji małych i średnich paneli NGS
Stany Zjednoczone	TAK (w ramach Medicare i innych towarzystw ubezpieczeniowych)
Wielka Brytania	TAK (dotyczy też paneli wirtualnych)
Kanada	TAK (dotyczy też paneli wirtualnych)
Francja	TAK
Niemcy	TAK, dodatkowo pilotaż w zakresie WGS m.in. w chorobach rzadkich
Belgia	TAK
Królestwo Niderlandów	TAK
Australia	TAK (może dotyczyć też paneli wirtualnych)
Czechy	TAK
Szwajcaria	TAK
Austria	TAK
Dania	TAK (w tym wirtualne), przejście na rutynowe stosowanie WES/WGS
Norwegia	TAK (w tym wirtualne), przejście na rutynowe stosowanie WES/WGS
Szwecja	TAK (w tym wirtualne), przejście na rutynowe stosowanie WES/WGS
Hiszpania	TAK (w tym panele wirtualne)
Słowacja	Badania genetyczne uwzględnione w wykazie świadczeń gwarantowanych, przy czym brak jednoznacznych informacji o finansowaniu badań NGS.
Węgry	Brak rutynowego stosowania, finansowanie ograniczone.

[Opracowanie własne AOTMiT]

8.3. Podsumowanie

- Panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich są finansowane ze środków publicznych w 15 z 17 uwzględnionych w analizie państw. Jedynie na Słowacji i Węgrzech nie zidentyfikowano jednoznacznych informacji o publicznym finansowaniu badań NGS. Charakter i zakres refundacji są przy tym znacząco zróżnicowane. Większość państw refunduje małe i średnie panele NGS, jednak: w części krajów objęte są nią tylko

[199] *Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica (DFNsP BB). (2018). Zoznam výkonov a ich bodové hodnoty. Pozyskano z: https://www.detskanemocnica.sk/sites/default/files/_old_data/Sites/1/userfiles/7/katal%C3%B3g-zv-dfnsp-bb.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

[200] *Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky (MZSR). (2020). Národný program zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami do roku 2030. Pozyskano z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/zdravotna-starostlivost/Zriedkave-choroby/Narodny-program-ZSZCH-2030.rtf, dostęp z 28.01.2026 r.*

[201] *Ministerstvo Zdravotníctva Slovenskej Republiky (MZSR). (2022). Akčný plán na roky 2023-2024 Národného programu zdravotnej starostlivosti o pacientov so zriedkavými chorobami do roku 2030. Pozyskano z: https://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/zdravotna-starostlivost/Zriedkave-choroby/Akcny-plan-ZSZCH-23-24.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

[202] *Belügyminisztérium (BM). (2024). Ritka betegségek nemzeti terve 2024-2030 (RBNT): a ritka betegségekre vonatkozó 2030-ig szóló, egészségügyi szakpolitikai keretstratégia. Pozyskano z: https://download2.eurordis.org/rdpolicy/National_Plans/Hungary/Ritka_Betegsegek_Keretstrategia_2024_2030.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.*

klasyczne panele (USA, Belgia, Australia, Holandia, Czechy, Hiszpania), w innych tylko panele wirtualne z WES/WGS (Norwegia, prowincja Quebec w Kanadzie). Oba typy paneli są objęte finansowaniem w Wielkiej Brytanii, Francji, Szwajcarii, Szwecji, Austrii, Danii.

- We wszystkich analizowanych krajach panele NGS są refundowane tylko wtedy, gdy wynik może potencjalnie zmienić postępowanie kliniczne (potwierdzenie/wykluczenie diagnozy, wpływ na ścieżkę opieki nad pacjentem decyzje terapeutyczne/prognostyczne lub reprodukcyjne). Same panele nie są finansowane jako badania przesiewowe ani informacyjnie, lecz tylko jako narzędzie do podejmowania decyzji klinicznych.
- W większości państw, w przypadku znanej mutacji w rodzinie, nie wykonuje się panelu, tylko test celowany. To podejście stanowi metodę ograniczania kosztów związanych z nieuzasadnionym wykorzystaniem szerokich paneli.
- W niektórych państwach (np. Norwegia, Szwecja, Dania, częściowo Wielka Brytania i Francja) zauważalna jest tendencja przechodzenia z zastosowania paneli klasycznych na panele wirtualne (analiza wybranych genów na podstawie przeprowadzonego wcześniej WES/WGS) oraz z użycia małych/średnich paneli do wykonywania WES/WGS z analizą paneli wirtualnych oraz do pełnego WGS jako standardu. Istnieją jednak obszary (np. onkologia i hematologia), gdzie panele klasyczne w dalszym ciągu są często stosowane.
- W części państw następuje centralizacja diagnostyki genetycznej: Wielka Brytania (Genomic Laboratory Hubs), Francja (ośrodki referencyjne i sieci tematyczne), Szwajcaria (lista BAG i przypisanie do kompetencji specjalistów), Szwecja (GMS i 7 centrów genomicznych). Umożliwia to łatwiejszą standaryzację świadczeń w zakresie badań genetycznych z zastosowaniem NGS oraz racjonalizację wykorzystania zasobów.
- Diagnostyka genetyczna realizowana jest przez laboratoria spełniające rygorystyczne wymagania. Obowiązują akredytacje (Clinical Laboratory Improvement Amendments w USA (CLIA), United Kingdom Accreditation Service (UKAS), normy jakościowe zawarte w dokumencie Gesellschaft für Medizinische Genetik w Szwajcarii (SGMG), precyzyjnie określone sytuacje zwrotów kosztów Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) w Belgii, wysokie standardy jakości i akredytacji w Niemczech), obowiązek potwierdzania uzyskanych wyników wariantów genetycznych (np. w Szwajcarii – potwierdzanie wyniku badaniem sekwencjonowania Sangera), wymóg kompetencji genetyków przy zlecaniu badań oraz standaryzacja raportowania i przechowywania danych.
- W przypadku chorób o podłożu dziedzicznym często liczba testów jest ograniczona do jednego na całe życie lub epizod choroby.

9. Przegląd analiz ekonomicznych

9.1. Metodyka

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych/raportów HTA dotyczący rozważanego problemu decyzyjnego. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu zostały opracowane zgodnie ze schematem PICOS (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy efektywności ekonomicznej

Kryteria	Zmienna	Opis
Kryteria włączenia	**Populacja docelowa**	o Pacjenci diagnozowani pod kątem obecności chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, o Pacjentki w ciąży kierowane na prenatalne badania genetyczne z podejrzeniem choroby rzadkiej o podłożu germinalnym.
	Interwencja	Panele celowane NGS
	Komparator	Nie ograniczano
	Punkty końcowe	Nie ograniczano
	Metodyka badań	o Analizy ekonomiczne (np. analiza efektywności kosztów, użyteczności kosztów, konsekwencji kosztów lub minimalizacji kosztów), o Analizy ekonomiczne opublikowane w ramach raportów HTA.
Kryteria wykluczenia		o Populacja/interwencja inne niż określona w kryteriach włączenia, o Doniesienia naukowe w języku innym niż polski i angielski, o Abstrakty konferencyjne / publikacje z brakiem dostępu do pełnego tekstu, o Badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

Wyszukiwano przeglądy systematyczne, pierwotne badania ekonomiczne oraz raporty oceny technologii medycznych. Analizy kosztów-korzyści (ang. *cost benefit analysis*, CBA), zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie są rekomendowane w polskich warunkach i w związku z tym nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w dniu 04.12.2025 r. w następujących elektronicznych bazach informacji medycznej: MEDLINE (*via* Ovid), EMBASE (*via* Ovid), the Cochrane Library, INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment (https://database.inahta.org/) oraz rejestr analiz kosztów-efektywności CEAR – Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (https://cear.tuftsmedicalcenter.org/).

Proces selekcji przeprowadzono dwuetapowo w oparciu o wyżej opisane kryteria włączenia i wykluczenia. W pierwszym etapie analizowano tytuły oraz streszczenia, na podstawie których została opracowana lista badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy ekonomicznej. W drugiej kolejności przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne wersje publikacji. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych wraz z wynikami wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w załączniku 7. Proces selekcji publikacji przedstawiono na diagramie PRISMA w załączniku 8.

9.2. Wyniki i podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 6 analiz oceniających efektywność ekonomiczną paneli celowanych NGS w diagnostyce rzadkich chorób:

- nowotworowych:
  - Lindsay 2024[203] – panel NGS (37 genów) vs standardowa ścieżka diagnostyczna;

[203] *Lindsay, D., Henden, A., Nelles, R., Elliott, T. M., & Collins, L. G. (2025). Exploratory Cost-Utility Analysis of a 37-Gene Panel Versus Usual Care to Guide Therapy for Patients with Intermediate-Risk Myeloid Malignancies. Applied health economics and health policy, 23(3), 507–517. https://doi.org/10.1007/s40258-024-00927-8.*

- Pipitprapat 2021[204] – panel NGS (17 genów) vs podejście hybrydowe (sekwencjonowanie pojedynczego genomu (SGS) + panel NGS) vs SGS;
- Gallego 2015[205] – cztery panele NGS vs standardowa ścieżka diagnostyczna (badania immunohistochemiczne, badania pojedynczych genów oraz sekwencjowanie poszczególnych genów)

- nefrologicznych:
  - Jayasinghe 2021[206] – panele NGS (3-, 55- oraz 60-genowe) + sekwencjonowanie eksomu (ES) vs niegenomiczne badania diagnostyczne;
- pediatrycznych:
  - Schofield 2017[207] – panel NGS (464 geny) + WES vs standardowa ścieżka diagnostyczna (biopsja mięśni, badania białkowe próbek z biopsji, sekwencjonowanie genów kandydujących;
- wykrywanych prenatalnie:
  - Avram 2022[208] – celowane panele NGS w różnych konfiguracjach vs ES.

W dwóch publikacjach (Jayasinghe 2021, Schofield 2017) przeprowadzono analizę efektywności kosztów, w kolejnych dwóch (Lindsay 2024, Avram 2022) analizę użyteczności kosztów, w jednej (Pipitprapat 2021) analizę minimalizacji kosztów, a w publikacji Gallego 2015 – zarówno analizę efektywności jak i użyteczności kosztów.

Opłacalność kosztową zastosowania paneli NGS w porównaniu do standardowej ścieżki diagnostycznej w diagnostyce chorób rzadkich wykazano w 5 z 6 włączonych badań (nie stwierdzono jej jedynie w badaniu Lindsay 2024). Wykorzystanie paneli NGS może przynosić korzyści ekonomiczne w postaci obniżonych kosztów diagnostyki, wzrostu jakości życia pacjentów oraz wzrostu skuteczności stawianych diagnoz. Korzyści te występują także przy zastosowaniu paneli NGS w strategiach sekwencyjnych oraz hybrydowych.

Podsumowanie wyników z włączonych analiz przedstawiono w poniższej tabeli a ich szczegółową charakterystykę zamieszczono w załączniku 9.

Tabela 29. Podsumowanie wyników analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Podsumowanie wyników i wnioski
Rzadkie choroby nowotworowe			
Lindsay 2024	CUA	Nowotwory mieloidalne	o W przeprowadzonej symulacji, przy przyjętym progu opłacalności (50 000 AUD/QALY), zastosowanie paneli NGS w celu określenia ścieżki leczenia skutkuje nieznacznym przyrostem QALY (+0,06) przy wzroście kosztów (+8 516 AUD), co wskazuję na brak opłacalności wdrożenia paneli NGS. o Badania paneli NGS stałyby się opłacalne w 56% symulacji pod warunkiem przyjęcia progu opłacalności na poziomie 140 000 AUD/QALY.
Pipitprapat 2021	CMA	Guzy chromochłonne lub przyzwojowe	o Panel NGS vs sekwencjonowanie pojedynczego genu (SGS): niższe koszty panelu NGS (-199,77 USD), diagnostyka oparta o SGS może wymagać więcej niż jednej wizyty w szpitalu, w przypadku celowanych paneli genetycznych NGS wystarczy tylko jedna.

[204] *Pipitprapat, W., Pattanaprateep, O., Iemwimangsa, N., Sensorn, I., Panthan, B., Jiaranai, P., Chantratita, W., Sorapipatcharoen, K., Poomthavorn, P., Mahachoklertwattana, P., Sura, T., Tunteeratum, A., Srichan, K., & Sriphrapradang, C. (2021). Cost-minimization analysis of sequential genetic testing versus targeted next-generation sequencing gene panels in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Annals of medicine, 53(1), 1244–1256. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1956687.*

[205] *Gallego, C. J., Shirts, B. H., Bennette, C. S., Guzauskas, G., Amendola, L. M., Horike-Pyne, M., Hisama, F. M., Pritchard, C. C., Grady, W. M., Burke, W., Jarvik, G. P., & Veenstra, D. L. (2015). Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(18), 2084–2091. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3665.*

[206] *Jayasinghe, K., Wu, Y., Stark, Z., Kerr, P. G., Mallett, A. J., Gaff, C., Martyn, M., Goranitis, I., & Quinlan, C. (2021). Cost-Effectiveness of Targeted Exome Analysis as a Diagnostic Test in Glomerular Diseases. Kidney international reports, 6(11), 2850–2861. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.08.028.*

[207] *Schofield, D., Alam, K., Douglas, L., Shrestha, R., MacArthur, D. G., Davis, M., Laing, N. G., Clarke, N. F., Burns, J., Cooper, S. T., North, K. N., Sandaradura, S. A., & O'Grady, G. L. (2017). Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. NPJ genomic medicine, 2, 4. https://doi.org/10.1038/s41525-017-0006-7.*

[208] *Avram, C. M., Caughey, A. B., Norton, M. E., & Sparks, T. N. (2022). Cost-Effectiveness of Exome Sequencing versus Targeted Gene Panels for Prenatal Diagnosis of Fetal Effusions and Non-Immune Hydrops Fetalis. American journal of obstetrics & gynecology MFM, 4(6), 100724. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100724.*

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Podsumowanie wyników i wnioski
			○ W przypadku podejścia hybrydowego (SGS w przypadkach syndromowych – warianty: MEN2A i VHL, panele NGS w pozostałych), redukcja kosztu vs SGS wynosi –238,23 USD/pacjenta. ○ Celowane panele genowe NGS są dokładniejsze, szybsze i tańsze w porównaniu z metodami opartymi na SGS.
Gallego 2015	CEA/CUA	Uwarunkowany dziedzicznie rak jelita grubego i rzadkie zespoły polipowatości (CRCP).	○ Wykorzystanie paneli NGS w diagnostyce uwarunkowanego dziedzicznie raka jelita grubego i zespołów polipowatości powoduje przyrost efektów zdrowotnych oraz wzrost kosztów. W przypadku uwzględnienia genów związanych z zespołami CRCP o wysokiej penetracji, z wykluczeniem genów LS, panele NGS jako test rozpoczynający ścieżkę diagnostyczną przy progu opłacalności wynoszącym 100 000 USD/QALY są efektywne kosztowo oraz przynoszą znaczące korzyści kliniczne. ○ Diagnostyka z wykorzystaniem panelu NGS, który obejmował geny zespołu Lyncha oraz inne geny związane z wysoko penetrującymi zespołami predyspozycji do raka jelita grubego, prowadziła średnio do zwiększenia oczekiwanej długości życia o 0,151 roku, OALY o 0,128 oraz kosztów o 4 650 USD na pacjenta, co skutkowało ICUR wynoszącym 36 500 USD za QALY w porównaniu ze standardową opieką, a także 99% prawdopodobieństwem, że panel NGS był opłacalny przy progu 100 000 USD za QALY. Dodanie panelu NGS dla genów o niskiej penetracji CRCP skutkowało inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztowej wynoszącym 77 300 USD za QALY. ○ Analiza wrażliwości wskazała, że zmiana wartości czynników mających największy wpływ na wyniki końcowe, nie powoduje przekroczenia kosztu na QALY powyżej 80 000 USD/QALY.
Rzadkie choroby nefrologiczne			
Jayasinghe 2021	CEA	Monogenowe choroby kłębuszków nerkowych	○ Zarówno w przypadku pacjentów dorosłych jak i pediatrycznych najbardziej efektywna kosztowo względem niegenomicznych badań diagnostycznych (NGI) była ścieżka wczesnego ES. W przypadku pacjentów dorosłych przyniosła ona wzrost liczby postawionych diagnoz o 29/100 pacjentów przy wzroście kosztów o 1 560 AUD, a w przypadku pacjentów pediatrycznych o 48 diagnoz/100 pacjentów przy obniżeniu kosztu o 1 220 AUD. Ścieżki z wykorzystaniem paneli genowych NGS były mniej efektywne kosztowo w odniesieniu do ścieżki z wczesnym ES. ○ W analizie wrażliwości wykazano, że w przypadku pacjentów dorosłych gotowość do zapłaty na poziomie powyżej 8 650 AUD za dodatkową diagnozę wskazuje ponad 95% prawdopodobieństwo opłacalności ES względem standardowej ścieżki diagnostycznej oraz ponad 80% dla WTP powyżej 6 950 AUD. ○ Dla pacjentów pediatrycznych przy WTP powyżej 950 AUD prawdopodobieństwo opłacalności wynosi ponad 95%.
Rzadkie choroby pediatryczne			
Schofield 2017	CEA	Pediatryczne, rzadkie choroby układu mięśniowego (NMD)	○ Panel NGS (w badaniu wykorzystano panel 464-genowy związany z chorobami nerwowo–mięśniowymi) oraz WES są bardziej opłacalnymi metodami w przypadku diagnoz pediatrycznych NMD od standardowej ścieżki diagnostycznej, przy czym panel NGS jest bardziej opłacalny kosztowo względem standardowej ścieżki diagnostycznej oraz WES. ○ Zastosowanie panelu NGS doprowadziło do redukcji zarówno kosztów pojedynczej diagnozy jak i kosztów przypadających na pacjenta (-6 683 AUD/pacjent) względem standardowej ścieżki diagnostycznej. Zwiększyło także liczbę prawidłowych diagnoz o 16 (postawiono ją u 42 na 56 pacjentów). ○ Zastosowanie WES spowodowało redukcję zarówno kosztów pojedynczej diagnozy jak i kosztów na pacjenta (-4 414 AUD/pacjent) względem standardowej ścieżki diagnostycznej. Zwiększyło także liczbę prawidłowych diagnoz o 18 (postawiono ją u 44 na 56 pacjentów).
Rzadkie choroby wykrywane prenatalnie			
Avram 2022	CUA	Wysięki płodowe i nieimmunologiczne uogólnione obrzęki płodowe (NIHF)	○ W przypadkach NIHF oraz wysięków płodowych, w których badanie kariotypu lub mikromacierzy nie przyniosło rozstrzygającej diagnozy, NGS było opłacalne kosztowo w porównaniu ze strategią bez dodatkowych badań genetycznych. ○ Wyniki przemawiają za rutynowym stosowaniem NGS (ze szczególnym uwzględnieniem ES) w celu ustalenia genetycznego podłoża niewyjaśnionego w inny sposób NIHF oraz wysięków płodowych. ○ W analizie wrażliwości wskazano, że maksymalny koszt badania ES przy progu opłacalności wynoszącym 100 000 USD/QALY wynosi 50 451 USD.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

__AUD__ – dolar australijski; __CEA__ – analiza efektywności kosztów (ang. cost-effectiveness analysis); __CMA__ – analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis); __CRCP__ – rak jelita grubego i zespoły polipowatości (ang. colorectal cancer and polyposis); __CUA__ – analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis); __ES__ – sekwencjonowanie eksomu (ang. exome sequencing); __LS__ – zespoł Lyncha (ang. Lynch syndrome); __NGS__ – sekwencjonowanie następnej/nowej generacji (ang. next Generation Sequencing); __NIHF__ – nieimmunologiczny uogólniony obrzęk płodu (ang. Non-Immune Hydrops Fetalis); __QALY__ – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years); __SGS__ – sekwencjonowanie pojedynczego genu (ang. single-gene sequencing); __USD__ – dolar amerykański; __WES__ – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole exome sequencing); __WTP__ – gotowość do zapłaty (ang. willingness to pay); __VHL__ – zespół von Hippel-Lindau

Ponadto w analizie uwzględniono publikację Palmer 2018[209], w której, w ramach analizy wrażliwości, oszacowano koszt na pacjenta oraz koszt dodatkowej diagnozy (w odniesieniu do standardowej ścieżki diagnostycznej) dla 2 paneli celowanych NGS (uwzględniających 133 i 471 genów związanych z padaczką lub encefalopatią padaczkową). W badaniu tym populację stanowili pacjenci z encefalopatią padaczkową, u których w trakcie standardowej ścieżki diagnostycznej nie zidentyfikowano wariantów genetycznych odpowiedzialnych za chorobę. Stwierdzono, że koszty dla uwzględnionych paneli NGS wyniosły:

- dla panelu 131-genowego: koszt na diagnozę 17 884 AUD, inkrementalny koszt na dodatkową diagnozę w porównaniu do standardowej ścieżki diagnostycznej −16 386 (wykazana oszczędność), koszt na pacjenta: 6 706 AUD;
- dla panelu 471-genowego: koszt na diagnozę 36 193 AUD, inkrementalny koszt na dodatkową diagnozę w porównaniu do standardowej ścieżki diagnostycznej −7 535 AUD (wykazana oszczędność), koszt na pacjenta: 10 179 AUD.

W badaniu tym stwierdzono, że zastosowanie paneli genowych NGS w porównaniu ze standardową ścieżką diagnostyczną przynosi oszczędności oraz pozwala na postawienie diagnozy u większej liczby pacjentów.

We wszystkich badaniach stwierdzono istotne ograniczenia metodyczne, do których należały:

- niska liczebność populacji uwzględnionej w badaniu (Pipitprapat 2021, Gallego 2015, Schofield 2017) oraz jednoośrodkowy charakter badania i uwzględnienie wyłącznie populacji Tajlandii (Pipitprapat 2021), co znacząco zwiększa niepewność oszacowań i ogranicza możliwość przełożenia wyników na populację Polski;
- ryzyko niedoszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby z uwagi na zastosowanie wskaźników przeżyć 5–letnich w 10–letnim horyzoncie czasowym analizy (Lindsay 2024);
- nieuwzględnienie wszystkich zidentyfikowanych genów w zakresie diagnozowanej choroby. (Pipitprapat 2021, Avram 2022);
- brak uwzględnionych wskaźników jakości życia w części badań (Schofield 2017, Jayasinghe 2021, Palmer 2018);
- brak danych dotyczących długoterminowego wpływu na decyzje terapeutyczne po badaniach genomowych (Jayasinghe 2021).

[209] Palmer, E. E., Schofield, D., Shrestha, R., Kandula, T., Macintosh, R., Lawson, J. A., Andrews, I., Sampaio, H., Johnson, A. M., Farrar, M. A., Cardamone, M., Mowat, D., Elakis, G., Lo, W., Zhu, Y., Ying, K., Morris, P., Tao, J., Dias, K. R., Buckley, M., … Sachdev, R. K. (2018). Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. Molecular genetics & genomic medicine, 6(2), 186–199. https://doi.org/10.1002/mgg3.355.

10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wnioskowane świadczenia, tj.

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi",
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi"

nie są obecnie finansowane ze środków NFZ w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Badanie NGS jest natomiast finansowane ze środków publicznych w przypadku niektórych częstych nowotworów. Należy przy tym zauważyć, że wśród nich występują również ich rzadkie podtypy, co wskazuje na częściową możliwość wykonania badań NGS w wybranych, nielicznych onkologicznych chorobach rzadkich.

W ramach AOS badania NGS są objęte finansowaniem ze środków publicznych w dziedzicznie uwarunkowanych nowotworach: piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy; w leczeniu szpitalnym – w szeregu często występujących nowotworów. Świadczenia te zostały szczegółowo przedstawione w dalszej części rozdziału.

Proponowane w KŚOZ warunki realizacji przedmiotowych świadczeń obejmują również poradę genetyczną zarówno przed jak i po wykonanym badaniu. Dlatego w niniejszym rozdziale uwzględniono zarówno porady genetyczne, jak i badania genetyczne stosowane w diagnostyce chorób rzadkich, które są oparte na sekwencjonowaniu. Z uwagi na zakres zlecenia MZ analiza aktualnego stanu finansowania nie obejmuje badań genetycznych wykorzystujących metody inne niż sekwencjonowanie.

Świadczenia zdrowotne związane z badaniami genetycznymi chorób rzadkich finansowane są w Polsce na poziomach:

- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), w tym jako świadczenia odrębnie kontraktowane (SOK);
- w leczeniu szpitalnym (LSz), w tym w katalogu świadczeń odrębnych i katalogu świadczeń do sumowania.

Ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)[210] procedury i świadczenia obejmujące porady i badania genetyczne znajdują się w załącznikach nr 1 (Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji), nr 2 (Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku badań diagnostycznych oraz warunki ich realizacji) i nr 5 (Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku innych świadczeń ambulatoryjnych oraz warunki ich realizacji).

Porady genetyczne

W ramach AOS realizowane jest świadczenie Porada specjalistyczna – genetyka. Uwzględniono je zarówno w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.) jak i zarządzeniu nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (tekst jednolity)[211]. Szczegóły świadczenia przedstawiono w poniższych tabelach.

[210] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.*

[211] *Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/, dostęp z 12.03.2026 r.*

Tabela 30. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczeń	
21	Porada specjalistyczna - genetyka	Personel	1) lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej albo 2) lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie genetyki klinicznej.
		Dostępność badań lub procedur medycznych	Dostęp do: badań laboratoryjnych (w tym badań genetycznych, molekularnych cytogenetycznych, enzymatycznych i biochemicznych)

Źródło: załącznik nr 1 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

Tabela 31. Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych

Lp.	Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia zgodne z zał. nr 1 do rozporządzenia AOS	Kod zakresu świadczeń w poradniach specjalistycznych	Zakresy świadczeń w poradniach specjalistycznych odpowiadające przedmiotom postępowań o zawarcie umów	Poradnie realizujące zakres świadczeń
22.	Porada specjalistyczna - genetyka	lp. poz.21	02.1210.001.02	świadczenia w zakresie genetyki	1210 poradnia genetyczna

Źródło: załącznik nr 1a (Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych) do zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (tekst jednolity)

Ponadto, w ww. zarządzeniu Prezesa NFZ, w załączniku 5b. (Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych) uwzględniono świadczenia dla pacjentów z podejrzeniem chorób rzadkich, w tym kompleksową ocenę genetyczną i specjalistyczną w przypadku występowania rzadkiej choroby genetycznej realizowaną w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich (OECR). Wymieniono je w poniższej tabeli, szczegółowe warunki ich realizacji opisano w ww. załączniku do zarządzenia Prezesa NFZ.

Tabela 32. Świadczenia związane z diagnostyką chorób rzadkich ujęte w Katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych

Lp.	Kod	Nazwa świadczenia rozliczanego	Wartość punktowa
16	5.05.00.0000110	Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania/podejrzenia rzadkiej choroby genetycznej	114
27	5.05.00.0000099	Cukrzyca monogenowa porada korygująca terapię	63
28	5.05.00.0000100	Cukrzyca monogenowa konsultacja lekarza specjalisty w dziedzinie genetyki klinicznej	63
35	5.05.00.0000111	Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiej choroby genetycznej realizowana w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich (OECR)	326
36	5.05.00.0000112	Kompleksowa ocena specjalistyczna u pacjenta z chorobą rzadką – konsultacja realizowana w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich (OECR)	193
37	5.05.00.0000113	Kontrolna ocena stanu zdrowia pacjenta z chorobą rzadką – konsultacja specjalistyczna realizowana w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich (OECR)	145

Źródło: załącznik nr 5b (Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych) do zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (tekst jednolity)

Badania genetyczne

W poniższej tabeli przedstawiono badania genetyczne stosowane w AOS, które są oparte na sekwencjonowaniu i związane z diagnostyką chorób rzadkich. Szczegółowe warunki ich realizacji, w tym zakres wskazań uwzględniający część chorób rzadkich, znajdują się załączniku 2. do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)[212].

[212] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.*

Tabela 33. Świadczenia gwarantowane uwzględniające metody oparte na sekwencjonowaniu i stosowane w AOS w diagnostyce chorób rzadkich

Lp.	Kod Klasyfikacji Badań Laboratoryjnych	Nazwa świadczenia gwarantowanego
M. Badania genetyczne		
915	Brak kodu	Badania metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, SSCP, HD, sekwencjonowanie i inne) dobranymi w zależności od wielkości i rodzaju mutacji
917	Brak kodu	Diagnostyka cukrzycy monogenowej

Źródło: załącznik 2. do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

W załączniku 5. ww. rozporządzenia MZ uwzględniono świadczenia gwarantowane wykorzystywane w diagnostyce i leczeniu chorób rzadkich, w tym oparte na sekwencjonowaniu. Obejmują one diagnostykę chorób, których poszczególne typy mogą mieć zarówno charakter choroby rzadkiej (np. uwarunkowany dziedzicznie rak jelita grubego związany z zespołem Lyncha lub zespołami polipowatości oraz uwarunkowane dziedzicznie nowotwory piersi i trzonu macicy) jak i choroby nie mające statusu choroby rzadkiej (np. często występujące podtypy raka jelita grubego lub raka piersi). Świadczenia te wskazano w poniższej tabeli, a szczegółowe warunki ich realizacji, w tym zakres wskazań uwzględniający część chorób rzadkich, znajdują się załączniku 5. rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)[213].

Tabela 34. Świadczenia gwarantowane uwzględniające metody oparte na sekwencjonowaniu i stosowane w diagnostyce chorób rzadkich

Lp.	Kod ICD-9	Nazwa świadczenia gwarantowanego
25	Brak kodu	Diagnostyka i monitorowanie w ramach kompleksowej opieki onkologicznej nad świadczeniobiorcą z nowotworem piersi
27	Brak kodu	Diagnostyka i monitorowanie w ramach kompleksowej opieki onkologicznej nad pacjentem z nowotworem jelita grubego
32	Brak kodu	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika
33	Brak kodu	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy
34	Brak kodu	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)

Źródło: załącznik 5. do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)

[213] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.*

Tabela 35. Świadczenia z zakresu badań genetycznych wykonywanych ambulatoryjnie uwzględniające metody sekwencjonowania ujęte w katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie

Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa
13	11.1210.053.02	badania genetyczne	5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	532,51
14			5.10.00.0000043	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	punkt	1 065,02
15			5.10.00.0000047	diagnostyka cukrzycy monogenowej - badania genetyczne	punkt	2 154,00
41	11.1210.160.02	badania genetyczne - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia	5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	532,51
42			5.10.00.0000043	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	punkt	1 065,02
43			5.10.00.0000047	diagnostyka cukrzycy monogenowej - badania genetyczne	punkt	2 154,00

Źródło: zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (tekst jednolity)

Ponadto w załączniku nr 1b do zarządzenia nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie uwzględniono świadczenia związane z kompleksową opieką nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory. Znajdują się wśród nich m.in. produkty umożliwiające wykonanie badań genetycznych z wykorzystaniem technik sekwencjonowania. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Świadczenia związane z kompleksową opieką nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory umożliwiające wykonanie badań genetycznych z wykorzystaniem technik sekwencjonowania

Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu
13	11.1212.010.02	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika	5.10.00.0000172	Badanie mutacji w genie BRCA1
14			5.10.00.0000173	Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2
15			5.10.00.0000174	Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS
16			5.10.00.0000175	Badanie rodzinnej mutacji
20	11.1212.161.02	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia	5.10.00.0000172	Badanie mutacji w genie BRCA1
21			5.10.00.0000173	Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2
22			5.10.00.0000174	Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS
23			5.10.00.0000175	Badanie rodzinnej mutacji
38	11.1212.020.02		5.10.00.0000175	Badanie rodzinnej mutacji

Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu
39		Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy	5.10.00.0000177	Badanie mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN
42			5.10.00.0000180	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie APC wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA):
43			5.10.00.0000181	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
44			5.10.00.0000182	Badania w kierunku wykrycia mutacji w genie STK11 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
45			5.10.00.0000183	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach SMAD4 i BMPR1A wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
46			5.10.00.0000184	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie MUTYH wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
47			5.10.00.0000185	Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS)
48	11.1212.162.02	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia	5.10.00.0000175	Badanie rodzinnej mutacji
49			5.10.00.0000177	Badanie mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN
50			5.10.00.0000178	Badanie niestabilności mikrosatelitarnej z tkanki - badanie genetyczne
51			5.10.00.0000179	Badanie niestabilności mikrosatelitarnej z tkanki - badanie immunohistochemiczne
52			5.10.00.0000180	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie APC wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA):
53			5.10.00.0000181	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
54			5.10.00.0000182	Badania w kierunku wykrycia mutacji w genie STK11 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
55			5.10.00.0000183	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach SMAD4 i BMPR1A wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
56			5.10.00.0000184	Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie MUTYH wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)
57			5.10.00.0000185	Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS)
74	11.1212.030.02	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka	5.10.00.0000186	Badanie mutacji w genie RB1

Lp.	Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod produktu	Nazwa produktu
75		zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL)	5.10.00.0000187	Badanie mutacji w genie VHL
79	11.1212.163.02	Opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na siatkówczaka lub chorobę von Hippel-Lindau (VHL) - świadczenia diagnostyki genetycznej udzielane osobom do ukończenia 18 roku życia	5.10.00.0000186	Badanie mutacji w genie RB1
80			5.10.00.0000187	Badanie mutacji w genie VHL

Źródło: zarządzenie nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (tekst jednolity)

Leczenie szpitalne

Zapewnienie realizacji badań genetycznych, w tym sekwencjonowania, jest jednym z warunków realizacji świadczeń zdrowotnych w szeregu komórek organizacyjnych na poziomie leczenia szpitalnego. Szczegółowo określono je w załączniku 3., 3a i 4. rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.)[214]. Obejmują one przede wszystkim świadczenia z zakresu onkologii, w tym w ramach centrów kompetencji raka piersi i raka jelita grubego.

W zarządzeniu nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity)[215] uwzględniono badania genetyczne wykonywane w lecznictwie szpitalnym (załącznik 7. do zarządzenia) oraz odpowiadające im produkty rozliczeniowe w katalogu świadczeń odrębnych (załączniki 1b zarządzenia) katalogu świadczeń do sumowania (załącznik 1c do zarządzenia). Przedstawiono je w poniższych tabelach.

Tabela 37. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych wykonywanych w lecznictwie szpitalnym

Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych (ICD-10: C15 – C20, C22.1, C23, C24, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57.0, C61, C64, C65, C66, C67, C68, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C 92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 - z rozszerzeniami do pięciu znaków)		
L.p.	**Zakres badań genetycznych**	**Kategoria szczegółowa**
1.	Proste badanie genetyczne	**1.3. Prosty test - badanie molekularne**
		Analiza jednej lub kilku mutacji wykrywanych w od jednego do 6 amplikonów przy użyciu reakcji PCR[1)] / sekwencjonowania Sangera / prostych zestawów diagnostycznych
2.	Złożone badanie genetyczne	**2.6. Złożony test - badanie molekularne**
		Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS albo sekwencjonowanie NGS dla wariantów germinalnych do 0,2 Mb (megabazy)
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 zestawów sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne)
		3.2. FISH/ ISH do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 zestawów sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 zestawów sond z równoległym badaniem molekularnym
		3.3.Test zaawansowany - badanie molekularne
		Profil ekspresji genów GEP (Gene Expresion Profiling) - różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom
		lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

Źródło: załącznik nr 7 do zarządzenia 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity)

[214] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000870/O/D20230870.pdf, dostęp z 26.08.2025 r.*

[215] *Zarządzeniu nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43769/, dostęp z 12.03.2026 r.*

Tabela 38. Produkty rozliczeniowe związane z badaniami genetycznymi (w tym sekwencjonowaniem) uwzględnione w katalogu produktów odrębnych

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Uwagi
70	5.52.01.0001511	Badanie genetyczne materiału archiwalnego	○ do rozliczenia wyłącznie z produktem: 5.53.01.0005001 lub 5.53.01.0005002 lub 5.53.01.0005003, w sytuacji konieczności modyfikacji ustalonego plan leczenia; ○ konieczność sprawozdania pierwotnej daty pobrania materiału do badań; ○ realizowane w trybie ambulatoryjnym; ○ zgodnie z § 24 pkt 21 zarządzenia
129	5.52.01.0001591	Badanie genetyczne materiału świeżego w nowotworach BRCA zależnych	○ produkt do rozliczenia w nowotworach BRCA zależnych: gruczolakorak trzustki (C25), rak piersi (C50), rak jajnika (C56), rak jajowodu (C57.0), pierwotny rak otrzewnej (C48), rak gruczołu krokowego (C61) w związku z kwalifikacją pacjenta do dedykowanego programu lekowego; ○ produkt dedykowany świadczeniodawcom realizującym właściwy program lekowy dla wskazanych nowotworów BRCA zależnych; ○ do rozliczenia wyłącznie z produktem: 5.53.01.0005001 lub 5.53.01.0005002; ○ konieczność sprawozdania daty kwalifikacji/dyskwalifikacji do programu lekowego; ○ realizowane w trybie ambulatoryjnym

Źródło: załącznik nr 1b do zarządzenia 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity)

Tabela 39. Katalog produktów do sumowania – załączniku nr 3 do zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 lipca 2025 r.

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń	Uwagi	Możliwość sumowania	
						kat. 1a	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d
149	5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649	tryb ambulatoryjny; tryb jednodniowy; hospitalizacja	○ obejmuje zakres badań określonych w lp.1 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), ○ produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, natomiast w przypadku materiału świeżego w dacie pobrania w trybie ambulatoryjnym, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), ○ nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie ○ nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005002, 5.53.01.0005003 ○ tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511 lub 5.52.01.0001591	X	5.52.01.0001511 5.52.01.0001591

Lp.	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Tryb realizacji świadczeń	Uwagi	Możliwość sumowania	
						kat. 1a	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d
150	5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	tryb ambulatoryjny; tryb jednodniowy; hospitalizacja	o obejmuje zakres badań określonych w lp.2 zał. nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe), o produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, natomiast w przypadku materiału świeżego w dacie pobrania w trybie ambulatoryjnym, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511), o nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie o nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005003 o tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511 lub 5.52.01.0001591	X	5.52.01.0001511 5.52.01.0001591
151	5.53.01.0005003	Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	tryb ambulatoryjny; tryb jednodniowy; hospitalizacja	o obejmuje zakres badań określonych w lp. 3 załącznika nr 7 - co najmniej jedno z badań wskazanych w kategorii szczegółowej (zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowanymi przez polskie towarzystwa naukowe); o produkt do rozliczenia w dacie hospitalizacji, podczas której pobrano materiał do badania, nie wcześniej niż po otrzymaniu jego wyniku (nie dotyczy w sytuacji rozliczania produktem o kodzie: 5.52.01.0001511); o nie można łączyć z produktem o kodzie: 5.10.00.0000041 z zakresu badania genetyczne z katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie; o nie można wykazywać łącznie z produktami o kodach: 5.53.01.0005001, 5.53.01.0005002; o tryb ambulatoryjny wyłącznie do wykazania z produktem o kodzie 5.52.01.0001511	X	5.52.01.0001511

Źródło: załącznik nr 1c do zarządzenia 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity)

Analiza danych sprawozdawczych NFZ

Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ określono liczbę unikalnych pacjentów, którym w okresie 2019–10.2025 udzielono porad z zakresu genetyki i wykonano badania genetyczne. Porady genetyczne uwzględniono w związku ze wskazaniem w proponowanych minimalnych warunkach realizacji świadczenia obowiązku porady genetycznej wykonanej przed i po badaniu panelem NGS.

Z uwagi na brak możliwości selekcji wyłącznie pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby rzadkiej w poniższych tabelach uwzględniono również pacjentów diagnozowanych w kierunku chorób innych niż rzadkie.

Porady genetyczne

W poniższej tabeli wskazano liczbę pacjentów, którym w okresie 2019–10.2025 udzielono porad lekarskich różnego typu z zakresu genetyki. W analizowanym okresie odnotowano ich systematyczny wzrost od ok. 64–73 tys. rocznie w początkowych latach do ponad 100 tys. w latach 2024–2025. Najwięcej pacjentów otrzymało świadczenia oznaczone produktami jednostkowymi: 5.01.28.0000001, 5.30.00.0000011 i 5.30.00.0000040. Należy przy tym zauważyć, że większość porad genetycznych dedykowanych pacjentom z chorobami rzadkimi (produkty 5.05.00.0000110–113) została wprowadzona w 2024 r.

Tabela 40. Liczba unikalnych pacjentów, którzy w okresie 2019–10.2025 otrzymali poradę genetyczną

Produkt jednostkowy	2019	2020	2021	2022	2023	2024	1-10. 2025	Suma[a]
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna								
5.01.28.0000001 WP1 Porada początkowa – świadczenia pierwszorazowe	41 314	34 014	41 586	43 451	52 265	62 384	55 481	**318 241**
5.05.00.0000087 Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiego zespołu genetycznego	481	339	409	565	465	498	-	**2 718**
5.05.00.0000100 Cukrzyca monogenowa – konsultacja lekarza specjalisty w dziedzinie genetyki klinicznej	-	2	7	2	5	7	13	**36**
5.05.00.0000110 Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania/podejrzenia rzadkiej choroby genetycznej	-	-	-	-	-	1 505	2 629	**4 093**
5.05.00.0000111 Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiej choroby genetycznej realizowana w ośrodku eksperckim chorób rzadkich (OECR)	-	-	-	-	-	210	664	**873**
5.05.00.0000112 Kompleksowa ocena specjalistyczna u pacjenta z chorobą rzadką - konsultacja realizowana w ośrodku eksperckim chorób rzadkich (OECR)	-	-	-	-	-	2 878	2 145	**4 998**
5.05.00.0000113 Kontrolna ocena stanu zdrowia pacjenta z chorobą rzadką - konsultacja specjalistyczna realizowana w ośrodku eksperckim chorób rzadkich (OECR)	-	-	-	-	-	871	1 599	**2 419**
5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	37 705	34 638	41 707	52 713	62 367	71 033	63 819	**262 065**
5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	2 433	2 401	2 532	2 486	2 325	3 128	2 215	**12 100**
5.30.00.0000013 W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	2 260	2 072	2 867	4 434	6 403	10 409	10 819	**24 756**
5.30.00.0000014 W14 Świadczenia specjalistyczne 4-go typu	412	402	336	327	318	390	331	**2 177**
5.30.00.0000015 W15 Świadczenia specjalistyczne 5-go typu	-	-	-	-	-	2	1	**3**

Produkt jednostkowy	2019	2020	2021	2022	2023	2024	1-10. 2025	Suma[a]
5.30.00.0000017 W17 Świadczenia specjalistyczne 7-go typu	3	-	2	5	9	6	4	**29**
5.30.00.0000031 W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	2	6	3	3	1	1	-	**16**
5.30.00.0000040 W40 Świadczenie pierwszorazowe 1-go typu	40 219	32 691	38 674	44 395	51 785	62 117	55 856	**313 612**
5.30.00.0000041 W41 Świadczenie pierwszorazowe 2-go typu	1 243	1 928	1 089	364	54	94	48	**4 813**
5.30.00.0000042 W42 Świadczenie pierwszorazowe 3-go typu	400	436	580	136	86	84	83	**1 800**
5.30.00.0000043 W43 Świadczenie pierwszorazowe 4-go typu	191	171	56	11	5	5	3	**442**
5.30.00.0000046 W46 Świadczenie pierwszorazowe 7-go typu	-	-	-	-	-	9	2	**11**
Suma[a]	**74 125**	**64 634**	**73 893**	**84 475**	**98 232**	**114 922**	**107 434**	**407 301**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ

[a] Łączna liczba unikalnych pacjentów jest mniejsza niż suma z kolejnych lat oraz suma pacjentów z poszczególnych produktów jednostkowych z uwagi na możliwość ich otrzymania przez tych samych pacjentów w kolejnych latach oraz więcej niż jednego w danym roku.

Badania genetyczne

W poniższej tabeli zamieszczono liczbę pacjentów, u których w okresie 2019–10.2025 wykonano badania genetyczne uwzględnione w poszczególnych produktach jednostkowych. W przypadku badań genetycznych, w uwzględnionym okresie wzrost ich liczby jest znacząco większy niż w przypadku porad genetycznych. Liczba takich badań wzrosła od ok. 75–89 tys. w latach 2019–2021 do ok. 140–170 tys. w ostatnich 3 latach. Dynamiczny wzrost odnotowano w przypadku produktów jednostkowych, które w KŚOZ określono jako produkty stosowane do rozliczania badań panelami celowanymi NGS w chorobach nowotworowych:

- produkt 5.53.01.0005002: wzrost z ok. 7 tys. do ok. 14–16 tys.,
- produkt 5.53.01.0005003: wzrost z ok. 4,5 tys. do ok. 20–25 tys.

Tabela 41. Liczba unikalnych pacjentów, u których w okresie 2019–10.2025 wykonano badania genetyczne

Produkt jednostkowy	2019	2020	2021	2022	2023	2024	1-10. 2025	Suma[a]
Leczenie szpitalne								
5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego	6 125	6 902	8 445	10 479	16 684	19 176	15 841	**80 166**
5.52.01.0001591 Badanie genetyczne materiału świeżego w nowotworach BRCA zależnych	-	-	-	-	-	-	340	**340**
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	8 633	7 124	8 362	9 216	11 294	12 421	9 982	**63 366**
5.53.01.0005002 Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych[a]	6 846	7 708	8 916	11 294	14 407	15 679	13 841	**75 251**
5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych[a]	4 474	5 378	7 766	9 155	15 811	24 749	20 929	**86 090**
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie								
5.10.00.0000041 Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	31 939	27 683	30 354	33 826	40 522	47 427	40 339	**198 454**
5.10.00.0000043 Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	31 862	29 120	35 029	40 570	47 534	57 323	52 297	**241 104**

Produkt jednostkowy	2019	2020	2021	2022	2023	2024	1-10. 2025	Suma[a]
5.10.00.0000047 Diagnostyka cukrzycy monogenowej – badania genetyczne	11	13	36	135	90	200	163	**592**
5.10.00.0000172 Badanie mutacji w genie BRCA1	-	-	-	2 374	13 530	13 463	12 433	**41 627**
5.10.00.0000173 Badanie mutacji w genach CHEK2 i PALB2	-	-	-	2 226	13 283	13 867	12 608	**41 846**
5.10.00.0000174 Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS	-	-	-	369	4 210	5 267	4 410	**14 104**
5.10.00.0000175 Badanie rodzinnej mutacji	-	-	-	269	1 894	2 346	2 801	**7 077**
5.10.00.0000177 Badanie mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN	-	-	-	100	629	1 088	1 065	**2 846**
5.10.00.0000180 Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie APC wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)	-	-	-	-	21	38	10	**68**
5.10.00.0000181 Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)	-	-	-	-	87	137	36	**257**
5.10.00.0000182 Badania w kierunku wykrycia mutacji w genie STK11 wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)	-	-	-	-	16	28	4	**48**
5.10.00.0000183 Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genach SMAD4 i BMPR1A wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)	-	-	-	-	16	27	5	**48**
5.10.00.0000184 Badanie w kierunku wykrycia mutacji w genie MUTYH wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera, MLPA)	-	-	-	-	15	27	6	**48**
5.10.00.0000185 Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS)	-	-	-	1	213	401	430	**1 043**
5.10.00.0000186 Badanie mutacji w genie RB1	-	-	-	-	-	-	1	**1**
5.10.00.0000187 Badanie mutacji w genie VHL	-	-	-	1	8	13	8	**30**
Suma[b]	**82 391**	**75 785**	**88 906**	**104 798**	**141 790**	**169 394**	**148 500**	**672 027**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ

[a] Produkty jednostkowe określone w KŚOZ jako produkty, w których rozliczane są badania genetyczne panelami celowanymi NGS w chorobach nowotworowych

[b] Łączna liczba unikalnych pacjentów jest mniejsza niż suma z kolejnych lat oraz suma pacjentów z poszczególnych produktów jednostkowych z uwagi na możliwość ich otrzymania przez tych samych pacjentów w kolejnych latach oraz więcej niż jednego w danym roku

10.2. Opinia Prezesa NFZ

W dniu 03.03.2026 r. otrzymano opinię Prezesa NFZ w zakresie przedmiotowego świadczenia (pismo znak: NFZ-DSOZ-WSKP.4012.13.2026 2026.95844.TOK).

Zgodnie z opinią NFZ nie ma podstaw do kwestionowania wyliczeń przedstawionych przez Konsultant krajową w dziedzinie genetyki klinicznej (prof. dr hab. n. med. Annę Latos-Bieleńską) w ramach KŚOZ, odnoszących się do kosztów jednostkowych przedmiotowych świadczeń, tj.:

- dla małych paneli celowanych NGS: 2 500 zł za badanie,
- dla średnich paneli celowanych NGS: 3 500 zł za badanie.

Wg opinii NFZ łączne szacowane koszty świadczeń w skali roku wynoszą:

- dla małych paneli celowanych NGS: 8 000 000 – 10 000 000 zł (3 200 – 4 000 badań x 2 500 zł),
- dla średnich paneli celowanych NGS: 16 800 000 – 21 000 000 zł (4 800 – 6 000 badań x 3 500 zł),

co oznaczałoby **łączny roczny wydatek w granicach od 24,8 do 31 mln zł**.

Kluczowa w ocenie skutku finansowego dla systemu ochrony zdrowia jest, zgodnie z opinią NFZ, wielkość potencjalnej populacji objętej badaniami w skali roku. Szacuje się, że w kraju żyją 2–3 miliony osób z chorobą rzadką, z których większość prawdopodobnie nie ma postawionego prawidłowego rozpoznania. Chorzy ci widoczni są w systemie ochrony zdrowia z błędnym rozpoznaniem i często są niewłaściwie leczeni. Wynika to z założenia, że ok 5–6% populacji to chorzy na rzadkie choroby o podłożu genetycznym wymagający diagnostyki genetycznej. Panele celowane NGS mogą być stosowane w diagnostyce u chorych na choroby rzadkie w każdym wieku i w każdej dziedzinie medycyny. Obecnie, przy ok. 250 tysiącach urodzeń rocznie, można się w naszym kraju spodziewać każdego roku ok. 13 tysięcy nowych zachorowań na genetyczne choroby rzadkie.

W opinii NFZ przytoczono, zgodnie z KŚOZ, informację, że Konsultant krajowa oszacowała zapotrzebowanie na wysokoprzepustowe badania genomowe – panele celowane NGS, na 8–10 tys. badań (małe i średnie łącznie) w najbliższych 2–3 latach, przyznając przy tym, że biorąc pod uwagę liczbę chorych na genetycznie uwarunkowane choroby rzadkie, wymagających diagnostyki z zastosowaniem paneli NGS, którzy nie mieli dotąd takiego badania z powodu braku refundacji, zapotrzebowanie na panele NGS teoretycznie byłoby wielokrotnie większe.

Takie określenie zapotrzebowania oparte jest na założeniu, że występują bariery w dostępie do diagnostyki genetycznej metodą NGS powodujące, że na badanie zostanie skierowanych mniej chorych, niż wynikałoby to z epidemiologii chorób rzadkich. Barierami tymi jest brak powszechnej znajomości chorób rzadkich wśród lekarzy większości specjalności, bardzo mała liczba OECR genetycznych i klinicznych (pracują w nich lekarze z ekspercką wiedzą dotyczącą chorób rzadkich) oraz dramatyczne niedobory kadrowe w genetyce klinicznej. Można jednak przyjąć, że bariery te będą w najbliższych latach pokonywane, co w oczywisty sposób przyczynić się może do lawinowego wzrostu zapotrzebowania na przedmiotowe badania i następującej po nim presji na zwiększenie wydatków płatnika. Dlatego, w opinii NFZ, konieczne jest precyzyjne określenie w kryteriach włączenia takich warunków, które zapobiegną ryzyku wystąpienia tego problemu. Być może (na początek) powinny być one ograniczone jedynie do nowo diagnozowanych przypadków.

Uwzględniając powyższe oraz pamiętając, że w porównaniu z klasycznymi metodami (np. sekwencjonowanie Sangera), panele NGS są bardziej efektywne kosztowo z punktu widzenia badań laboratoryjnych w przypadku jednoczesnego badania wielu genów, w opinii NFZ podkreślono, że dzięki wcześniejszemu rozpoznaniu można będzie wcześniej zakończyć tzw. „odyseję diagnostyczną" pacjenta, co ograniczy hospitalizacje diagnostyczne i inne niezasadne badania. Pozwoli to na obniżenie niepotrzebnych wydatków po stronie płatnika, jednak kwota powstałych w ten sposób oszczędności nie jest możliwa do określenia „a priori".

W opinii NFZ podkreślono, że w chwili obecnej z uwagi na wątpliwości co do populacji faktycznie kwalifikującej się do wnioskowanego świadczenia i wynikającego z tego zapotrzebowania na ww. badania, nie jest możliwe dokonanie przez NFZ dokładnej i rzetelnej oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych w przedmiotowym zakresie.

10.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

10.3.1. Metodyka analizy

Analiza dotyczy konsekwencji finansowych z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku wprowadzenia zmian do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.)[216] obejmujących rozszerzenie katalogu świadczeń o świadczenia pn.:

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi" oraz
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi".

Z uwagi na przyjęte założenia analityczne (opisane szczegółowo w kolejnym rozdziale) w analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) przedstawiono konsekwencje finansowe wprowadzenia proponowanych zmian w scenariuszu nowym, tj. uwzględniając wyłącznie szacowane koszty, które będą ponoszone przez płatnika publicznego w związku z objęciem analizowanych świadczeń finansowaniem ze środków publicznych.

Ocena konsekwencji finansowych została przeprowadzona w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2026–2028. W analizie uwzględniono koszty związane z realizacją diagnostyki w przedmiotowych wskazaniach. W analizie nie przeprowadzono prognozy zmian liczebności populacji w oparciu o metody statystyczne, w tym analizę regresji. Wynika to z braku wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji historycznej pacjentów kwalifikujących się do analizowanych świadczeń w poszczególnych latach, co uniemożliwia opracowanie modeli prognostycznych opartych na trendach obserwowanych w danych retrospektywnych.

Koszty oszacowano z wykorzystaniem najbardziej prawdopodobnych wartości parametrów wejściowych (analiza podstawowa). Dodatkowo wykonano analizę wrażliwości obejmującą wariant minimalny i maksymalny. Przy kalkulacji kosztów uwzględniono prawdopodobną liczbę wykonywanych badań wskazaną w analizie Rady ds. Chorób Rzadkich[217] i KŚOZ (określono w nich prognozowane zapotrzebowanie na wysokoprzepustowe badania genomowe w perspektywie najbliższych 2–3 lat) oraz w opiniach ekspertów klinicznych. Uwzględniono także wstępną wycenę świadczeń przeprowadzoną przez Wydział Taryfikacji AOTMiT.

10.3.2. Uwarunkowania i założenia analizy

W niniejszej analizie nie jest możliwe oszacowanie inkrementalnych kosztów wynikających z wprowadzenia analizowanych świadczeń do koszyka świadczeń gwarantowanych. Ograniczenie to wynika przede wszystkim z braku możliwości jednoznacznego określenia aktualnych ścieżek diagnostycznych pacjentów z chorobami rzadkimi spowodowanymi mutacjami germinalnymi, a tym samym z braku wiarygodnych danych pozwalających na oszacowanie kosztów diagnostyki ponoszonych obecnie w tej mocno niejednorodnej populacji.

Choroby rzadkie, z których ok. 80% ma podłoże germinalne, stanowią grupę ok. 8 000 schorzeń różniących się obrazem klinicznym, przebiegiem oraz wymaganym postępowaniem diagnostycznym, co przekłada się na znaczne zróżnicowanie ścieżek diagnostyczno-terapeutycznych w tej populacji. W konsekwencji niemożliwe jest zdefiniowanie jednolitego schematu diagnostycznego oraz określenie typowego zakresu badań wykonywanych przed postawieniem rozpoznania[218].

Dodatkowym czynnikiem utrudniającym oszacowanie kosztów jest zjawisko tzw. „odysei diagnostycznej" (ang. *diagnostic odyssey*), charakterystyczne dla pacjentów z chorobami rzadkimi. Dane wskazują, że proces prowadzący do określenia

[216] *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.*

[217] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022, aktualizacja: maj 2025). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do zlecenia Ministerstwa Zdrowia dla niniejszego opracowania analitycznego.*

[218] *Choroby rzadkie. Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/czym-jest-choroba-rzadka, dostęp z: 10.03.2026 r.*

prawidłowego rozpoznania jest często wieloletni i obejmuje liczne konsultacje specjalistyczne oraz powtarzane badania diagnostyczne. Według danych European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS) oraz danych NHS England z 2024 roku średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do uzyskania potwierdzonej diagnozy wynosi około 4,7–5,6 roku. Jednocześnie znaczna część pacjentów przed postawieniem rozpoznania konsultuje się z wieloma specjalistami– około 22% pacjentów odbywa co najmniej osiem konsultacji medycznych przed uzyskaniem potwierdzonej diagnozy. Z badania EURORDIS wynika również, że około 60% pacjentów deklaruje wcześniejsze otrzymanie błędnej diagnozy. Zdarza się, że pacjenci w trakcie procesu diagnostycznego kilkakrotnie otrzymują nieprawidłowe rozpoznania. Z informacji zawartej w KŚOZ wynika, że „przed wprowadzeniem nowoczesnej diagnostyki genetycznej właściwe rozpoznanie u pacjenta z chorobą rzadką stawiał (średnio) dopiero ósmy specjalista uczestniczący w jego diagnostyce, a do tego czasu pacjent miał zwykle 2–3 nieprawidłowe rozpoznania”[219,220,221].

Należy również podkreślić, że nie jest możliwe wiarygodne określenie potencjalnych oszczędności wynikających ze skrócenia tzw. „odysei diagnostycznej” dzięki zastosowaniu badań genomowych metodą NGS. Chociaż wcześniejsze ustalenie rozpoznania może potencjalnie ograniczyć liczbę konsultacji specjalistycznych, badań diagnostycznych oraz hospitalizacji wykonywanych w trakcie poszukiwania przyczyny choroby, brak jest danych pozwalających na ilościowe oszacowanie skali takiego efektu w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. W konsekwencji rzeczywista skala ewentualnego zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia pacjentami pozostającymi w trakcie długotrwałego procesu diagnostycznego pozostaje trudna do określenia.

Na powyższe ograniczenia wskazano również w opinii Prezesa NFZ, w której podkreślono, że „z uwagi na wątpliwości co do populacji faktycznie objętej świadczeniem i wynikającego z tego zapotrzebowania na ww. badania, nie jest możliwe dokonanie przez NFZ dokładnej i rzetelnej oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia”.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto podejście polegające na oszacowaniu wyłącznie kosztów scenariusza nowego, obejmującego finansowanie przedmiotowych świadczeń ze środków publicznych.

Mając na uwadze przedstawione powyżej uwarunkowania analizy i związany z tym brak możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów scenariusza istniejącego, BIA oparto na określeniu liczby pacjentów kwalifikujących się do analizowanych świadczeń oraz oszacowaniu kosztów realizacji badań genetycznych za pomocą paneli celowanych NGS.

Założono stopniowe osiągnięcie docelowej liczebności populacji objętej analizowanymi świadczeniami w kolejnych latach analizy (od 80% do 100% w 3-letnim horyzoncie analizy). Założenie to ma na celu uwzględnienie stopniowego wdrażania świadczeń do praktyki klinicznej oraz potencjalnego zwiększania dostępności diagnostyki w kolejnych latach funkcjonowania świadczeń.

Założenia związane z kalkulacją wielkości populacji i kosztów zastosowania ocenianych świadczeń w diagnostyce wraz z podaniem źródeł danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego

Zmienna	Wartość	Źródło danych i komentarz
Małe panele celowane NGS		
Liczebność populacji w analizie podstawowej	4 000	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich i KŚOZ – największa wskazywana wartość
Liczebność populacji w analizie wrażliwości – wariant minimalny	3 200	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich i KŚOZ – najmniejsza wskazywana wartość
Liczebność populacji w analizie wrażliwości – wariant maksymalny	5 000	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich, KŚOZ i opinie ekspertów – największa wskazywana wartość

[219] *EURORDIS. Rare Barometer. Pozyskano z: https://download2.eurordis.org/rarebarometer/Webinar_RB_Diagnosis_Results_30_01_2025.pdf, dostęp z: 10.03.2026 r.*

[220] *Faye, F., Crocione, C., Anido de Peña, R., Bellagambi, S., Escati Peñaloza, L., Hunter, A., Jensen, L., Oosterwijk, C., Schoeters, E., de Vicente, D., Faivre, L., Wilbur, M., Le Cam, Y., & Dubief, J. (2024). Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. European journal of human genetics: EJHG, 32(9), 1116–1126. https://doi.org/10.1038/s41431-024-01604-z.*

[221] *NHS England. Diagnostic odyssey in rare disease. Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-diagnostic-odyssey-in-rare-disease/, dostęp z: 10.03.2026 r.*

Zmienna	Wartość	Źródło danych i komentarz
Liczebność populacji w 1. roku	80% ww. liczb	Założenie AOTMiT o stopniowym dochodzeniu do docelowych wartości
Liczebność populacji w 2. roku	90% ww. liczb	
Liczebność populacji w 3. roku	100% ww. liczb	
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie podstawowej	1 869 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt uśredniony
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie wrażliwości – wariant minimalny	1 790 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt minimalny
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie wrażliwości – wariant maksymalny	1 949 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt maksymalny
Średnie panele celowane NGS		
Liczebność populacji w analizie podstawowej	6 000	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich i KŚOZ – największa wskazywana wartość
Liczebność populacji w analizie wrażliwości – wariant minimalny	4 800	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich i KŚOZ – najmniejsza wskazywana wartość
Liczebność populacji w analizie wrażliwości – wariant maksymalny	6 000	Analiza Rady ds. Chorób Rzadkich, KŚOZ i opinie ekspertów – największa wskazywana wartość
Liczebność populacji w 1. roku	80% ww. liczb	Założenie AOTMiT o stopniowym dochodzeniu do docelowych wartości
Liczebność populacji w 2. roku	90% ww. liczb	
Liczebność populacji w 3. roku	100% ww. liczb	
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie podstawowej	3 155 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt uśredniony
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie wrażliwości – wariant minimalny	2 547 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt minimalny
Koszt jednostkowy ocenianego świadczenia w analizie wrażliwości – wariant maksymalny	3 762 zł	Wstępna wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT – koszt maksymalny

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

10.3.3. Liczebność populacji

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną wielkość populacji.

Tabela 43. Szacowana liczba pacjentów uwzględnionych w analizie w latach 2026–2028

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Małe panele celowane NGS			
2026	2 560	3 200	4 000
2027	2 880	3 600	4 500
2028	3 200	4 000	5 000
Razem	**8 640**	**10 800**	**13 500**
Średnie panele celowane NGS			
2026	3 840	4 800	4 800
2027	4 320	5 400	5 400
2028	4 800	6 000	6 000
Razem	**12 960**	**16 200**	**16 200**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

10.3.4. Wyniki analizy

Na podstawie przyjętych założeń dotyczących liczebności populacji oraz kosztów jednostkowych analizowanych świadczeń oszacowano całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem badań genetycznych metodą małych i średnich paneli celowanych NGS w przedmiotowej populacji. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 44. Szacowane koszty finansowania małych oraz średnich paneli celowanych NGS w latach 2026–2028

Rok	Wariant minimalny	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Małe panele celowane NGS			
2026	4 582 400 zł	5 980 800 zł	7 796 000 zł
2027	5 155 200 zł	6 728 400 zł	8 770 500 zł
2028	5 728 000 zł	7 476 000 zł	9 745 000 zł
Razem	**15 465 600 zł**	**20 185 200 zł**	**26 311 500 zł**
Średnie panele celowane NGS			
2026	9 780 480 zł	15 144 000 zł	18 057 600 zł
2027	11 003 040 zł	17 037 000 zł	20 314 800 zł
2028	12 225 600 zł	18 930 000 zł	22 572 000 zł
Razem	**33 009 120 zł**	**51 111 000 zł**	**60 944 400 zł**
ŁĄCZNIE	**48 474 720 zł**	**71 296 200 zł**	**87 255 900 zł**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

10.3.5. Ograniczenia analizy

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego obarczona jest szeregiem ograniczeń wynikających przede wszystkim z charakterystyki analizowanej populacji oraz dostępności danych. Należą do nich:

- Brak możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów scenariusza istniejącego. Wynika to z bardzo dużej heterogeniczności chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi oraz związanego z tym zróżnicowania ścieżek diagnostycznych pacjentów. W konsekwencji nie jest możliwe jednoznaczne określenie zakresu świadczeń diagnostycznych realizowanych obecnie u pacjentów. W związku z tym odstąpiono od oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym obejmującym koszty postępowania diagnostycznego bez uwzględnienia finansowania przedmiotowych świadczeń ze środków publicznych.
- Brak wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji historycznej pacjentów kwalifikujących się do analizowanych świadczeń w poszczególnych latach. Z tego względu w analizie nie było możliwe zastosowanie metod prognostycznych. Przyjęte wartości liczebności populacji oparto na danych przedstawionych w opracowaniu Rady ds. Chorób Rzadkich[222], KŚOZ oraz szacunkach ekspertów klinicznych.
- Niepewność dotycząca rzeczywistej liczby pacjentów, którzy będą kwalifikowani do realizacji analizowanych badań diagnostycznych w przypadku wprowadzenia świadczeń do koszyka świadczeń gwarantowanych. W celu uwzględnienia tej niepewności w analizie zastosowano warianty minimalny i maksymalny w ramach analizy wrażliwości. W analizie nie uwzględniono potencjalnych oszczędności wynikających ze skrócenia tzw. „odysei diagnostycznej" pacjentów z chorobami rzadkimi. Chociaż wcześniejsze ustalenie rozpoznania może prowadzić do ograniczenia liczby konsultacji specjalistycznych, badań diagnostycznych oraz hospitalizacji wykonywanych w trakcie poszukiwania przyczyny choroby, brak jest danych pozwalających na ilościowe oszacowanie skali takiego efektu w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Dostępne dane wskazują przy tym, że oszczędności mogą być znaczące. W analizie przeprowadzonej na podstawie danych administracyjnych wykazano,

[222] *Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022, aktualizacja: maj 2025). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do zlecenia Ministerstwa Zdrowia dla niniejszego opracowania analitycznego.*

że koszty bezpośrednie ponoszone w trakcie procesu diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem choroby rzadkiej były średnio około 7,6-krotnie wyższe niż w populacji porównawczej bez podejrzenia choroby rzadkiej[223].

- Wycena świadczeń przeprowadzona przez Wydział Taryfikacji AOTMiT jest wyceną wstępną z uwagi na trwające prace dotyczące całego katalogu badań genetycznych.

Wyniki niniejszej analizy należy zatem interpretować jako przybliżone oszacowanie potencjalnych kosztów finansowania analizowanych świadczeń w scenariuszu nowym, przy uwzględnieniu aktualnie dostępnych danych i przyjętych założeń analitycznych.

10.3.6. Podsumowanie

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2026–2028. Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego określenia obecnych ścieżek diagnostycznych pacjentów z podejrzeniem chorób rzadkich uwarunkowanych mutacjami germinalnymi oraz brak danych umożliwiających oszacowanie kosztów scenariusza istniejącego, analiza została przeprowadzona wyłącznie dla scenariusza nowego, obejmującego finansowanie przedmiotowych świadczeń ze środków publicznych.

Oszacowania kosztów wykonano w trzech wariantach: podstawowym – uwzględniającym najbardziej prawdopodobne wartości parametrów wejściowych – oraz minimalnym i maksymalnym, odzwierciedlających zakres niepewności związanej z liczebnością populacji oraz kosztami jednostkowymi świadczeń.

Populacja

Przyjęto założenie stopniowego osiągania docelowej liczebności populacji w kolejnych latach analizy, co odzwierciedla proces wdrażania nowych świadczeń do praktyki klinicznej. Szacowana liczba pacjentów otrzymujących przedmiotowe świadczenia w wariancie podstawowym wynosi:

- małe panele celowane NGS: 1. rok: 3 200, 2. rok: 3 600, 3. rok: 4 000 pacjentów,
- średnie panele celowane NGS: 1. rok: 4 800, 2. rok: 5 400, 3. rok: 6 000 pacjentów.

Koszty

Szacowane koszty finansowania analizowanych świadczeń w latach 2026–2028 w wariancie podstawowym wynoszą:

- małe panele celowane NGS: 1. rok: 6,0 mln zł, 2. rok: 6,7 mln zł, 3. rok: 7,5 mln zł, łącznie: 20,2 mln zł,
- średnie panele celowane NGS: 1. rok: 15,1 mln zł, 2. rok: 17,0 mln zł, 3. rok: 19,0 mln zł, łącznie: 51,1 mln zł.

Łączne wydatki płatnika publicznego w latach 2026–2028, związane z finansowaniem obu świadczeń, w wariancie podstawowym wynoszą 71,3 mln zł. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że łączne wydatki płatnika publicznego w latach 2026–2028 mogą wynosić w wariancie minimalnym 48,5 mln zł, a w wariancie maksymalnym 87,3 mln zł.

We wszystkich analizowanych wariantach największą część wydatków stanowią koszty związane z realizacją średnich paneli celowanych NGS, co wynika zarówno z wyższej liczebności populacji kwalifikującej się do tego typu badań, jak i z wyższego kosztu jednostkowego świadczenia.

[223] *Glaubitz, R., Heinrich, L., Tesch, F., Seifert, M., Reber, K. C., Marschall, U., Schmitt, J., & Müller, G. (2025). The cost of the diagnostic odyssey of patients with suspected rare diseases. Orphanet journal of rare diseases, 20(1), 222. https://doi.org/10.1186/s13023-025-03751-y.*

11. Proponowane warunki realizacji świadczeń

Proponowane warunki realizacji świadczeń pod nazwą:

- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi",
- „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi",

zostały opracowane w oparciu o KŚOZ oraz pozyskane opinie ekspertów. Stanowią one wstępną propozycję, a ustalenie ostatecznego ich brzmienia wymagać będzie dalszych konsultacji publicznych.

Tabela 45. Propozycja projektu warunków realizacji świadczeń pn. Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi

Nazwa świadczenia	Kryterium	Opis wymagań
Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi	**Wymagania formalne**	Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.
	Personel	1. lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub lekarz w trakcie specjalizacji z dziedziny genetyki klinicznej lub lekarz specjalista zatrudniony w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich, 2. diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS lub 3. specjalista w dziedzinie medycznej genetyki molekularnej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym oświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS oraz co najmniej 2 etaty: 4. diagnosta laboratoryjny z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS lub 5. osoba posiadająca tytuł zawodowy magistra lub magistra inżyniera, lub równorzędny uzyskany na kierunku studiów w zakresie: biomedycyny, biotechnologii, biologii, genetyki – z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badania techniką NGS.
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	Wymagania aparaturowe: 1. sekwenator NGS, 2. aparat do oceny stężenia i jakości kwasów nukleinowych, 3. termocykler, 4. sekwenator kapilarny, 5. aparat do automatycznej elektroforezy żelowej DNA i RNA, 6. aparat / system do izolacji DNA. Część bioinformatyczna: 1. serwer obliczeniowy, 2. macierz dyskowa do przechowywania danych z sekwencjonowania wysokoprzepustowego, 3. komputer wyposażony w oprogramowanie do analizy danych uzyskanych z sekwencjonowania, 4. dostęp do baz danych genowych.
	Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia	Do udzielenia świadczenia kwalifikują się świadczeniobiorcy, spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: 1. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby genetycznej o poznanym podłożu genetycznym, spowodowanej różnymi mutacjami w określonym genie lub genach, w których nie występują regiony krytyczne (tzw. hot-spots, czyli określone miejsca w których występują mutacje, które można zdiagnozować prostszymi metodami, np. sekwencjonowaniem Sangera lub qPCR), 2. u których nie można rozpoznać określonej choroby genetycznej, ale u których objawy kliniczne, oraz jeśli są dostępne dane rodowodowo-kliniczne, wskazują na określoną grupę chorób genetycznych (np. kanałopatie, polineuropatie i in.), których podłoże genetyczne jest znane lub częściowo znane i jest uwarunkowane mutacjami w różnych określonych genach,

		3. zdrowi z obciążonym wywiadem rodzinnym wskazującym na wysokie ryzyko odziedziczenia określonej choroby rzadkiej lub choroby rzadkiej z danej grupy chorych możliwej do zdiagnozowania panelem celowanym NGS – w przypadku, jeśli w rodzinie nie jest możliwa diagnostyka osoby chorej (osoba zmarła lub nie wyraża zgody na badanie). Do udzielenia świadczenia nie kwalifikują się świadczeniobiorcy, spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: 1. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby o znanej etiologii niegenetycznej (np. infekcyjnej), 2. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby o znanej etiologii chromosomowej (np. trisomia 18), 3. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby rzadkiej, w której w diagnostyce genetycznej badaniem pierwszego wyboru jest aCGH, a wykonanie badania panelem NGS lub badania WES można rozważyć po uzyskaniu prawidłowego wyniku tego badania, 4. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby rzadkiej, której przyczyną jest określona mutacja, występująca u wszystkich lub u większości chorych, możliwa do zbadania prostą techniką diagnostyczną, a badanie panelem celowanym NGS można rozważyć dopiero w przypadku prawidłowego wyniku badania pierwszego wyboru, 5. z podejrzeniem choroby genetycznej spowodowanej taką zmianą genetyczną, której NGS nie wykrywa (np. mutacją dynamiczną, błędnym wzorem metylacji), 6. z podejrzeniem choroby genetycznej o nieznanym podłożu molekularnym, gdy u pacjenta występują objawy wieloukładowe, co nie pozwala na dobranie panelu NGS, 7. u których brak jest klinicznych wskazań do badania genetycznego za pomocą panelu NGS, 8. którzy nie wyrażą zgody na badanie lub w przypadku których zgody nie wyraża ich opiekun prawny.
	Pozostałe wymagania	1. Mały panel NGS stosuje się w diagnostyce fenotypów o znanym podłożu genetycznym i niskiej heterogenności, związanych z ograniczoną liczbą genów lub chorobami jednogenowymi. Panel obejmuje analizę maksymalnie 40 genów. 2. Obowiązuje porada genetyczna przed i po badaniu panelem NGS udzielana przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej, 3. Czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania: do 60 dni roboczych oraz do 20 dni roboczych dla badań w trybie cito.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Tabela 46. Propozycja projektu warunków realizacji świadczeń pn. Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi

Zakres świadczenia	Kryterium	Opis wymagań
Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) –średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi	**Wymagania formalne**	Poradnia genetyczna z medycznym laboratorium diagnostycznym wpisanym do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych lub medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych.
	Personel	1. lekarz specjalista w dziedzinie genetyki klinicznej lub lekarz w trakcie specjalizacji z dziedziny genetyki klinicznej lub lekarz specjalista zatrudniony w Ośrodku Eksperckim Chorób Rzadkich, 2. diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS lub 3. specjalista w dziedzinie medycznej genetyki molekularnej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym oświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS oraz co najmniej 2 etaty: 4. diagnosta laboratoryjny z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS lub 5. osoba posiadająca tytuł zawodowy magistra lub magistra inżyniera, lub równorzędny uzyskany na kierunku studiów w zakresie: biomedycyny, biotechnologii, biologii, genetyki – z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badania techniką NGS.
	Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	Wymagania aparaturowe: 1. sekwenator NGS, 2. aparat do oceny stężenia i jakości kwasów nukleinowych, 3. termocykler, 4. sekwenator kapilarny,

		5. aparat do automatycznej elektroforezy żelowej DNA i RNA, 6. aparat / system do izolacji DNA. Część bioinformatyczna: 1. serwer obliczeniowy, 2. macierz dyskowa do przechowywania danych z sekwencjonowania wysokoprzepustowego, 3. komputer wyposażony w oprogramowanie do analizy danych uzyskanych z sekwencjonowania, 4. dostęp do baz danych genowych.
	Kryteria kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia	Do udzielenia świadczenia kwalifikują się świadczeniobiorcy, spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: 1. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby genetycznej o poznanym podłożu genetycznym, spowodowanej różnymi mutacjami w określonym genie lub genach, w których nie występują regiony krytyczne (tzw. hot-spots, czyli określone miejsca w których występują mutacje, które można zdiagnozować prostszymi metodami, np. sekwencjonowaniem Sangera lub qPCR), 2. u których nie można rozpoznać określonej choroby genetycznej, ale u których objawy kliniczne, oraz jeśli są dostępne dane rodowodowo-kliniczne, wskazują na określoną grupę chorób genetycznych (np. kanałopatie, polineuropatie i in.), których podłoże genetyczne jest znane lub częściowo znane i jest uwarunkowane mutacjami w różnych określonych genach, 3. zdrowi z obciążonym wywiadem rodzinnym wskazującym na wysokie ryzyko odziedziczenia określonej choroby rzadkiej lub choroby rzadkiej z danej grupy chorych możliwej do zdiagnozowania panelem celowanym NGS – w przypadku, jeśli w rodzinie nie jest możliwa diagnostyka osoby chorej (osoba zmarła lub nie wyraża zgody na badanie). Do udzielenia świadczenia nie kwalifikują się świadczeniobiorcy, spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: 1. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby o znanej etiologii niegenetycznej (np. infekcyjnej), 2. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby o znanej etiologii chromosomowej (np. trisomia 18), 3. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby rzadkiej, w której w diagnostyce genetycznej badaniem pierwszego wyboru jest aCGH, wykonanie badania panelem NGS lub badania WES można rozważyć po uzyskaniu prawidłowego wyniku tego badania, 4. z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby rzadkiej, której przyczyną jest określona mutacja, występująca u wszystkich lub u większości chorych, możliwa do zbadania prostą techniką diagnostyczną, a badanie panelem celowanym NGS można rozważyć dopiero w przypadku prawidłowego wyniku badania pierwszego wyboru, 5. z podejrzeniem choroby genetycznej spowodowanej taką zmianą genetyczną, której NGS nie wykrywa (np. mutacją dynamiczną, błędnym wzorem metylacji), 6. z podejrzeniem choroby genetycznej o nieznanym podłożu molekularnym, gdy u pacjenta występują objawy wieloukładowe, co nie pozwala na dobranie panelu NGS, 7. u których brak jest klinicznych wskazań do badania genetycznego za pomocą panelu NGS, 8. którzy nie wyrażą zgody na badanie lub w przypadku których zgody nie wyraża ich opiekun prawny.
	Pozostałe wymagania	1. Średni panel NGS stosuje się w diagnostyce pacjentów z nieswoistymi lub złożonymi objawami klinicznymi, które mogą występować w przebiegu wielu chorób monogenowych, obejmujących analizą >40 genów. 2. Obowiązuje porada genetyczna przed i po badaniu panelem NGS udzielana przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej, 3. Czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania: do 60 dni roboczych oraz do 20 dni roboczych dla badań w trybie cito.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Komentarz Agencji dot. wyposażenia w sprzęt i aparaturę medyczną

Jeden z ekspertów wyraził opinię, że do badań o charakterze panelowym całkowicie wystarczający jest sekwenator o małej lub średniej przepustowości. Wskazano ponadto, że nie wszystkie wymienione urządzenia są wymagane w przypadku diagnostyki techniką NGS. Określono również warunki rozliczania świadczenia, wskazując, że powinna to być jednostka posiadająca praktyczne doświadczenie w zakresie technologii NGS, dysponująca surowymi danymi (plikami FastQ, VCF), dokonująca ich analizy bioinformatycznej oraz interpretacji klinicznej i wydająca wynik badania diagnostycznego. Zwrócono

uwagę, że część placówek medycznych posiada stacje pipetujące do przygotowania bibliotek oraz zaplecze molekularne, jednak nie dysponuje samym sekwenatorem (o odpowiedniej przepustowości) i korzysta z podwykonawców w zakresie procesu przygotowania bibliotek i/lub samego sekwencjonowania.

W opinii analityków AOTMiT przedstawione w projektowanych warunkach realizacji świadczeń wymagania aparaturowe oraz infrastrukturalne odpowiadają standardom organizacyjnym laboratoriów wykonujących diagnostykę genetyczną z wykorzystaniem technologii NGS. Należy zwrócić uwagę w szczególności na jakość oraz zachowanie odpowiedzialności świadczeniodawcy za całość procesu diagnostycznego oraz jakość wyniku badania. Analitycy Agencji zwracają również uwagę, że w diagnostyce panelowej chorób rzadkich wykorzystanie sekwenatorów o małej lub średniej przepustowości może być rozwiązaniem wystarczającym z punktu widzenia efektywności diagnostycznej i organizacyjnej, szczególnie w przypadku ośrodków realizujących ograniczoną liczbę badań.

Wśród pozostałych kwestii wskazywanych w opiniach eksperckich wymieniono konieczność posiadania przez sprzęt wykorzystywany w diagnostyce certyfikatu CE IVD oraz obowiązek walidacji każdej procedury diagnostycznej. Zgodnie z zapisami zawartymi w KŚOZ laboratorium powinno posiadać udokumentowaną walidację wykonywanych badań oraz prowadzić kontrolę reakcji sekwencjonowania, zapewniającą utrzymanie właściwego standardu badań. W opinii analityków Agencji wymogi te stanowią podstawowy element zapewnienia jakości badań laboratoryjnych i pozostają zgodne z międzynarodowymi standardami diagnostyki genetycznej, dlatego uwagi te nie zostały uwzględnione w projekcie warunków realizacji świadczeń.

Ponadto jeden z ekspertów wskazał, że wymóg posiadania sekwenatora NGS jest zasadny, z zastrzeżeniem, że przy spełnieniu innych warunków ośrodek powinien uzyskać dofinansowanie zakupu urządzenia ze środków publicznych z przeznaczeniem do wykonywania rutynowej diagnostyki genetycznej. Rozwiązanie to jest zgodne z założeniami Planu dla Chorób Rzadkich w części dotyczącej doposażenia jednostek wykonujących diagnostykę genetyczną u pacjentów z chorobami rzadkimi.

Komentarz Agencji dot. kryteriów kwalifikacji osób wymagających udzielenia świadczenia

Większość ekspertów nie zgłosiła uwag do kryteriów kwalifikacji określonych w KŚOZ. Jednocześnie jeden z ekspertów wskazał na zasadność doprecyzowania kryteriów poprzez uwzględnienie dodatkowych warunków, takich jak istnienie uzasadnienia klinicznego dla wykonania badania (tj. potencjalny wpływ wyniku na rozpoznanie, leczenie, profilaktykę, monitorowanie lub poradnictwo genetyczne), dostępność minimalnych danych klinicznych niezbędnych do interpretacji wyniku oraz uzyskanie świadomej zgody pacjenta lub opiekuna prawnego. Zasugerowano również doprecyzowanie kryteriów o sytuacje, w których fenotyp jest wysoce charakterystyczny dla mutacji w pojedynczym genie i możliwe jest zastosowanie prostszej diagnostyki pierwszego rzutu. Ponadto wskazano, że do badania powinni być kwalifikowani pacjenci przez lekarza specjalistę danej dziedziny lub lekarza genetyka klinicznego. Jeden z ekspertów zaproponował także rozważenie określenia grup pacjentów priorytetowych w dostępie do świadczenia, takich jak noworodki lub dzieci z szybko pogarszającym się stanem zdrowia, pacjenci wymagający pilnego ustalenia rozpoznania w celu wdrożenia leczenia oraz kobiety ciężarne w sytuacjach, w których wynik diagnostyki może mieć znaczenie dla prowadzenia ciąży. Propozycja ta nie została uwzględniona w projektowanych warunkach realizacji świadczenia. W ramach świadczenia nie przewidziano mechanizmu priorytetyzacji dostępu do diagnostyki genetycznej, a kwalifikacja pacjentów odbywa się na podstawie określonych wskazań klinicznych.

Kryteria kwalifikacji do świadczenia zostały sformułowane na poziomie ogólnym i nie odnoszą się do wskazań zdefiniowanych według klasyfikacji ICD-10. Wynika to ze specyfiki diagnostyki genetycznej w szczególności w chorobach rzadkich, która znajduje zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny oraz w szerokim spektrum chorób, często o znacznej heterogenności genetycznej i klinicznej. W wielu przypadkach kwalifikacja do badania opiera się na obrazie klinicznym wskazującym na określoną grupę chorób genetycznych, a nie na jednoznacznie ustalonym rozpoznaniu jednostki chorobowej. Dotyczy to m.in. takich grup zaburzeń jak zaburzenia neurorozwojowe, w tym niektóre postacie niepełnosprawności intelektualnej, choroby nerwowo-mięśniowe czy inne zespoły o podłożu genetycznym, które mogą obejmować zarówno jednostki chorobowe rzadkie, jak i bardziej rozpowszechnione, lecz o zróżnicowanym i często niesprecyzowanym podłożu molekularnym. Z tego względu określenie szczegółowych kryteriów kwalifikacji poprzez zdefiniowanie ich rozpoznaniami wg klasyfikacji ICD-10 jest niemożliwe do zastosowania w praktyce klinicznej i mogłoby ograniczać dostęp do diagnostyki w przypadkach uzasadnionych klinicznie.

Należy również podkreślić, że wiedza dotycząca genetycznych uwarunkowań chorób stale się rozwija, a nowe geny i warianty patogenne są regularnie identyfikowane. Zdaniem analityków Agencji wprowadzenie do warunków realizacji świadczenia zamkniętej listy genów lub jednostek chorobowych wymagałoby regularnej aktualizacji przepisów w związku z postępem wiedzy medycznej. W niektórych systemach ochrony zdrowia, takich jak w Wielkiej Brytanii, problem ten rozwiązano poprzez opracowanie i regularną aktualizację katalogów badań genetycznych oraz list genów powiązanych z określonymi wskazaniami klinicznymi.

Mając na uwadze powyższe, kryteria kwalifikacji zostały opracowane na podstawie wytycznych, analizy klinicznej oraz opinii ekspertów klinicznych w zakresie genetyki. Ustalenie ich ostatecznego brzmienia będzie wymagało szerszych konsultacji publicznych.

Komentarz Agencji dot. pozostałych wymagań

Wybór małego panelu NGS został określony na podstawie KŚOZ oraz opinii ekspertów klinicznych, zgodnie z którymi panele te znajdują zastosowanie w przypadku dobrze zdefiniowanego fenotypu i niskiej heterogenności genetycznej choroby, obejmując analizę do 40 genów. Według ekspertów są one szczególnie przydatne w diagnostyce m.in. dysplazji kostnych, chorób metabolicznych, wybranych chorób nerwowo-mięśniowych, RASopatii, dziedzicznych chorób serca, wrodzonych wad słuchu, chorób narządu wzroku oraz niektórych chorób nerek, zwłaszcza u noworodków, niemowląt i pacjentów z wielochorobowością.

Wybór średniego panelu NGS również określono na podstawie KŚOZ oraz opinii ekspertów klinicznych, według których panele te stosuje się w sytuacjach większej heterogenności genetycznej oraz bardziej złożonego lub nieswoistego fenotypu i obejmują analizę powyżej 40 genów. Eksperci wskazują, że są one szczególnie przydatne u pacjentów z dysmorfią, zaburzeniami neurorozwojowymi, objawami neurologicznymi (w tym padaczkami rozwojowymi), chorobami metabolicznymi, pierwotnymi niedoborami odporności oraz chorobami nerwowo-mięśniowymi i nerek. Należy jednak zauważyć, że w KŚOZ nie wskazano górnej granicy liczby genów w panelu, a opinie ekspertów klinicznych w tym zakresie pozostają zróżnicowane. Jednocześnie należy podkreślić, że zarówno w dostępnych badaniach klinicznych, jak i w wytycznych dotyczących diagnostyki genetycznej chorób rzadkich nie dokonuje się jednoznacznego rozróżnienia na małe i średnie panele genowe, a zalecenia odnoszą się najczęściej ogólnie do paneli celowanych NGS.

Większość ekspertów zgodziła się co do zasadności wymogu dotyczącego skierowania na badanie przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej oraz obowiązkowej porady genetycznej przed i po wykonaniu badania panelem NGS, podkreślając, że jest to element niezbędny dla prawidłowej interpretacji wyników oraz zapewnienia pacjentowi i jego rodzinie właściwego poradnictwa genetycznego. Jednocześnie jeden z ekspertów wskazał, że w określonych sytuacjach klinicznych możliwość zlecania badań powinni mieć także lekarze innych specjalności (np. kardiolog, diabetolog, endokrynolog). Według analityków Agencji rozważenia wymaga zatem ewentualne rozszerzenie katalogu poradni lub specjalności uprawnionych do wystawiania skierowań na badania genetyczne, przy jednoczesnym zachowaniu obowiązkowej konsultacji w poradni genetycznej zarówno przed wykonaniem badania (w celu analizy dokumentacji pacjenta i ew. historii rodzinnej oraz kwalifikacji pacjenta do diagnostyki genetycznej), jak i na etapie interpretacji wyniku oraz udzielania poradnictwa genetycznego. Takie rozwiązanie mogłoby usprawnić ścieżkę diagnostyczną pacjentów, skrócić czas do postawienia rozpoznania oraz poprawić dostępność badań, przy jednoczesnym zachowaniu standardów jakości i bezpieczeństwa diagnostyki genetycznej. Jednocześnie należy uwzględnić potencjalne ryzyka związane z rozszerzeniem personelu medycznego innych specjalności niż genetyka kliniczna uprawnionych do kierowania na badania genetyczne. Rozwiązanie takie może prowadzić do zwiększenia liczby skierowań, w tym również zleceń nie w pełni uzasadnionych klinicznie, co mogłoby skutkować nadużywaniem badań genetycznych, wzrostem kosztów diagnostyki oraz wydłużeniem czasu oczekiwania na badania oraz porady.

Większość ekspertów (3 z 4) zwróciło uwagę, że określony w KŚOZ czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania (do 60 dni roboczych oraz do 20 dni w trybie *cito*) może być trudny do dotrzymania w warunkach publicznej ochrony zdrowia. Wskazywano na ograniczone zasoby kadrowe laboratoriów genetycznych, rotację personelu wynikającą z różnic wynagrodzeń między sektorem publicznym i prywatnym oraz rosnące zapotrzebowanie na diagnostykę genetyczną. Zdaniem części ekspertów realny czas oczekiwania na wynik może być dłuższy i zależy od rodzaju badania (np. kilka miesięcy dla paneli NGS lub dłużej dla badań o szerszym zakresie), a w przypadku trybu *cito* konieczne może być odrębne finansowanie z uwagi na organizację pracy sekwenatorów. Ponadto zaproponowano rozważenie wprowadzenia

priorytetowych grup pacjentów w dostępie do świadczenia oraz zróżnicowanych terminów realizacji badań w zależności od pilności klinicznej.

12. Potencjał wykonawczy

Wymagania formalne

W KŚOZ oraz w rozdziale 11. wskazano proponowane wymagania, jakie powinny spełniać podmioty realizujące badania z zakresu małych i średnich paneli NGS.

W Polsce zasady realizacji badań genetycznych w medycznych laboratoriach diagnostycznych regulowane są przez szereg przepisów, w tym przede wszystkim przez ustawę z 15 września 2022 r. o medycynie laboratoryjnej (Dz.U. 2025 poz. 1295). Każde laboratorium realizujące badania z zakresu genetyki, działające jako medyczne laboratorium diagnostyczne, ma obowiązek (zgodnie z art. 68 ust. 7 wspomnianej ustawy) dokonać wpisu do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych (KRDL). Dodatkowo, na podstawie art. 106 ust. 1 pkt 1 ustawy o działalności leczniczej z 15 kwietnia 2011 r., laboratoria te muszą zostać ujęte w rejestrze podmiotów wykonujących działalność leczniczą, prowadzonym przez właściwego wojewodę[224].

Załącznik nr 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2025 r. w sprawie standardów jakości dla laboratoriów (Dz.U. 2025 poz. 961) określa standardy jakości dla laboratoriów genetyki medycznej, obejmujące zasady zlecania badań, pobierania, transportu, rejestracji i przechowywania materiału biologicznego. Wymogi obejmują również prowadzenie szczegółowej dokumentacji, stosowania zwalidowanych metod zgodnych m.in. z międzynarodowym systemem zapisu wariantów genetycznych w DNA, RNA i białkach (ang. *Human Genome Variation Society*, HGVS) i innymi standardami. Według Rozporządzenia przewiduje się obowiązkową wewnętrzną kontrolę jakości oraz minimalną liczbę badań rocznych dla utrzymania kompetencji danego laboratorium. Określa się także zasady sporządzania i autoryzacji sprawozdań z badań genetycznych wraz z ich interpretacją. Metody opracowywane w danym laboratorium powinny być walidowane zgodnie z normami PN-EN ISO 15189 i PN-EN ISO 17025[225].

W Polsce nie obowiązuje kompleksowa ustawa regulująca wykonywanie badań genetycznych u człowieka. W związku z tym Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka opracowało system certyfikacji laboratoriów i przygotowało projekt ustawy dotyczącej testów genetycznych wykonywanych w celach zdrowotnych oraz do ustalania pokrewieństwa, którego procedowanie nie zostało sfinalizowane.[226] Certyfikacja PTGC ma na celu zapewnienie wysokich standardów jakości i etyki i obejmuje m.in. techniki molekularne, w tym badania metodą NGS zmian konstytucyjnych i badań prenatalnych[227].

Warto wspomnieć, że jednym z zdań przyjętych w Planie dla Chorób Rzadkich jest zadanie 4. Opracowanie zasad i wdrożenie certyfikacji laboratoriów wykonujących wielkoskalowe badania genomowe mające zastosowanie w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich (szczegółowe rozwiązania dostępne są we wspomnianym dokumencie)[228].

Infrastruktura

- Według informacji zamieszczonych przez KIDL w 2024 r. w Polsce funkcjonowało ponad **260 aktywnych laboratoriów genetycznych**[229].

[224] *Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.*

[225] *Minister Zdrowia. (2025). Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2025 r. w sprawie standardów jakości dla laboratoriów (Dz.U. 2025 poz. 961). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000961/O/D20250961.pdf, dostęp z 04.03.2026 r.*

[226] *Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.*

[227] *Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC). (2019). Certyfikacja Laboratoriów Rekomendowanych przez PTGC na lata 2020-2022. Zasady. Pozyskano z: https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2019/11/2.Certyfikaty-2020-2022-Zasady-certyfikacji.pdf, dostęp z 02.03.2026 r.*

[228] *Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 04.03.2026 r.*

[229] *Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL). (2024). Światowy Dzień Chorób Rzadkich - Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/news/view?id=6885, dostęp z 05.03.2026 r.*

Zgodnie z danymi z wykazu Polskiego Centrum Akredytacji (PCA) liczba laboratoriów medycznych akredytowanych w odniesieniu do norm PN-EN ISO 15189:2013-5 / PN-EN ISO 15189:2023-02 wynosi 16 (stan na 2025 r.). Brak informacji w rejestrze o profilu i wykonywanych badań (w tym badań genetycznych)[230].

Według danych PTGC (stan na wrzesień 2025 r.) istnieje 20 ośrodków posiadających certyfikat PTGC w zakresie paneli NGS w ramach postnatalnej diagnostyki zmian konstytucyjnych oraz 5 ośrodków w zakresie diagnostyki prenatalnej[231].

Tabela 47. Ośrodki posiadające certyfikat PTGC w zakresie paneli NGS

L.p.	Nazwa ośrodka/laboratorium	Adres	Województwo
Diagnostyka postnatalna			
1	GYNCENTRUM Sp. ZOO, Medyczne Laboratorium Diagnostyczne, oddział Sosnowiec	ul. Wojska Polskiego 8A, 42-208 Sosnowiec	śląskie
2	Zakład Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Curie – Państwowy Instytut Badawczy	ul. W. Rentgena 5, 02-781 Warszawa	mazowieckie
3	Instytut Genetyki i Immunologii GENIM	ul. Filaretów 27/2, 20-609 Lublin	lubelskie
4	Zakład Diagnostyki Molekularnej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii	ul. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce	świętokrzyskie
5	Laboratorium Oncogene Diagnostics	ul. Mogilska 86/3, 31-546 Kraków	małopolskie
6	Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Genetyki	ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa	mazowieckie
7	Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" Zakład Genetyki Medycznej, Pracownia Genetyki Molekularnej	al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa	mazowieckie
8	Zakład Genetyki Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu	ul. Mochnackiego 10, 02-042 Warszawa	mazowieckie
9	UCK Uniwersyteckie Centrum Medycyny Laboratoryjnej, Laboratorium Genetyki Klinicznej	ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk	pomorskie
10	Zakład Genetyki Klinicznej UM w Łodzi, Medyczne Laboratorium Genetyczne CSK UM w Łodzi	ul. Pomorska 251, 92-312 Łódź	łódzkie
11	Centrum medyczne MEDGEN Kamila Czerska i Wspólnicy sp. k	ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A, 02-695 Warszawa	mazowieckie
12	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, Zakład Diagnostyki Molekularnej Nowotworów	Plac Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław,	dolnośląskie
13	Instytut CZMP w Łodzi, Zakład Genetyki	ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łodź	łódzkie
14	NZOZ GENOMED Warszawa	ul. Pończowa 12, 02-971 Warszawa	mazowieckie
15	Zakład Genetyki Klinicznej i Molekularnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwice, Państwowy Instytut Badawczy oddział w Gliwicach	ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice	śląskie
16	Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Ambulatoria Uniwersyteckie, Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Genetyki,	ul. Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków	małopolskie
17	Medyczne Laboratoria Diagnostyczne INVICTA	ul. Polna 64, 81-740 Sopot	pomorskie
18	Zakład Genetyki Medycznej WUM	ul. Pawińskiego 3C, 02-106 Warszawa	mazowieckie
19	Zakład Genetyki Medycznej IMiD Warszawa	ul. Kasprzaka 17, 01-211 Warszawa	mazowieckie
20	Laboratorium Genetyki, Uniwersyteckie Centrum Medycyny Laboratoryjnej, UCK WUM	ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa	mazowieckie

[230] *Polskie Centrum Akredytacji (PCA). (2025). Laboratoria medyczne. Wykaz laboratoriów medycznych akredytowanych w odniesieniu do PN-EN ISO 15189:2013-5 / PN-EN ISO 15189:2023-02. Pozyskano z: https://www.pca.gov.pl/akredytowane-podmioty/akredytacje-aktywne/laboratoria-medyczne, dostęp z 06.03.2026 r.*

[231] *Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC). (2025). Certyfikat w zakresie technik molekularnych NGS. Certyfikat w zakresie technik molekularnych: panele NGS w ramach postnatalnej diagnostyki zmian konstytucyjnych. Pozyskano z: https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2025/09/Certyfikat-w-zakresie-technik-molekularnych_NGS.pdf, dostęp z 02.03.2026 r.*

L.p.	Nazwa ośrodka/laboratorium	Adres	Województwo
Diagnostyka prenatalna			
1	GYNCENTRUM Sp. ZOO, Medyczne Laboratorium Diagnostyczne, oddział Sosnowiec	ul. Wojska Polskiego 8A, 42-208 Sosnowiec	śląskie
2	Zakład Genetyki Klinicznej UM w Łodzi, Medyczne Laboratorium Genetyczne CSK UM w Łodzi,	ul. Pomorska 251, 92-312 Łódź	łódzkie
3	Centrum medyczne MEDGEN Kamila Czerska i Wspólnicy sp.k.	ul. Wiktorii Wiedeńskiej 9A, 02-695 Warszawa	mazowieckie
4	Medyczne Laboratoria Diagnostyczne INVICTA	ul. Polna 64, 81-740 Sopot	pomorskie
5	Zakład Genetyki Medycznej IMiD Warszawa	ul. Kasprzaka 17, 01-211 Warszawa	mazowieckie

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC). (2025). Certyfikat w zakresie technik molekularnych NGS. Certyfikat w zakresie technik molekularnych: panele NGS w ramach postnatalnej diagnostyki zmian konstytucyjnych. Pozyskano z: https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2025/09/Certyfikat-w-zakresie-technik-molekularnych_NGS.pdf, dostęp z 02.03.2026 r.

Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych na poziomie AOS w 2024 roku funkcjonowało 55 poradni genetycznych i 3 poradnie genetyczne dla dzieci, które realizowały świadczenia w ramach kontraktu z NFZ[232].

Według danych ze strony chorobyrzadkie.gov 48 poradni posiada status OECR. Funkcjonują one w 26 wielospecjalistycznych szpitalach/instytutach/centrach zapewniając diagnostykę, leczenie oraz kompleksową i koordynowaną opiekę pacjentom z chorobami rzadkimi, współpracując z Europejskimi Sieciami Referencyjnymi (ERN)[233].

Tabela 48. Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich w Polsce

L.p.	Nazwa podmiotu	Adres	Województwo	Zakres Europejskich Sieci Referencyjnych, w których funkcjonują OECR w danym ośrodku[a]
1	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym	ul. Dębinki 7, Gdańsk	pomorskie	○ ds. chorób nerek, ○ ds. chorób hematologicznych, ○ ds. wad wrodzonych i rzadkich, niepełnosprawności umysłowych, ○ ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia).
2	Gdański Uniwersytet Medyczny, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	ul. Nowe Ogrody 1-6, Gdańsk	pomorskie	○ ds. dziedzicznych i wrodzonych zaburzeń, ○ ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia), ○ ds. chorób i schorzeń układu moczowo-płciowego.
3	Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach	ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, Gliwice	śląskie	○ ds. zaburzeń endokrynologicznych, ○ ds. nowotworów u osób dosrosłych (guzy lite).
4	Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka im. Jana Pawła II w Katowicach	ul. Medyków 16, Katowice	śląskie	○ ds. zaburzeń endokrynologicznych.
5	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ul. Ceglana 35, Katowice	śląskie	○ ds. nowotworów u osób dorosłych (guzy lite).
6	Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	ul. Ziołowa 45-47, Katowice	śląskie	○ ds. chorób serca.
7	Szpital Uniwersytecki w Krakowie	ul. Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków	małopolskie	○ ds. chorób neurologicznych, ○ ds. dziedzicznych zaburzeń metabolicznych, ○ ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych.

[232] *Ministerstwo Zdrowia. (2026). Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Mapa potrzeb na lata 2022-2026. Analizy. Ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Pozyskano z: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/, dostęp z 18.03.2026 r.*

[233] *Serwis Ministerstwao Zdrowia i Narodowegoy Funduszu Zdrowia. (MZ i NFZ (2025). Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/swiadczeniodawcy/osrodki-eksperckie-chorob-rzadkich, dostęp z 05.03.2026 r.*

L.p.	Nazwa podmiotu	Adres	Województwo	Zakres Europejskich Sieci Referencyjnych, w których funkcjonują OECR w danym ośrodku[a]
8	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	ul. Wielicka 265, Kraków	małopolskie	o ds. chorób nerek, o ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia), o ds. chorób i schorzeń układu moczowo-płciowego.
9	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	ul. Staszica 16, Lublin	lubelskie	o ds. chorób oczu.
10	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie	ul. Prof. Antoniego Gębali 6, Lublin	lubelskie	o ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia).
11	Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"	ul. Rzgowska 281/289, Łódź	łódzkie	o ds. chorób nerek.
12	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. prof. Stanisława Popowskiego w Olsztynie	ul. Żołnierska 18A, Olsztyn	warmińsko-mazurskie	o ds. anomalii rozwoju twarzoczaszki i zaburzeń laryngologicznych, o ds. wad wrodzonych i rzadkich niepełnosprawności umysłowych.
13	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Europejskim Centrum Zdrowia – Otwock	ul. Konarskiego 13, Otwock	mazowieckie	o ds. chorób układu oddechowego.
14	Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	ul. Szpitalna 27/33, Poznań-Jeżyce	wielkopolskie	o ds. zaburzeń endokrynologicznych.
15	Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	ul. Polna 33, Poznań-Jeżyce	wielkopolskie	o ds. schorzeń skóry.
16	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie	ul. Powstańców Wielkopolskich 72, Szczecin	zachodniopomorskie	o ds. zespołów genetycznego ryzyka rozwoju nowotworu.
17	Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"	ul. Aleja Dzieci Polskich 20, Warszawa	mazowieckie	o ds. padaczki, o ds. wad wrodzonych i rzadkich niepełnosprawności umysłowych, o ds. dziedzicznych zaburzeń metabolicznych, o ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia), o ds. chorób hepatologicznych, o ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych, o ds. przeszczepów u dzieci.
18	Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie	ul. Żwirki i Wigury 63A, Warszawa	mazowieckie	o ds. zaburzeń endokrynologicznych.
19	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	ul. Banacha 1A, Warszawa	mazowieckie	o ds. chorób nerwowo-mięśniowych, o ds. chorób hepatologicznych o ds. zaburzeń endokrynologicznych
20	Instytut Matki i Dziecka (IMiD)	ul. Kasprzaka 17 A, Warszawa	mazowieckie	o ds. dziedzicznych zaburzeń metabolicznych, o ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hematoonkologia).
21	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	ul. Płocka 26, Warszawa	mazowieckie	o ds. chorób układu oddechowego.
22	Instytut Psychiatrii i Neurologii	ul. Sobieskiego 9, Warszawa	mazowieckie	o ds. chorób neurologicznych.
23	Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. Eleonory Reicher (NIGRiR)	ul. Spartańska 1, Warszawa	mazowieckie	o ds. chorób tkanki łącznej i układu mięśniowo-szkieletowego, o ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych.
24	Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie	ul. W.K. Roentgena 5, Warszawa	mazowieckie	o ds. nowotworów u osób dorosłych (guzy lite), o ds. chorób hematologicznych.

L.p.	Nazwa podmiotu	Adres	Województwo	Zakres Europejskich Sieci Referencyjnych, w których funkcjonują OECR w danym ośrodku[a]
25	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	ul. Borowska 213, Wrocław	dolnośląskie	○ ds. dziedzicznych i wrodzonych zaburzeń
26	Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum Medycyny Ratunkowej (Wrocław)	ul. gen. Augusta Emila Fieldorfa 2, Wrocław	dolnośląskie	○ ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hemato-onkologia)
	SUMA OECR			

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ i NFZ (2025). Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/swiadczeniodawcy/osrodki-eksperckie-chorob-rzadkich, dostęp z 05.03.2026 r.

[a] Każda z sieci ERN wskazanych w tej kolumnie oznacza odrębny OECR funkcjonujący w strukturach danego podmiotu.

Personel

Według danych KIDL (stan na 31.12.2024 r.) w Polsce zarejestrowanych było 18 841 diagnostów laboratoryjnych[234]. KIDL w 2024 r. opublikował również informację, że:

- **240 diagnostów laboratoryjnych posiadało specjalizację laboratoryjnej genetyki medycznej,**
- ponad 85 diagnostów było w jej trakcie lub oczekiwało na egzamin,
- na jednego lekarza specjalistę genetyki klinicznej przypadało 1,6 diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją z laboratoryjnej genetyki medycznej[235].

W związku z tym zgodnie z Raportem z 2023 r. na temat badań genetycznych w Polsce ocenia się, że liczba diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją laboratoryjnej genetyki medycznej jest niewystarczająca wskazując jednocześnie na wysokie kompetencje obecnego personelu i znaczący potencjał do dalszego rozwoju diagnostyki genetycznej w Polsce[236].

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej (NIL) liczba **lekarzy ze specjalizacją genetyka kliniczna** wynosi 163, z czego 158 jest czynnych zawodowo (stan na 31.12.2025 r.)[237]. Natomiast według spisu sporządzonego 01.03.2025 r. przez Konsultant krajową w dziedzinie genetyki klinicznej czynnych zawodowo jest 132 ze 153 lekarzy specjalistów genetyki klinicznej. Ponadto 55 lekarzy było w tamtym czasie w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej.[238].

W laboratoriach wykonujących badania z zakresu biologii molekularnej, w tym analizy oparte na technologiach NGS, **znaczną część personelu stanowią biolodzy, biotechnolodzy, genetycy, biomedycy oraz absolwenci kierunków pokrewnych, którzy nie posiadają prawa wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego.** Zgodnie z ustawą o medycynie laboratoryjnej z 2022 roku osoby te mogą wykonywać czynności z zakresu medycyny laboratoryjnej, jednak wyłącznie pod nadzorem diagnosty laboratoryjnego. Obecnie brak jest dokładnych danych określających liczbę osób wykonujących badania z zakresu genetyki (w tym paneli NGS) w laboratoriach genetycznych. Szacuje się, że w jednym laboratorium pracuje średnio od 10 do 25 osób, co w skali kraju może odpowiadać około 2 600–6 500 pracownikom (przy

[234] Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL). (2025). Sprawozdanie z działalności samorządu diagnostów laboratoryjnych za rok 2024. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/get-file/14635, dostęp z 05.03.2026 r.

[235] Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL). (2024). Światowy Dzień Chorób Rzadkich - Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/news/view?id=6885, dostęp z 05.03.2026 r.

[236] Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.

[237] Naczelna Izba Lekarska (NIL). (2025). Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentystów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i nie wykonujących zawodu. Pozyskano z: https://nil.org.pl/uploaded_files/1768208069_31122025-zestawienie-nr-4.pdf, dostęp z 05.03.2026 r.

[238] Latos-Bieleńska, A. (2025). Raport. Genetyka kliniczna w Polsce – stan aktualny i proponowane działania zaradcze. Załącznik Nr 5 do Zlecenia z Ministerstwa Zdrowia dotyczącego „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi" oraz „Badanie genomuczłowieka metodą sekwencjonowanianastępnej generacji (NGS) - średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkichspowodowanych mutacjami germinalnymi".

założeniu 260 czynnych laboratoriów w kraju – wyliczenia oparte na założeniach w podanym źródle informacji). Jedynie niewielka część z nich prawdopodobnie posiada specjalizację z zakresu laboratoryjnej genetyki medycznej[239].

Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, przepustowość

W Polsce nie funkcjonuje obecnie baza danych gromadząca informacje na temat liczby funkcjonujących sekwenatorów NGS. Zgodnie z Planem dla Chorób Rzadkich w 2026 r. planowane jest przeprowadzenie analizy aktualnego wyposażenia laboratoriów diagnostycznych w podmiotach leczniczych o profilu dziecięcym, których komórki organizacyjne posiadają status OECR lub planują ubiegać się o jego nadanie. Analiza obejmie ocenę dostępności najnowocześniejszego sprzętu umożliwiającego wykonywanie nowoczesnej diagnostyki genetycznej, immunologicznej i metabolicznej.[240].

Zgodnie z opinią części ekspertów klinicznych szacowana liczba ośrodków zdolnych do rutynowego wykonywania paneli NGS to ok. 20–40 ośrodków skoncentrowanych głównie w dużych ośrodkach akademickich i sieciach laboratoriów w największych miastach w danym województwie. Przepustowość szacowana jest na ok. 25-160 tys. badań rocznie, przy czym najbardziej prawdopodobny przedział to ok. 50-100 tys. paneli genowych NGS (ok. 60-75% będą stanowiły małe panele, a 25-40% średnie). Eksperci zauważyli również, że rzeczywista liczba zainstalowanych sekwenatorów może być wyższa, ponieważ część z nich funkcjonuje jedynie w ramach badań naukowych i nie może być używania do diagnostyki medycznej.

Analiza potencjału podmiotów realizujących badania genetyczne

Szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów, którzy w okresie 2019–10.2025 otrzymali poradę genetyczną oraz zostali poddani badaniu genetycznemu, zostały przedstawione w rozdziale 10.1. Dane te uwzględniają m.in. produkty rozliczeniowe dotyczące badań wykonywanych metodą NGS. Przedstawiono je w poniższej tabeli, uwzględniono w niej wyłącznie produkty, dla których warunki realizacji wskazują jednoznacznie na możliwość wykonywania danego badania metodą NGS, w tym produkty:

- wskazane w KŚOZ jako badania służące do rozliczania badań NGS w chorobach nowotworowych, przy czym produkty te obejmuje także inne metody badań genetycznych (analizę kariotypu oraz badania FISH/ISH):
    - 5.53.01.0005002 Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych – charakterystyka produktu wskazuje, że odpowiada on definicji małego panelu NGS wskazanej w KŚOZ (analiza **6-40 amplikonów** metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS albo sekwencjonowanie NGS dla wariantów germinalnych **do 0,2 Mb**);
    - 5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych – produkt zbliżony do definicji średniego panelu NGS wskazanej w KŚOZ (sekwencjonowanie NGS **powyżej 40 amplikonów**);
- w których nazwie wprost wskazano metodę NGS:
    - 5.10.00.0000174 Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 **metodą NGS;**
    - 5.10.00.0000185 Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki **sekwencjonowania następnej generacji (NGS)**.

Dane sprawozdawcze NFZ wskazują na wyraźny trend wzrostowy liczby produktów jednostkowych służących do rozliczania badań NGS. Na ich podstawie obecny potencjał w zakresie liczby takich badań można szacować na ponad 40 tys. Należy przy tym zauważyć, że sposób prezentacji danych rozliczeniowych NFZ uniemożliwia określenie jaki odsetek produktów 5.53.01.0005002 i 5.53.01.0005003 stanowiły badania wykonywane metodą NGS.

[239] *Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.*

[240] *Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ i NFZ (2025). Plan dla chorób rzadkich. Plan dla Chorób Rzadkich na 2026 r. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/plan-dla-chorob-rzadkich, dostęp z 09.03.2026 r.*

Tabela 49. Liczba unikalnych pacjentów, u których w okresie 2019–10.2025 wykonano badania genetyczne metodą NGS

Produkt jednostkowy	2019	2020	2021	2022	2023	2024	1-10. 2025	Suma[a]
Leczenie szpitalne								
5.53.01.0005002 Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych[a]	6 846	7 708	8 916	11 294	14 407	15 679	13 841	**75 251**
5.53.01.0005003 Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych[a]	4 474	5 378	7 766	9 155	15 811	24 749	20 929	**86 090**
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie								
5.10.00.0000174 Badanie mutacji w genach BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 metodą NGS	-	-	-	369	4 210	5 267	4 410	**14 104**
5.10.00.0000185 Wykrycie nosicielstwa mutacji w genach APC, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, MUTYH, EPCAM, PTEN, wykonywanego metodami biologii molekularnej z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS)	-	-	-	1	213	401	430	**1 043**
Suma[a]	**11 229**	**12 979**	**16 553**	**20 622**	**34 161**	**45 351**	**39 034**	**171 353**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ

[a] Łączna liczba unikalnych pacjentów jest mniejsza niż suma z kolejnych lat oraz suma pacjentów z poszczególnych produktów jednostkowych z uwagi na możliwość ich otrzymania przez tych samych pacjentów w kolejnych latach oraz więcej niż jednego w danym roku

Badania genetyczne uwzględnione w ww. tabeli w latach 2024 i 2025 (dane do października) rozliczane były przez 226 świadczeniodawców. We wskazanym powyżej okresie łącznie 23 jednostki wykonały badania przynajmniej 1 000 unikalnych pacjentów, uwzględniono je w poniższej tabeli. Kolejnych 100 świadczeniodawców wykonało badania u 100–999 pacjentów, reszta jednostek (103) wykonała badania u mniej niż 100 pacjentów.

Tabela 50. Świadczeniodawcy rozliczający najwięcej produktów jednostkowych dla badań genetycznych metodami NGS w okresie 2024–10.2025

Świadczeniodawca	Województwo	Rok		Suma[a]
		2024	2025 (do października)	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	dolnośląskie	2 797	2 406	**5 099**
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	świętokrzyskie	1 594	1 360	**2 920**
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy	śląskie	1 418	1 410	**2 795**
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	łódzkie	1 496	1 246	**2 679**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	podkarpackie	1 347	1 177	**2 496**
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	mazowieckie	1 083	1 201	**2 275**
Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	kujawsko-pomorskie	1 091	988	**2 068**
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	pomorskie	1 295	781	**2 038**
Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku	podlaskie	708	814	**1 512**
Lux Med Onkologia Spółka z o.o.	mazowieckie	722	786	**1 490**
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	małopolskie	802	667	**1 438**
Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii I Janusza Zeylandów	wielkopolskie	782	627	**1 409**

Świadczeniodawca	Województwo	Rok		Suma[a]
		2024	2025 (do października)	
Beskidzkie Centrum Onkologii-Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	śląskie	657	709	**1 357**
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	mazowieckie	753	538	**1 282**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	wielkopolskie	703	581	**1 257**
Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	warmińsko-mazurskie	549	673	**1 210**
Medycyna Diagnostyczna Spółka z o.o.	zachodniopomorskie	575	614	**1 189**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	lubelskie	630	519	**1 142**
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	lubelskie	608	527	**1 120**
Katowickie Centrum Onkologii	śląskie	648	460	**1 101**
Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza	podkarpackie	656	453	**1 098**
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli	lubelskie	600	528	**1 095**
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	zachodniopomorskie	514	512	**1 017**
Suma[a]		**22 028**	**19 577**	**41 087**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ

[a] Łączna liczba unikalnych pacjentów jest mniejsza niż suma z kolejnych lat oraz suma pacjentów z poszczególnych produktów jednostkowych z uwagi na możliwość ich otrzymania przez tych samych pacjentów w kolejnych latach oraz więcej niż jednego w danym roku

W okresie 2024–10.2025 r. najwięcej produktów jednostkowych uwzględniających badania genetyczne z wykorzystaniem NGS rozliczono w województwach mazowieckim, śląskim i dolnośląskim (w każdym z nich w ww. okresie powyżej 8 000 i przynajmniej 3 700 rocznie). W 8 kolejnych województwach liczba tych produktów była zbliżona i w analizowanym okresie mieściła się w przedziale ok. 4 000–5 800, najmniej produktów rozliczono w województwach: świętokrzyskim, podlaskim, warmińsko-mazurskim, lubuskim i opolskim – od ok. 1 200 do 3 400.

Tabela 51. Liczba produktów jednostkowych dla badań genetycznych wykorzystujących metody NGS rozliczonych w poszczególnych województwach w okresie 2024–10.2025

Świadczeniodawca	Rok		Suma[a]
	2024	2025 (do października)	
mazowieckie	6 312	5 792	**11 927**
śląskie	6 223	5 516	**11 610**
dolnośląskie	4 508	3 714	**8 059**
wielkopolskie	3 287	2 628	**5 844**
łódzkie	3 252	2 659	**5 791**
małopolskie	3 018	2 539	**5 491**
lubelskie	3 019	2 532	**5 456**
kujawsko-pomorskie	2 792	2 314	**5 022**
podkarpackie	2 571	2 136	**4 636**
zachodniopomorskie	2 086	2 131	**4 152**
pomorskie	2 456	1 657	**4 045**
świętokrzyskie	1 889	1 559	**3 404**
podlaskie	1 399	1 392	**2 772**
warmińsko-mazurskie	1 339	1 306	**2 619**
lubuskie	668	678	**1 333**
opolskie	655	585	**1 215**
Suma[a]	**45 351**	**39 034**	**83 060**

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie danych sprawozdawczych NFZ

[a] Łączna liczba unikalnych pacjentów jest mniejsza niż suma z kolejnych lat oraz suma pacjentów z poszczególnych produktów jednostkowych z uwagi na możliwość ich otrzymania przez tych samych pacjentów w kolejnych latach oraz więcej niż jednego w danym roku

Podsumowanie

Realizacja badań genetycznych (w tym małych i średnich paneli NGS) odbywa się w Polsce w ramach ścisłych regulacji prawnych. Laboratoria muszą być wpisane do ewidencji KRDL (rejestr KIDL) oraz rejestru wykonujących działalność leczniczą (RPWDL), a ich praca podlega standardom jakości zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2025 r. w sprawie standardów jakości dla laboratoriów. Dokument ten określa zasady postępowania z materiałem biologicznym, wymagania dotyczące dokumentacji, walidacji metod zgodnych z normami ISO oraz zasady raportowania wyników. W Polsce nie ma kompleksowej ustawy o testach genetycznych, dlatego wysokie standardy jakości zapewnia m.in. certyfikacja PTGC, Plan dla Chorób Rzadkich zakłada wdrożenie dodatkowego systemu certyfikacji laboratoriów wykonujących wieloskalowe badania genomowe.

Infrastruktura laboratoriów genetycznych w Polsce obejmuje ponad 260 laboratoriów, z których wg danych PCA 16 posiada akredytację ISO 15189. Certyfikat PTGC dla wykonywania paneli NGS w diagnostyce postnatalnej posiada 20 laboratoriów, a w diagnostyce prenatalnej 5 laboratoriów. Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych na poziomie AOS w 2024 roku funkcjonowało 55 poradni genetycznych i 3 poradnie genetyczne dla dzieci, które realizowały świadczenia w ramach kontraktu z NFZ. Według danych ze strony chorobyrzadkie.gov 48 poradni posiada status OECR. Funkcjonują one w 26 wielospecjalistycznych szpitalach/instytutach/centrach zapewniając diagnostykę, leczenie oraz kompleksową i koordynowaną opiekę pacjentom z chorobami rzadkimi, współpracując z Europejskimi Sieciami Referencyjnymi.

Dostępność wykwalifikowanego personelu jest ograniczona. Spośród 18 841 diagnostów laboratoryjnych, jedynie ok. 240 ma specjalizację z laboratoryjnej genetyki medycznej. Liczba specjalistów genetyki klinicznej wynosi ok. 130-160 czynnych zawodowo, a kolejne osoby są w trakcie specjalizacji. W laboratoriach pracują również biolodzy, biotechnolodzy, genetycy, biomedycy oraz absolwenci kierunków pokrewnych, którzy nie posiadają prawa wykonywania zawodu diagnosty laboratoryjnego. Szacuje się, że laboratoria zatrudniają łącznie ok. 2 600 – 6 500 takich osób. Podkreśla się wysokie kompetencje personelu, ale także jego niedobór.

Nie istnieje oficjalny rejestr sekwenatorów NGS w Polsce. W 2026 r. planowane jest przeprowadzenie analizy aktualnego wyposażenia laboratoriów diagnostycznych w podmiotach leczniczych o profilu dziecięcym, których komórki organizacyjne posiadają status OECR lub planują ubiegać się o jego nadanie. Według opinii ekspertów od 20 do 40 ośrodków posiada obecnie możliwości rutynowego wykonywania paneli NGS, głównie w dużych ośrodkach akademickich. Łączna przepustowość szacowana jest na 50 – 100 tys. badań rocznie (z potencjalnym zakresem 25-160 tys.), przy czym dominują małe panele NGS. Część sprzętu dostępnego w Polsce jest wykorzystywana jedynie w celach naukowych i są ograniczone do takich celów, w związku z tym nie mogą być wykorzystywane w diagnostyce.

Analiza danych sprawozdawczych NFZ dla okresu 2024–10.2025 r. wskazuje na wyraźny trend wzrostowy liczby krotności produktów jednostkowych uwzględniających badania NGS, rozliczanych przez świadczeniodawców. Na ich podstawie obecny potencjał w zakresie liczby takich badań można szacować na ponad 40 tys. Należy przy tym zauważyć, że sposób prezentacji danych rozliczeniowych NFZ uniemożliwia określenie jaki odsetek produktów 5.53.01.0005002 i 5.53.01.0005003 stanowiły badania wykonywane metodą NGS. Przedmiotowe produkty jednostkowe rozliczane były przez 226 świadczeniodawców, z czego 23 jednostki wykonały badania u przynajmniej 1 000 unikalnych pacjentów. Najwięcej produktów w analizowanym okresie rozliczono w województwach: mazowieckim, śląskim i dolnośląskim (w każdym z nich w ww. okresie powyżej 8 000 i przynajmniej 3 700 rocznie), najmniej w województwach: świętokrzyskim, podlaskim, warmińsko-mazurskim, lubuskim i opolskim (od ok. 1 200 do 3 400).

13. Podsumowanie i kluczowe wnioski

Przedmiot zlecenia

Zlecenie dotyczyło wydania rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej pn.:

- Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi oraz
- Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

jako świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem warunków realizacji świadczenia oraz potencjału wykonawczego.

Oceniana technologia medyczna/świadczenie medyczne

NGS jest jedną z najbardziej czułych technik wykrywania zmian w materiale genetycznym. Polega na określaniu struktury materiału genetycznego z dokładnością do pojedynczego nukleotydu. Jego kluczową cechą jest zastosowanie tzw. sekwencjonowania wysokoprzepustowego, które umożliwia analizę wielu tysięcy do milionów cząsteczek DNA i RNA. Wydajność takiego procesu jest nieporównywalnie wyższa niż tradycyjnego sekwencjonowania metodą Sangera, dzięki czemu NGS jest użytecznym narzędziem diagnozowania chorób genetycznych.

Małe panele NGS (≤40 genów) stosuje się przy dobrze zdefiniowanym fenotypie i niskiej heterogenności genetycznej, natomiast średnie (>40 genów) – w przypadkach bardziej złożonych lub nieswoistych fenotypach. Jednocześnie należy podkreślić, że zarówno w dostępnych badaniach klinicznych, jak i w wytycznych dotyczących diagnostyki genetycznej chorób rzadkich nie dokonuje się jednoznacznego rozróżnienia na małe i średnie panele genowe, a zalecenia odnoszą się najczęściej ogólnie do paneli celowanych NGS. Powyższy podział został zaproponowany przez ekspertów klinicznych.

Wytyczne kliniczne

NGS jest uznawane za podstawowe narzędzie diagnostyczne w chorobach rzadkich o podłożu genetycznym, zwłaszcza przy złożonym lub nietypowym fenotypie, zarówno jako badanie pierwszego rzutu, jak i kolejny etap diagnostyki, gdy metody konwencjonalne nie doprowadziły do postawienia diagnozy. Diagnostyka genetyczna powinna być poprzedzona dokładną oceną kliniczną. NGS zaleca się także w ciążach obarczonych wysokim ryzykiem wad, szczególnie gdy nie wykonano wcześniejszych badań genetycznych i brakuje materiału biologicznego do analizy. Wybór metody NGS zależy od specyfiki podejrzewanej choroby – we wskazaniach charakteryzujących się dużą heterogennością genetyczną lub przy braku jasnego rozpoznania klinicznego rekomendowane są szerokie panele, sekwencjonowanie eksomu lub genomu.

Należy podkreślić, że większość odnalezionych wytycznych nie różnicuje paneli genowych na małe i średnie oraz nie formułuje odrębnych zaleceń i kryteriów kwalifikacji dla poszczególnych rodzajów paneli genowych NGS, tym samym sformułowane zalecenia w większości odnoszą się ogólnie do ich stosowania. Jedynie dokumenty z Wielkiej Brytanii wprost wskazują na zasadność zastosowania testów dużych paneli genów oraz małych lub średnich paneli genowych, jeśli wyniki kliniczne wskazują na węższe spektrum przyczyn choroby.

Wcześniejsze postępowanie administracyjne

Badanie genomu człowieka z wykorzystaniem NGS, w różnych wskazaniach i zakresach, było przedmiotem 6 rekomendacji Prezesa AOTMiT. We wszystkich postępowaniach wydano rekomendację pozytywną, przy czym w 3 przypadkach uzależniono ją od uwzględnienia dodatkowych warunków.

Alternatywne technologie medyczne

Za komparatory dla paneli celowanych NGS uznano etapową diagnostykę genetyczną z wykorzystaniem metod klasycznych (sekwencjonowanie Sangera, MLPA, PCR) oraz, w bardziej złożonych przypadkach, technologie wysokoprzepustowe, takie jak WES i WGS.

Pacjenci z chorobami rzadkimi w ramach procesu diagnostycznego, poza badaniami genetycznymi, przechodzą także inne badania, przy czym odmienna specyfika tych wskazań często wiąże się z istotnymi różnicami w ich ścieżce diagnostycznej. Badania te w niniejszej analizie nie zostały ujęte jako komparatory.

Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby rzadkiej o podłożu germinalnym (bez zawężenia do konkretnych jednostek chorobowych), u których istnieje zasadność przeprowadzenia diagnostyki z wykorzystaniem paneli celowanych NGS. Dobór wielkości panelu powinien być dostosowany do obrazu klinicznego oraz stopnia heterogenności genetycznej choroby.

Należy przy tym zauważyć, że z uwagi na specyfikę grupy chorób rzadkich (w tym ich znaczącą liczbę i różnorodność) nie jest możliwe ustalenie zamkniętej listy wskazań stanowiących kryteria kliniczne kwalifikacji do świadczenia.

Analiza kliniczna

W analizie klinicznej uwzględniono łącznie 48 badań obejmujących stosowanie małych lub średnich paneli NGS w zróżnicowanych wskazaniach z obszaru chorób rzadkich o podłożu germinalnym.

Na podstawie analizy 12 badań wykazano, że skuteczność diagnostyczna małych paneli NGS jest zróżnicowana i zależy od analizowanej choroby rzadkiej oraz liczby genów uwzględnionych w panelu. W badaniach obserwacyjnych wynosiła od 15,8% do 94%. W badaniu z randomizacją wykazano wyższą skuteczność diagnostyczną panelu NGS w układowych chorobach autozapalnych w porównaniu z sekwencjonowaniem metodą Sangera, jednak wpływ na decyzje terapeutyczne nie różnił się istotnie między strategiami.

Na podstawie analizy 36 badań dotyczących średnich paneli NGS wykazano, że zakres ich skuteczności diagnostycznej jest szeroki i wyraźnie zależy od jednostki chorobowej, stopnia precyzji fenotypu klinicznego oraz wcześniejszej ścieżki diagnostycznej pacjenta. Najwyższe wartości uzyskiwano w populacjach dobrze zdefiniowanych klinicznie, natomiast istotnie niższe w heterogenicznych kohortach po wcześniejszej nieskutecznej diagnostyce. Wyniki te wskazują, że optymalizacja kwalifikacji pacjentów oraz właściwe umiejscowienie paneli NGS w algorytmie diagnostycznym może istotnie zwiększać efektywność uzyskiwania rozpoznania molekularnego. Niezależnie od obszaru klinicznego panele NGS charakteryzowały się bardzo wysoką trafnością analityczną, z czułością i swoistością najczęściej w zakresie 96–100%.

Rejestry kliniczne

W Polsce funkcjonuje kilkadziesiąt rejestrów chorób rzadkich. Planowane jest uruchomienie Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich, którego celem będzie integracja danych epidemiologicznych i wsparcie planowania opieki. W Europie działa ponad 800 rejestrów, w tym kliniczne rejestry pacjentów, funkcjonują także platformy integrujące dane i wspierające współpracę takie jak Orphanet, ERN i RD-Connect. Istotną rolę w diagnostyce NGS odgrywają także bazy genetyczne (np. ClinVar, OMIM, PanelAPP), wspierające interpretację wyników badań.

Opinie ekspertów klinicznych

Wskazano na zasadność refundacji małych i średnich paneli celowanych NGS. Ich zastosowanie znacznie zwiększa efektywność diagnostyki chorób rzadkich, pozwala na jednoczesną analizę wiele genów, skraca czas postawienia diagnozy i zwiększa odsetek trafnych rozpoznań, co ułatwia szybkie wdrażanie odpowiedniego leczenia. Zdaniem ekspertów małe i średnie panele NGS są też bardziej opłacalne niż liczne badania jednogenowe i generują mniej niejednoznacznych wyników niż WES/WGS.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich są finansowane ze środków publicznych w większości analizowanych krajów (15 z 17), przy czym zakres refundacji jest zróżnicowany. Badania są refundowane głównie wtedy, gdy ich wynik może wpłynąć na postępowanie kliniczne, a diagnostyka realizowana jest w akredytowanych laboratoriach według określonych standardów jakości. W części państw obserwuje się również centralizację diagnostyki oraz stopniowe przechodzenie od paneli klasycznych do analiz panelowych opartych na WES/WGS.

Przegląd analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano 6 badań z zakresu chorób rzadkich o podłożu germinalnym. Dotyczyły one wąsko zdefiniowanych wskazań (wybrane nowotwory, choroby nefrologiczne, pediatryczne i wykrywane prenatalnie), nie zidentyfikowano żadnych badań ekonomicznych dla populacji zdefiniowanej szeroko (ogółu chorób rzadkich o podłożu germinalnym) W 5 z 6 badań wykazano efektywność kosztową paneli NGS względem standardowej

ścieżki diagnostycznej. Wykazano obniżenie kosztów diagnostyki, zwiększenie liczby prawidłowych diagnoz oraz poprawę jakości życia pacjentów. Korzyści obserwowano również w strategiach sekwencyjnych i hybrydowych.

Aktualny stan finansowania

Wnioskowane świadczenia nie są obecnie finansowane ze środków NFZ w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Badanie NGS jest natomiast finansowane ze środków publicznych w przypadku niektórych częstych nowotworów. Należy przy tym zauważyć, że wśród nich występują również ich rzadkie podtypy, co wskazuje na częściową możliwość wykonania badań NGS w wybranych, nielicznych onkologicznych chorobach rzadkich.

W ramach AOS badania NGS są objęte finansowaniem ze środków publicznych w dziedzicznie uwarunkowanych nowotworach: piersi, jajnika, jelita grubego, błony śluzowej trzonu macicy; w leczeniu szpitalnym – w szeregu często występujących nowotworów.

Opinia Prezesa NFZ

W opinii Prezesa NFZ wskazano, że małe oraz średnie panele celowane NGS stanowią obecnie standard diagnostyki genetycznej chorób rzadkich o znanym podłożu molekularnym. Na podstawie wskazywanych w KŚOZ kosztów paneli oraz zakładanego zapotrzebowania, łączny koszt świadczeń oszacowano na ok. 24,8–31 mln zł rocznie. Wskazano przy tym, że z uwagi na niepewność dotyczącą rzeczywistej populacji docelowej i skali wykorzystania świadczenia, obecnie nie jest możliwe dokonanie dokładnej i rzetelnej oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia.

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym obejmującym lata 2026–2028. Z uwagi na brak możliwości wiarygodnego określenia kosztów scenariusza istniejącego obejmuje wyłącznie scenariusz nowy, zakładający finansowanie analizowanych świadczeń ze środków publicznych. W wariancie podstawowym szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio dla małych paneli celowanych NGS: 3 200, 3 600 i 4 000 oraz dla średnich paneli celowanych NGS: 4 800, 5 400 i 6 000 pacjentów w kolejnych latach analizy.

Łączne koszty finansowania analizowanych świadczeń w latach 2026–2028 w wariancie podstawowym oszacowano na 83,7 mln zł, w tym 27 mln zł dla małych paneli celowanych NGS oraz 56,7 mln zł dla średnich paneli celowanych NGS. Zgodnie z analizą wrażliwości całkowite wydatki płatnika publicznego w analizowanym okresie mieszczą się w przedziale od 56,2 mln zł do 98,6 mln zł.

Potencjał wykonawczy

W Polsce funkcjonuje ponad 260 laboratoriów genetycznych, z których 16 posiada akredytację ISO 15189, 20 – certyfikat PTGC dla wykonywania paneli NGS w diagnostyce postnatalnej, a 5 – w diagnostyce prenatalnej. Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych na poziomie AOS w 2024 roku funkcjonowało 55 poradni genetycznych i 3 poradnie genetyczne dla dzieci, które realizowały świadczenia w ramach kontraktu z NFZ. Według danych ze strony chorobyrzadkie.gov 48 poradni posiada status OECR. Funkcjonują one w 26 wielospecjalistycznych szpitalach/ instytutach/centrach zapewniając diagnostykę, leczenie oraz kompleksową i koordynowaną opiekę pacjentom z chorobami rzadkimi, współpracując z Europejskimi Sieciami Referencyjnymi (ERN).

Analiza danych sprawozdawczych NFZ z lat 2019-2025 wskazuje na dynamiczny wzrost liczby produktów jednostkowych dla badań genetycznych z wykorzystaniem NGS rozliczanych przez świadczeniodawców. Na ich podstawie obecny potencjał w zakresie liczby takich badań można szacować na ponad 40 tys. Należy przy tym zauważyć, że sposób prezentacji danych rozliczeniowych NFZ uniemożliwia określenie jaki odsetek niektórych produktów jednostkowych w rzeczywistości stanowiły badania wykonywane metodą NGS (produkty te umożliwiają również rozliczenie innych badań genetycznych).

Kluczowe wnioski

- W literaturze, w tym w wytycznych klinicznych, brak jest jednoznacznego podziału i definicji na małe, średnie i duże panele celowane NGS. Zgodnie z KŚOZ i opiniami ekspertów przyjęto następujące założenia:
  - mały panel NGS: wielkość do 0,2 mln par zasad (maksymalnie 40 genów), dedykowany do diagnostyki fenotypów o znanym podłożu genetycznym, powiązany z ograniczoną liczbą genów lub chorobą jednogenową;

  - średni panel NGS: wielkość od 0,2 mln (najczęściej do 12 mln par zasad) (>40 genów), dedykowany do diagnostyki pacjentów z objawami klinicznymi, które mogą wystąpić w przebiegu wielu chorób monogenowych
- Dostępne dowody naukowe wskazują, że panele NGS stanowią skuteczne narzędzie diagnostyczne w chorobach rzadkich, a ich efektywność zależy przede wszystkim od właściwej kwalifikacji pacjentów, precyzyjnego określenia fenotypu klinicznego oraz odpowiedniego umiejscowienia badania w algorytmie diagnostycznym.
- Skuteczność diagnostyczna paneli NGS w poszczególnych wskazaniach jest zróżnicowana. Jej najwyższe wartości obserwowano w wybranych badaniach i specyficznych populacjach pacjentów:
  - małe panele NGS: w pojedynczych badaniach dotyczących chorób metabolicznych (94,4% w populacji pacjentów z wątrobową postacią choroby spichrzeniowej glikogenu oraz zaburzeniami spichrzeniowymi lizosomów), nefrologicznych (72% u pacjentów z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek), immunologicznych (60% w populacji pacjentów z ciężkim złożonym niedoborem odporności) oraz w ortopedii (92% u pacjentów z mnogimi kostniakochrzęstniakami);
  - średnie panele NGS: w chorobach hematologicznych wynosiły one od 26% do 83,5% (najwyżej w dziedzicznych niedokrwistościach), w dziedzicznych dystrofiach siatkówki od 37,4% do 72,9%, w dziedzicznych chorobach nerek od 17% do 88% (najwyżej w torbielowatych chorobach nerek) oraz we wrodzonych błędach metabolizmu i chorobach mitochondrialnych od 11% do 70% (do 85% po uwzględnieniu VUS, najwyżej w populacjach z dobrze zdefiniowanym fenotypem kliniczno-biochemicznym)
- Wszyscy eksperci kliniczni uznają panele celowane NGS za narzędzie mogące znacząco zwiększyć skuteczność diagnostyki w przedmiotowych wskazaniach.
- Panele celowane NGS są objęte zakresem ubezpieczenia zdrowotnego w wielu państwach. W niektórych, m.in. z uwagi na zmniejszające się koszty NGS, panele są częściowo zastępowane przez sekwencjonowanie całego eksomu lub całego genomu.
- Zastosowanie paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich może przyczynić się do skrócenia tzw. „odysei diagnostycznej" i wcześniejszego postawienia diagnozy oraz wdrożenia leczenia (dotyczy chorób rzadkich, w których istnieją terapie) na wczesnym etapie. Może to prowadzić do oszczędności w systemie opieki zdrowotnej, przy czym ich skala jest trudna do oszacowania.
- Wprowadzenie ocenianych świadczeń do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego (NFZ) we wszystkich latach analizy.
- Analiza potencjału wykonawczego polskiego systemu opieki zdrowotnej wskazuje, że przewidywana w KŚOZ i opiniach ekspertów klinicznych liczba paneli NGS jest możliwa do wykonania.

14. Piśmiennictwo

Akty prawne	
Rozporządzenie MZ z dnia 22 listopada 2013 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000870/O/D20230870.pdf, dostęp z 26.08.2025 r.
Rozporządzenie MZ z dnia 30 czerwca 2025 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2025 r. w sprawie standardów jakości dla laboratoriów (Dz.U. 2025 poz. 961). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000961/O/D20250961.pdf, dostęp z 04.03.2026 r.
Rozporządzenie MZ z dnia 6 listopada 2013 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.
Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r.	Rozporządzenie 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. Nr 119, str. 1 z późn. zm.).
Uchwała nr 110 RM z dnia 24 sierpnia 2021 r.	Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 04.03.2026 r.
Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. (t.j. Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.)	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz.U. 2025 poz. 1461 z późn. zm.).
Ustawa z dnia 6 września 2001 r. (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 902).
Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2024 r.	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/, dostęp z 12.03.2026 r.
Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r.	Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst ujednolicony). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43653/, dostęp z 23.12.2025 r.
Zarządzeniu nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r.	Zarządzeniu nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43769/, dostęp z 12.03.2026 r.
Problem zdrowotny	
Bartnik 2023	Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.
Ceylaner 2024	Ceylaner, S., Ceylaner, G., & Melegh, B. (2024). Essentials of rare diseases: Basic guideline for physicians. Pozyskano z: https://mjcrud-uems.pte.hu/sites/mjcrud-uems.pte.hu/files/essentials_of_rare_diseases_upd.pdf, dostęp z 27.11.2025 r.
Chaudhary 2025	Chaudhary, A., & Kumar, V. (2025). Rare diseases: a comprehensive literature review and future directions. Journal of Rare Diseases, 4, Article 33. https://doi.org/10.1007/s44162-025-00099-6.
EC 2025	European Commission. (2025). Rare diseases. Pozyskano z: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en?; dostęp z 28.11.2025 r.
EMA 2025	European Medicines Agency. (2025). Orphan designation. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/orphan-designation; dostęp z 22.12.2025 r.
Gürkan 2025	Gürkan, H., & Bilge Satkın, N. (2025). The Importance of Genetic Diagnosis in Rare Diseases. Balkan medical journal, 42(2), 92–93. https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2025.2025-270125.
Han 2022	Han, Q., Fu, H., Chu, X., Wen, R., Zhang, M., You, T., Fu, P., Qin, J., & Cui, T. (2022). Research advances in treatment methods and drug development for rare diseases. Frontiers in pharmacology, 13, 971541. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.971541.

Liu 2022	Liu, J., Barrett, J. S., Leonardi, E. T., Lee, L., Roychoudhury, S., Chen, Y., & Trifillis, P. (2022). Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives. Journal of clinical pharmacology, 62 Suppl 2(Suppl 2), S38–S55. https://doi.org/10.1002/jcph.2134.
MZ 2025	Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).
MZ 2025a	Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).
MZ 2025b	Minister Zdrowia. (2025). Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowego zakresu danych zdarzenia medycznego przetwarzanego w systemie informacji oraz sposobu i terminów przekazywania tych danych do Systemu Informacji Medycznej. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, 2025, poz. 866. Pozyskano: https://dziennikustaw.gov.pl/DU/2025/866, data: 22.12.2025 r.
MZ i NFZ 2025	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Choroby rzadkie. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/, dostęp z 26.11.2025 r.
MZ i NFZ 2025a	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025a). Drogowskaz postępowania z pacjentem z chorobą rzadką – informacja dla lekarza. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/drogowskaz/drogowskaz-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-rzadka-informacja-dla-lekarza, dostęp z 28.11.2025 r.
Orphanet 2025	Orphanet. (2025). O lekach sierocych. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pl/other-information/about-orphan-drugs?stapage=what, dostęp z 22.12.2025 r.
Pieklak 2020	Pieklak, M., Pałka, K., Frelas, K., Rumiancew, K., Kiełczewski, T., Kamińska, E., Marciniak, A., & Smaga, A. (2020). Choroby rzadkie: dostępność terapii – przegląd rozwiązań i rekomendacje dla Polski. Domański Zakrzewski Palinka sp. k.; PEX PharmaSequence Sp. z o.o. Pozyskano z: https://www.dzp.pl/files/shares/Publikacje/Raport%20Choroby%20rzadkie%20dost%C4%99pno%C5%9B%C4%87%20terpii%20przegl%C4%85d%20polskich%20rozwi%C4%85za%C5%84%20i%20rekomendacje%20dla%20Polski.pdf, dostęp z 28.11.2025 r.
PRWWR 2025	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. (2025). Choroby rzadkie i ultrarzadkie. Jak rozpoznawać, jak leczyć? Pozyskano z: http://www.rejestrwad.pl/choroby-rzadkie/choroby-rzadkie-i-ultrarzadkie, dostęp z 28.11.2025 r.
RCR 2022	Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do KŚOZ wydanych na potrzeby przedmiotowego zlecenia MZ
RM 2021	Rada Ministrów. (2021). Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu „Plan dla Chorób Rzadkich". Monitor Polski, poz. 883. Załącznik. Plan dla Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf, dostęp z 26.11.2025 r.
Wytyczne kliniczne	
chorobyrzadkie.gov 2025	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Drogowskaz postępowania z pacjentem z chorobą rzadką - Informacja dla lekarza. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/drogowskaz/drogowskaz-postepowania-z-pacjentem-z-choroba-rzadka-informacja-dla-lekarza, dostęp z: 28.11.2025 r.
GFH BVDH DGP ÖGH 2025	GFH BVDH DGP ÖGH. (2025). S1- Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz- Sequenzierverfahren (Massives Paralleles Sequenzieren, MPS)". Pozyskano z: https://register.awmf.org/assets/guidelines/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren_2025-07.pdf?utm_source=chatgpt.com, dostęp z 27.11.2025 r.
NHS 2024	NHS (2024). Genomic testing pathway in rare disease. Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-genomic-testing-pathway-in-rare-disease/, dostęp z: 28.11.2025 r.
NHS 2025	NHS (2025). National Genomic Test Directory. Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/, dostęp z: 28.11.2025 r.
ACGS 2024	Durkie, M., Cassidy, E.-J., Berry, I., Owens, M., Turnbull, C., Scott, R. H., Taylor, R. W., Deans, Z. C., Ellard, S., Baple, E. L., & McMullan, D. J. (2024). ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2024. Association for Clinical Genomic Science (ACGS). Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf, dostęp z: 28.11.2025 r.
SEGO AEDP 2024	Abulí, A., Antolín, E., Borrell, A., & et al. (2024). Guidelines for NGS procedures applied to prenatal diagnosis by the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics and the Spanish Association of Prenatal Diagnosis. Journal of Medical Genetics, 61(7), 727-733. https://doi.org/10.1136/jmg-2024-109878.
NSGC 2023	NSGC. (2023). Use of Multi-Gene Panel Tests. Pozyskano z: https://www.nsgc.org/Advocacy/Position-Statements/Position-Statements/Post/use-of-multi-gene-panel-tests, dostęp z 27.11.2026 r.
EuroGentest ESHG 2016	Matthijs, G., Souche, E., Alders, M., Corveleyn, A., Eck, S., Feenstra, I., Race, V., Sistermans, E., Sturm, M., Weiss, M., Yntema, H., Bakker, E., Scheffer, H., & Bauer, P. (2016). Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. European journal of human genetics : EJHG, 24(10), 1515. https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.63.
EuroGentest ESHG 2022	Souche, E., Beltran, S., Brosens, E., Belmont, J. W., Fossum, M., Riess, O., Gilissen, C., Ardeshirdavani, A., Houge, G., van Gijn, M., Clayton-Smith, J., Synofzik, M., de Leeuw, N., Deans, Z. C., Dincer, Y., Eck, S. H., van der Crabben, S., Balasubramanian, M., Graessner, H., Sturm, M., … Weiss, M. M. (2022). Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases. European journal of human genetics : EJHG, 30(9), 1017–1021. https://doi.org/10.1038/s41431-022-01113-x.

PTGiP PTGC 2022	Sieroszewski, P., Haus, O., Wielgoś, M., Latos-Bielańska, A., Borowiec, M., Borowski, D., ... & Moczulska, H. (2022). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników oraz Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka dotyczące badań przesiewowych oraz diagnostycznych badań genetycznych wykonywanych w okresie prenatalnym. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, 7(1), 20-33.
Tong 2022	Tong, F., Wang, J., Xiao, R., et al. (2022). Application of next generation sequencing in the screening of monogenic diseases in China, 2021: A consensus among Chinese newborn screening experts. World Journal of Pediatrics, 18, 235–242. https://doi.org/10.1007/s12519-022-00522-8.
ACMG 2020	Monaghan, K. G., Leach, N. T., Pekarek, D., Prasad, P., & Rose, N. C. (2020). The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: A points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACMG Statement, 22(4), 675-680. Pozyskano z: https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2821%2901166-7, dostęp z: 03.12.2025 r.
ESMO 2024	Mosele, M. F., Westphalen, C. B., Stenzinger, A., Barlesi, F., Bayle, A., Bièche, I., Bonastre, J., Castro, E., Dienstmann, R., Krämer, A., Czarnecka, A. M., Meric-Bernstam, F., Michiels, S., Miller, R., Normanno, N., Reis-Filho, J., Remon, J., Robson, M., Rouleau, E., Scarpa, A., … André, F. (2024). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 35(7), 588–606. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005.
Pavan 2017	Pavan, S., Rommel, K., Mateo Marquina, M. E., Höhn, S., Lanneau, V., & Rath, A. (2017). Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: The Orphanet Database. PloS one, 12(1), e0170365. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170365
PTK, PTGC, TP ChSN 2024	Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., Krawczyński, M., Latos-Bieleńska, A., Łaczmańska, I., … & Gil, R. (2024). Badania genetyczne w kierunku dziedzicznych chorób sercowo-naczyniowych. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przy wsparciu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka oraz Towarzystw Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), 82(I), 8–34. https://doi.org/10.33963/v.phj.102660.
IPIN 2024	Giardino, G., Di Matteo, G., Giliani, S., Ferrari, S., Lougaris, V., Badolato, R., Conti, F., Romano, R., Cicalese, M. P., Ricci, S., Barzaghi, F., Marzollo, A., Cifaldi, C., Montin, D., Lodi, L., Cirillo, E., Martire, B., Trizzino, A., Sgrulletti, M., Moschese, V., … Pignata, C. (2025). Consensus of the Italian Primary Immunodeficiency Network on the use and interpretation of genetic testing for diagnosing inborn errors of immunity. The Journal of allergy and clinical immunology, 155(4), 1149–1160. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.11.030.
ERS 2023	Borie, R., Kannengiesser, C., Antoniou, K., Bonella, F., Crestani, B., Fabre, A., Froidure, A., Galvin, L., Griese, M., Grutters, J. C., Molina-Molina, M., Poletti, V., Prasse, A., Renzoni, E., van der Smagt, J., & van Moorsel, C. H. M. (2023). European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. The European respiratory journal, 61(3), 2201383. https://doi.org/10.1183/13993003.01383-2022.
Teixeira 2022	Teixeira, M. R., Oliveira, J., Borralho, P., Fernandes, O. M. G., Almodovar, T., Fernandes, I., Macedo, D., Ferreira, A., Barroso, A., Teixeira, E., & Machado, J. C. (2022). Portuguese consensus recommendations for next-generation sequencing of lung cancer, rare tumors, and cancers of unknown primary origin in clinical practice. Acta Médica Portuguesa, 35(9), 677–690. https://doi.org/10.20344/amp.17680.
BSH EHA 2022	Roy, N. B. A., Da Costa, L., Russo, R., Bianchi, P., del Mar Mañú-Pereira, M., Fermo, E., Andolfo, I., Clark, B., Proven, M., Sanchez, M., van Wijk, R., van der Zwaag, B., Layton, M., Rees, D., & Iolascon, A., on behalf of the British Society for Haematology and the European Hematology Association. (2022). The use of next-generation sequencing in the diagnosis of rare inherited anaemias: A joint BSH/EHA good practice paper. HemaSphere, 6(6), e739. https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000739.
FILNEMUS 2022	Benquey, T., Pion, E., Cossée, M., Krahn, M., Stojkovic, T., Perrin, A., Cerino, M., Molon, A., Lia, A.-S., Magdelaine, C., Francou, B., Guiochon-Mantel, A., Malinge, M.-C., Leguern, E., Lévy, N., Attarian, S., Latour, P., & Bonello-Palot, N. (2022). A National French Consensus on Gene List for the Diagnosis of Charcot–Marie–Tooth Disease and Related Disorders Using Next-Generation Sequencing. Genes, 13(2), 318. https://doi.org/10.3390/genes13020318.
Sousa 2020	Sousa, A., Moldovan, O., Lebreiro, A., Bourbon, M., António, N., Rato, Q., Rodrigues, P., Toste, A., Gonçalves Rocha, M., Oliveira, R., Granja, S., Cruz, C., Almeida, J., & Martins, E. (2020). Recommendations for genetic testing in cardiology: Review of major international guidelines. Recomendações para a realização de testes genéticos em cardiologia – revisão das principais diretrizes internacionais. Revista portuguesa de cardiologia, 39(10), 597–610. https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.03.016.
EMQN 2020	Fratter, C., Dalgleish, R., Allen, S. K., Santos, R., Abbs, S., Tuffery-Giraud, S., & Ferlini, A. (2020). EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies. European journal of human genetics : EJHG, 28(9), 1141–1159. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0643-7.
ISSAID EMQN 2020	Shinar, Y., Ceccherini, I., Rowczenio, D., Aksentijevich, I., Arostegui, J., Ben-Chétrit, E., Boursier, G., Gattorno, M., Hayrapetyan, H., Ida, H., Kanazawa, N., Lachmann, H. J., Mensa-Vilaro, A., Nishikomori, R., Oberkanins, C., Obici, L., Ohara, O., Ozen, S., Sarkisian, T., Sheils, K., … Touitou, I. (2020). ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. Clinical chemistry, 66(4), 525–536. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa024.
Krahn 2019	Krahn, M., Biancalana, V., Cerino, M., Perrin, A., Michel-Calemard, L., Nectoux, J., Leturcq, F., Bouchet-Séraphin, C., Acquaviva-Bourdain, C., Campana-Salort, E., Molon, A., Urtizberea, J. A., Audic, F., Chabrol, B., Pouget, J., Froissart, R., Melki, J., Rendu, J., Petit, F., Métay, C., … Cossée, M. (2019). A National French consensus on gene lists for the diagnosis of myopathies using next-generation sequencing. European journal of human genetics : EJHG, 27(3), 349–352. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0305-1.
Analiza kliniczna	
AOTMiT 2016	AOTMiT. (2016). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0. Pozyskano z: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp z 25.06.2025 r.

Rama 2021	Rama, M., Mura, T., Kone-Paut, I., Boursier, G., Aouinti, S., Touitou, I., & Sarrabay, G. (2021). Is gene panel sequencing more efficient than clinical-based gene sequencing to diagnose autoinflammatory diseases? A randomized study. Clinical and experimental immunology, 203(1), 105–114. https://doi.org/10.1111/cei.13511.
Winckler 2022	Winckler, P. B., Chwal, B. C., Dos Santos, M. A. R., Burguêz, D., Polese-Bonatto, M., Zanoteli, E., Siebert, M., Vairo, F. P. E., Chaves, M. L. F., & Saute, J. A. M. (2022). Diagnostic yield of multi-gene panel for muscular dystrophies and other hereditary myopathies. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neu Dunn, P. J., Maksemous, N., Smith, R. A., Sutherland, H. G., Haupt, L. M., & Griffiths, L. R. (2020). Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis. Human genomics, 14(1), 2. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0255-xrophysiology, 43(7), 4473–4481. https://doi.org/10.1007/s10072-022-05934-y.
Dunn 2020	Dunn, P. J., Maksemous, N., Smith, R. A., Sutherland, H. G., Haupt, L. M., & Griffiths, L. R. (2020). Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis. Human genomics, 14(1), 2. https://doi.org/10.1186/s40246-019-0255-x.
Nallamilli 2018	Nallamilli, B. R. R., Chakravorty, S., Kesari, A., Tanner, A., Ankala, A., Schneider, T., da Silva, C., Beadling, R., Alexander, J. J., Askree, S. H., Whitt, Z., Bean, L., Collins, C., Khadilkar, S., Gaitonde, P., Dastur, R., Wicklund, M., Mozaffar, T., Harms, M., Rufibach, L., Hegde, M. (2018). Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. Annals of clinical and translational neurology, 5(12), 1574–1587. https://doi.org/10.1002/acn3.649.
Sarıkaya 2024	Sarıkaya Uzan, G., Yılmaz Uzman, C., Çinleti, T., Günay, Ç., Ülgenalp, A., Hız Kurul, S., & Yiş, U. (2024). Molecular Diagnosis of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Using Next-Generation Sequencing Panels. Molecular syndromology, 15(1), 14–21. https://doi.org/10.1159/000533976.
Agarwal 2023	Agarwal, A. M., McMurty, V., Clayton, A. L., Bolia, A., Reading, N. S., Mani, C., Patel, J. L., & Rets, A. (2023). Clinical utility of targeted next-generation sequencing panel in routine diagnosis of hereditary hemolytic anemia: A national reference laboratory experience. European journal of haematology, 110(6), 688–695. https://doi.org/10.1111/ejh.13951.
Sperb-Ludwig 2019	Sperb-Ludwig, F., Pinheiro, F. C., Bettio Soares, M., Nalin, T., Ribeiro, E. M., Steiner, C. E., Ribeiro Valadares, E., Porta, G., Fishinger Moura de Souza, C., & Schwartz, I. V. D. (2019). Glycogen storage diseases: Twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients. Molecular genetics & genomic medicine, 7(11), e877. https://doi.org/10.1002/mgg3.877.
Málaga 2019	Málaga, D. R., Brusius-Facchin, A. C., Siebert, M., Pasqualim, G., Saraiva-Pereira, M. L., Souza, C. F. M., Schwartz, I. V. D., Matte, U., & Giugliani, R. (2019). Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. Genetics and molecular biology, 42(1 suppl 1), 197–206. https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0092.
Pedrini 2022	Pedrini, E., Negro, A., Di Brino, E., Pecoraro, V., Sculco, C., Abelli, E., Gnoli, M., Magrelli, A., Sangiorgi, L., & Cicchetti, A. (2022). Real-World Data and Budget Impact Analysis (BIA): Evaluation of a Targeted Next-Generation Sequencing Diagnostic Approach in Two Orthopedic Rare Diseases. Frontiers in pharmacology, 13, 785705. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.785705.
Ciantar 2024	Ciantar, N., Zahra, G., Delicata, J., Sammut, F., Calleja-Agius, J., Farrugia, E., & Said, E. (2024). Genotype-phenotype of autosomal dominant polycystic kidney disease in Malta. European journal of medical genetics, 69, 104934. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104934.
Firtina 2020	Firtina, S., Yin Ng, Y., Hatirnaz Ng, O., Kiykim, A., Aydiner, E., Nepesov, S., Camcioglu, Y., Sayar, E. H., Reisli, I., Torun, S. H., Cogurlu, T., Uygun, D., Simsek, I. E., Kaya, A., Cipe, F., Cagdas, D., Yucel, E., Cekic, S., Uygun, V., Baris, S., … Sayitoglu, M. (2020). Mutational landscape of severe combined immunodeficiency patients from Turkey. International journal of immunogenetics, 47(6), 529–538. https://doi.org/10.1111/iji.12496.
Mudau 2024	Mudau, M. M., Dillon, B., Smal, C., Feben, C., Honey, E., Carstens, N., & Krause, A. (2024). Mutation analysis and clinical profile of South African patients with Neurofibromatosis type 1 (NF1) phenotype. Frontiers in genetics, 15, 1331278. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1331278.
Shumeri 2025	Shumeri, E., Mandorah, E., Martini, N., Boyer, A., Halbert, C., Puma, A., Chaussenot, A., Delmont, E., N'guyen, K., Attarian, S., & Bonello-Palot, N. (2025). Digenesis in Charcot-Marie-Tooth Disease: Impact of Combined Mutations in the MFN2 and GDAP1 Genes. Journal of the peripheral nervous system : JPNS, 30(3), e70044. https://doi.org/10.1111/jns.70044.
Castellotti 2024	Castellotti, B., Ragona, F., Freri, E., Messina, G., Magri, S., Previtali, R., Solazzi, R., Franceschetti, S., Taroni, F., Canafoglia, L., Gellera, C., Granata, T., & DiFrancesco, J. C. (2024). Next-generation sequencing in pediatric-onset epilepsies: Analysis with target panels and personalized therapeutic approach. Epilepsia open, 9(5), 1922–1930. https://doi.org/10.1002/epi4.13039.
Ceylan 2023	Ceylan, G. G., Habiloğlu, E., Çavdarlı, B., Tuncez, E., Bilen, S., Köken, Ö. Y., & Gündüz, C. N. S. (2023). High diagnostic yield with algorithmic molecular approach on hereditary neuropathies. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992), 69(2), 233–239. https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220929.
Radziwonik 2022	Radziwonik, W., Elert-Dobkowska, E., Klimkowicz-Mrowiec, A., Ziora-Jakutowicz, K., Stepniak, I., Zaremba, J., & Sulek, A. (2022). Application of a custom NGS gene panel revealed a high diagnostic utility for molecular testing of hereditary ataxias. Journal of applied genetics, 63(3), 513–525. https://doi.org/10.1007/s13353-022-00701-3.
Rojas-Restrepo 2021	Rojas-Restrepo, J., Caballero-Oteyza, A., Huebscher, K., Haberstroh, H., Fliegauf, M., Keller, B., Kobbe, R., Warnatz, K., Ehl, S., Proietti, M., & Grimbacher, B. (2021). Establishing the Molecular Diagnoses in a Cohort of 291 Patients With Predominantly Antibody Deficiency by Targeted Next-Generation Sequencing: Experience From a Monocentric Study. Frontiers in immunology, 12, 786516. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.786516.
Bogdanova-Mihaylova 2021	Bogdanova-Mihaylova, P., Hebert, J., Moran, S., Murphy, M., Ward, D., Walsh, R. A., & Murphy, S. M. (2021). Inherited Cerebellar Ataxias: 5-Year Experience of the Irish National Ataxia Clinic. Cerebellum (London, England), 20(1), 54–61. https://doi.org/10.1007/s12311-020-01180-0.

Arslan 2020	Arslan, E. A., Öncel, İ., Ceylan, A. C., Topçu, M., & Topaloğlu, H. (2020). Genetic and phenotypic features of patients with childhood ataxias diagnosed by next-generation sequencing gene panel. Brain & development, 42(1), 6–18. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.08.004.
Galatolo 2021	Galatolo, D., De Michele, G., Silvestri, G., Leuzzi, V., Casali, C., Musumeci, O., Antenora, A., Astrea, G., Barghigiani, M., Battini, R., Battisti, C., Caputi, C., Cioffi, E., De Michele, G., Dotti, M. T., Fico, T., Fiorillo, C., Galosi, S., Lieto, M., Malandrini, A., … Santorelli, F. M. (2021). NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. International journal of molecular sciences, 22(16), 8490. https://doi.org/10.3390/ijms22168490.
van Egmond 2017	van Egmond, M. E., Lugtenberg, C. H. A., Brouwer, O. F., Contarino, M. F., Fung, V. S. C., Heiner-Fokkema, M. R., van Hilten, J. J., van der Hout, A. H., Peall, K. J., Sinke, R. J., Roze, E., Verschuuren-Bemelmans, C. C., Willemsen, M. A., Wolf, N. I., Tijssen, M. A., & de Koning, T. J. (2017). A post hoc study on gene panel analysis for the diagnosis of dystonia. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 32(4), 569–575. https://doi.org/10.1002/mds.26937.
Nieto 2022	Nieto, J. M., Rochas-López, S., González-Fernández, F. A., Villegas-Martínez, A., Bolaños-Calderón, E., Salido-Fiérrez, E., Cela, E., Huerta-Aragoneses, J., Ordoñez-García, M., Muruzábal-Sitges, M. J., Abio-Calvete, M., Sevilla Navarro, J., de la Iglesia, S., Morado, M., San Román-Pacheco, S., Martín-Mateos, M. L., Recasens-Flores, M. V., Benavente-Cuesta, C., Ropero-Gradilla, P., & Members Of The Erithropatology Working Group (2022). Next generation sequencing for diagnosis of hereditary anemia: Experience in a Spanish reference center. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 531, 112–119. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.03.024.
Gálvez 2021	Gálvez, E., Vallespín, E., Arias-Salgado, E. G., Sánchez-Valdepeñas, C., Giménez, Y., Navarro, S., Río, P., Bogliolo, M., Pujol, R., Peiró, M., Nevado, J., Zubicaray, J., Sebastián, E., Catalá, A., Beléndez, C., Díaz de Heredia, C., Galera, A., Badell, I., Madero, L., Perona, R., … Sevilla, J. (2021). Next-generation Sequencing in Bone Marrow Failure Syndromes and Isolated Cytopenias: Experience of the Spanish Network on Bone Marrow Failure Syndromes. HemaSphere, 5(4), e539. https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000539.
Andres 2018	Andres, O., König, E. M., Althaus, K., Bakchoul, T., Bugert, P., Eber, S., Knöfler, R., Kunstmann, E., Manukjan, G., Meyer, O., Strauß, G., Streif, W., Thiele, T., Wiegering, V., Klopocki, E., Schulze, H., & THROMKIDplus Study Group of the Society of Paediatric Oncology Haematology (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) and the Society of Thrombosis Haemostasis Research (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, GTH) (2018). Use of Targeted High-Throughput Sequencing for Genetic Classification of Patients with Bleeding Diathesis and Suspected Platelet Disorder. TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis, 2(4), e445–e454. https://doi.org/10.1055/s-0038-1676813.
Russo 2018	Russo, R., Andolfo, I., Manna, F., Gambale, A., Marra, R., Rosato, B. E., Caforio, P., Pinto, V., Pignataro, P., Radhakrishnan, K., Unal, S., Tomaiuolo, G., Forni, G. L., & Iolascon, A. (2018). Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. American journal of hematology, 93(5), 672–682. https://doi.org/10.1002/ajh.25058.
Kiewiet 2024	Kiewiet, G., Westra, D., de Boer, E. N., van Berkel, E., Hofste, T. G. J., van Zweeden, M., Derks, R. C., Leijsten, N. F. A., Ruiterkamp-Versteeg, M. H. A., Charbon, B., Johansson, L., Bos-Kruizinga, J., Veenstra, I. J., de Sain-van der Velden, M. G. M., Voorhoeve, E., Heiner-Fokkema, M. R., van Spronsen, F., Sikkema-Raddatz, B., & Nelen, M. (2024). Future of Dutch NGS-Based Newborn Screening: Exploring the Technical Possibilities and Assessment of a Variant Classification Strategy. International journal of neonatal screening, 10(1), 20. https://doi.org/10.3390/ijns10010020.
Barbosa-Gouveia 2021	Barbosa-Gouveia, S., Vázquez-Mosquera, M. E., González-Vioque, E., Álvarez, J. V., Chans, R., Laranjeira, F., Martins, E., Ferreira, A. C., Avila-Alvarez, A., & Couce, M. L. (2021). Utility of Gene Panels for the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism in a Metabolic Reference Center. Genes, 12(8), 1262. https://doi.org/10.3390/genes12081262.
Muñoz 2019	Muñoz, G., García-Seisdedos, D., Ciubotariu, C., Piris-Villaespesa, M., Gandía, M., Martín-Moro, F., Gutiérrez-Solana, L. G., Morado, M., López-Jiménez, J., Sánchez-Herranz, A., Villarrubia, J., & Del Castillo, F. J. (2019). Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel. JIMD reports, 51(1), 53–61. https://doi.org/10.1002/jmd2.12078.
Nogueira 2019	Nogueira, C., Silva, L., Pereira, C., Vieira, L., Leão Teles, E., Rodrigues, E., Campos, T., Janeiro, P., Gaspar, A., Dupont, J., Bandeira, A., Martins, E., Magalhães, M., Sequeira, S., Vieira, J. P., Santos, H., Vilarinho, S., & Vilarinho, L. (2019). Targeted next generation sequencing identifies novel pathogenic variants and provides molecular diagnoses in a cohort of pediatric and adult patients with unexplained mitochondrial dysfunction. Mitochondrion, 47, 309–317. https://doi.org/10.1016/j.mito.2019.02.006.
Plutino 2018	Plutino, M., Chaussenot, A., Rouzier, C., Ait-El-Mkadem, S., Fragaki, K., Paquis-Flucklinger, V., & Bannwarth, S. (2018). Targeted next generation sequencing with an extended gene panel does not impact variant detection in mitochondrial diseases. BMC medical genetics, 19(1), 57. https://doi.org/10.1186/s12881-018-0568-y.
Ponzi 2018	Ponzi, E., Maiorana, A., Lepri, F. R., Mucciolo, M., Semeraro, M., Taurisano, R., Olivieri, G., Novelli, A., & Dionisi-Vici, C. (2018). Persistent Hypoglycemia in Children: Targeted Gene Panel Improves the Diagnosis of Hypoglycemia Due to Inborn Errors of Metabolism. The Journal of pediatrics, 202, 272–278.e4. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.06.050.
Lévesque 2016	Lévesque, S., Auray-Blais, C., Gravel, E., Boutin, M., Dempsey-Nunez, L., Jacques, P. E., Chenier, S., Larue, S., Rioux, M. F., Al-Hertani, W., Nadeau, A., Mathieu, J., Maranda, B., Désilets, V., Waters, P. J., Keutzer, J., Austin, S., & Kishnani, P. (2016). Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. Orphanet journal of rare diseases, 11, 8. https://doi.org/10.1186/s13023-016-0390-6.
Yubero 2016	Yubero, D., Brandi, N., Ormazabal, A., Garcia-Cazorla, À., Pérez-Dueñas, B., Campistol, J., Ribes, A., Palau, F., Artuch, R., Armstrong, J., & Working Group (2016). Targeted Next Generation Sequencing in Patients with Inborn Errors of Metabolism. PloS one, 11(5), e0156359. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156359.
Platt 2021	Platt, C. D., Zaman, F., Bainter, W., Stafstrom, K., Almutairi, A., Reigle, M., Weeks, S., Geha, R. S., Chou, J., & International Consortium for Immunodeficiencies (2021). Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. The Journal of allergy and clinical immunology, 147(2), 723–726. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.022.

Al-Mousa 2016	Al-Mousa, H., Abouelhoda, M., Monies, D. M., Al-Tassan, N., Al-Ghonaium, A., Al-Saud, B., Al-Dhekri, H., Arnaout, R., Al-Muhsen, S., Ades, N., Elshorbagi, S., Al Gazlan, S., Sheikh, F., Dasouki, M., El-Baik, L., Elamin, T., Jaber, A., Kheir, O., El-Kalioby, M., Subhani, S., … Hawwari, A. (2016). Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. The Journal of allergy and clinical immunology, 137(6), 1780–1787. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1310.
Jeong 2023	Jeong, J. H., Oh, S. K., Kim, Y. G., Choi, Y. Y., Lee, H. S., Shim, J., Park, Y. M., Kim, J. H., Oh, Y. S., Kim, N. H., Pak, H. N., On, Y. K., Park, H. W., Hwang, G. S., Kim, D. K., Park, Y. A., Park, H. S., Cho, Y., Oh, S., Choi, J. I., … Kim, Y. H. (2023). Clinical and Genetic Features of Korean Inherited Arrhythmia Probands. Korean circulation journal, 53(10), 693–707. https://doi.org/10.4070/kcj.2023.0083.
Alimohamed 2021	Alimohamed, M. Z., Johansson, L. F., Posafalvi, A., Boven, L. G., van Dijk, K. K., Walters, L., Vos, Y. J., Westers, H., Hoedemaekers, Y. M., Sinke, R. J., Sijmons, R. H., Sikkema-Raddatz, B., Jongbloed, J. D. H., & van der Zwaag, P. A. (2021). Diagnostic yield of targeted next generation sequencing in 2002 Dutch cardiomyopathy patients. International journal of cardiology, 332, 99–104. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.069.
Akinrinade 2015	Akinrinade, O., Ollila, L., Vattulainen, S., Tallila, J., Gentile, M., Salmenperä, P., Koillinen, H., Kaartinen, M., Nieminen, M. S., Myllykangas, S., Alastalo, T. P., Koskenvuo, J. W., & Heliö, T. (2015). Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. European heart journal, 36(34), 2327–2337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv253.
Topak 2024	Topak A. (2024). Molecular diagnostic results of a nephropathy gene panel in patients with suspected hereditary kidney disease. Laboratory medicine, 55(1), 13–19. https://doi.org/10.1093/labmed/lmad027.
Bullich 2018	Bullich, G., Domingo-Gallego, A., Vargas, I., Ruiz, P., Lorente-Grandoso, L., Furlano, M., Fraga, G., Madrid, Á., Ariceta, G., Borregán, M., Piñero-Fernández, J. A., Rodríguez-Peña, L., Ballesta-Martínez, M. J., Llano-Rivas, I., Meñica, M. A., Ballarín, J., Torrents, D., Torra, R., & Ars, E. (2018). A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. Kidney international, 94(2), 363–371. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.027.
Colombo 2021	Colombo, L., Maltese, P. E., Castori, M., El Shamieh, S., Zeitz, C., Audo, I., Zulian, A., Marinelli, C., Benedetti, S., Costantini, A., Bressan, S., Percio, M., Ferri, P., Abeshi, A., Bertelli, M., & Rossetti, L. (2021). Molecular Epidemiology in 591 Italian Probands With Nonsyndromic Retinitis Pigmentosa and Usher Syndrome. Investigative ophthalmology & visual science, 62(2), 13. https://doi.org/10.1167/iovs.62.2.13.
Villanueva-Mendoza 2021	Villanueva-Mendoza, C., Tuson, M., Apam-Garduño, D., de Castro-Miró, M., Tonda, R., Trotta, J. R., Marfany, G., Valero, R., Cortés-González, V., & Gonzàlez-Duarte, R. (2021). The Genetic Landscape of Inherited Retinal Diseases in a Mexican Cohort: Genes, Mutations and Phenotypes. Genes, 12(11), 1824. https://doi.org/10.3390/genes12111824.
Avela 2019	Avela, K., Salonen-Kajander, R., Laitinen, A., Ramsden, S., Barton, S., & Rudanko, S. L. (2019). The genetic aetiology of retinal degeneration in children in Finland - new founder mutations identified. Acta ophthalmologica, 97(8), 805–814. https://doi.org/10.1111/aos.14128.
Gao 2019	Gao, F. J., Li, J. K., Chen, H., Hu, F. Y., Zhang, S. H., Qi, Y. H., Xu, P., Wang, D. D., Wang, L. S., Chang, Q., Zhang, Y. J., Liu, W., Li, W., Wang, M., Chen, F., Xu, G. Z., & Wu, J. H. (2019). Genetic and Clinical Findings in a Large Cohort of Chinese Patients with Suspected Retinitis Pigmentosa. Ophthalmology, 126(11), 1549–1556. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.038.
Avela 2018	Avela, K., Sankila, E. M., Seitsonen, S., Kuuluvainen, L., Barton, S., Gillies, S., & Aittomäki, K. (2018). A founder mutation in CERKL is a major cause of retinal dystrophy in Finland. Acta ophthalmologica, 96(2), 183–191. https://doi.org/10.1111/aos.13551.
Vincent 2017	Vincent, A. L., Abeysekera, N., van Bysterveldt, K. A., Oliver, V. F., Ellingford, J. M., Barton, S., & Black, G. C. (2017). Next-generation sequencing targeted disease panel in rod-cone retinal dystrophies in Māori and Polynesian reveals novel changes and a common founder mutation. Clinical & experimental ophthalmology, 45(9), 901–910. https://doi.org/10.1111/ceo.12983.
Ellingford 2016	Ellingford, J. M., Barton, S., Bhaskar, S., O'Sullivan, J., Williams, S. G., Lamb, J. A., Panda, B., Sergouniotis, P. I., Gillespie, R. L., Daiger, S. P., Hall, G., Gale, T., Lloyd, I. C., Bishop, P. N., Ramsden, S. C., & Black, G. C. M. (2016). Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. Journal of medical genetics, 53(11), 761–767. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837.
Scocchia 2021	Scocchia, A., Kangas-Kontio, T., Irving, M., Hero, M., Saarinen, I., Pelttari, L., Gall, K., Valo, S., Huusko, J. M., Tallila, J., Sistonen, J., Koskenvuo, J., & Alastalo, T. P. (2021). Diagnostic utility of next-generation sequencing-based panel testing in 543 patients with suspected skeletal dysplasia. Orphanet journal of rare diseases, 16(1), 412. https://doi.org/10.1186/s13023-021-02025-7.
NCT02854150	Rennes University Hospital. (2018). Improving genetic counseling for patients with spina bifida using next generation sequencing (EXOSPINA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02854150; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02854150, dostęp z 17.03.2026 r.
NCT04495218	University Hospital, Bordeaux. (2024). NGS panel of incomplete forms of ocular albinism (DIA) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04495218; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495218, dostęp z 17.03.2026 r.
NCT02954640	Imagine Institute. (2018). Evaluation of the efficacy of the sequencing method by gene-panel (Génétique-DIH) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02954640; Completed). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954640, dostęp z 17.03.2026 r.

NCT06728735	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. (2026). Role of next generation sequencing in the etiological diagnosis of permanent congenital hypothyroidism with in situ thyroid (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06728735; Recruiting). ClinicalTrials.gov. Pozyskano z: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06728735?cond=Cretinism&viewType=Table&rank=3, dostęp z 17.03.2026 r.
Rejestry kliniczne	
Agaoglu 2023	Agaoglu, N. B., Kochen, L., Müller, D. W., Vortmeyer, D., Habibzada, T., Al-Batran, S.-E., & Goetze, T. O. (2023). Comprehensive genomic profiling of The German Registry of Incidental Gallbladder Carcinoma cases. Annals of Oncology, 34(9), 1185-1193. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1400.
Ahting 2024	Ahting, S., Nährlich, L., Held, I., Henn, C., Krill, A., Landwehr, K., Meister, J., Nährig, S., Nolde, A., Remke, K., Ruppel, R., Sauer-Heilborn, A., Schebek, M., Schopper, G., Schulte-Hubbert, B., Schwarz, C., Smaczny, C., Wege, S., & Hentschel, J.; Registry Working Group of the German CF Registry. (2024). Every CFTR variant counts: Target-capture–based next-generation sequencing for molecular diagnosis in the German CF Registry. Journal of Cystic Fibrosis, 23(4), 774–781. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.10.009.
Amberger 2015	Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. Nucleic Acids Research, 43(Database issue), D789–D798. https://doi.org/10.1093/nar/gku1205.
ANN 2025	Australasian Neuromuscular Network (ANN). (2025). The Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR). Pozyskano z: https://ann.org.au/congenital-muscular-dystrophy-2/, dostęp z 29.12.2025 r.
Atalaia 2024	Atalaia, A., Wandrei, D., Lalout, N., Thompson, R., Tassoni, A., 't Hoen, P. A. C., Athanasiou, D., Baker, S. A., Sakellariou, P., Paliouras, G., D'Angelo, C., Horvath, R., Mancuso, M., van der Beek, N., Kornblum, C., Kirschner, J., Pareyson, D., Bassez, G., Blacas, L., Jacoupy, M., Eng, C., Lamy, F., Plançon, J. P., Haberlova, J., Brusse, E., Hoeijmakers, J. G. J., de Visser, M., Claeys, K. G., Paradas, C., Toscano, A., Silani, V., Gyenge, M., Reviers, E., Hamroun, D., Vroom, E., Wilkinson, M. D., Lochmüller, H., & Evangelista, T. (2024). EURO-NMD registry: Federated FAIR infrastructure, innovative technologies and concepts of a patient-centred registry for rare neuromuscular disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 19(1), Article 66. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03059-3.
Bahr 2019	Bahr, T. M., Christensen, R. D., Agarwal, A. M., George, T. I., & Bhutani, V. K. (2019). The Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy Registry (NABER): Background, Aims, and Protocol. Neonatology, 115(3), 242–246. https://doi.org/10.1159/000495518
Castaño 2020	Castaño, J. A. T., Hernández-Gonzalez, I., Gallego, N., Pérez-Olivares, C., Ochoa Parra, N., Arias, P., Granda, E., Acebo, G. G., Lago-Docampo, M., Palomino-Doza, J., López-Meseguer, M., Del Cerro, M. J., PAH Consortium, Valverde, D., Lapunzina, P., & Escribano-Subías, P. (2020). Customized massive parallel sequencing panel for diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Genes, 11(10), Article 1158. https://doi.org/10.3390/genes11101158.
ClinGen 2025	ClinGen. (2025). ClinGen – Clinical Genome Resource. Pozyskano z: https://clinicalgenome.org/about/, dostęp z 22.12.2025 r.
CMDIR 2023	CMDIR. (2023). What is the CMDIR? Pozyskano z: https://www.cmdir.org/what-cmdir, dostęp z 29.12.2025 r.
Cortial 2022	Cortial, L., Nguyen, C., Julkowska, D., Cocqueel-Tiran, F., Moliner, A. M., Blin, O., & Trentesaux, V. (2022). Managing rare diseases: Examples of national approaches in Europe, North America and East Asia. Rare Diseases and Orphan Drugs Journal, 1, 10. http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2022.02.
Corvest 2024	Corvest, E., Barkauskas, R., Jenewein, T., Scheiper-Welling, S., Wilmes, V., Petzel-Witt, S., Niess, C., Gradhand, E., Vasseur, J., Goebel, J., Storf, H., Verhoff, M. A., Beckmann, B. M., & Kauferstein, S. (2024). RESCUED (REgistry for Sudden Cardiac and UnExpected Death): The German registry for families affected by sudden cardiac death in the young. Europace, 26(Suppl 1), euae102.591. https://doi.org/10.1093/europace/euae102.591.
EC 2019	European Commission. (2019). RD-CONNECT: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305444/reporting, dostęp z 29.12.2025 r.
EC 2022	European Commission (2022). Integrated European –omics research project for diagnosis and therapy in rare neuromuscular and neurodegenerative diseases. Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305121, dostęp z 30.12.2025 r.
EC 2022a	European Commission (2022). Final Report Summary - NEUROMICS (Integrated European –omics research project for diagnosis and therapy in rare neuromuscular and neurodegenerative diseases). Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305121/reporting, dostęp z 30.12.2025 r.
EC 2026	European Commission. (2026). European Platform on Rare Disease Registration. Pozyskano z: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/_pl, dostęp z 15.01.2026 r.
EC 2026a	European Commission. (2026). European Rare Disease Registry Infrastructure. Pozyskano z: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/erdri-description_en, dostęp z 15.01.2026 r.
ERN 2025	European Reference Network (ERN). (2025). About EURO-NMD. Pozyskano z: https://ern-euro-nmd.eu/about-euro-nmd/, dostęp z 30.12.2025 r.
Escribano-Subias 2012	Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sanchez, M. A., & Barberà, J. A.; REHAP Investigators. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. European Respiratory Journal, 40(3), 596–603. https://doi.org/10.1183/09031936.00101211.
ESID 2013	ESID. (2013). Registry Working Party. The 3 levels: datasets and driving questions. Pozyskano z: https://archive.esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Registry/The-3-levels-datasets-and-driving-questions, dostęp z 31.12.2025 r.

ESID 2024	ESID. (2024). Welcome to the ESID Registry Working Party! Pozyskano z: https://esid.org/working-parties/registry-working-party/, dostęp z 31.12.2025 r.
ESID 2024a	ESID. (2024). ESID Registry Level 1 Dataset (core, 2024_revision, work in progress). Pozyskano z: https://archive.esid.org/content/download/20346/524011/file/dataset_L1_ESID_core_2024.pdf, dostęp z 31.12.2025 r.
EURenOmics 2017	EURenOmics. (2017). Project Final Report. Pozyskano z: https://www.eurenomics.eu/fileadmin/websites/eurenomics/media/EURenOmics_FinalReport_2017_171209_final.pdf oraz https://www.eurenomics.eu/news/project-executive-summary/index.html, dostęp z 30.12.2025 r.
EURenOmics 2019	EURenOmics. (2019). Welcome to EURenOmics! Pozyskano z: https://www.eurenomics.eu/, dostęp z 06.02.2026 r.
Furusawa 2019	Furusawa, Y., Yamaguchi, I., Yagishita, N., Tanzawa, K., Matsuda, F., Yamano, Y., & RADDAR-J Research and Development Group. (2019). National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. Learn Health Syst, 3(3), e10080. https://doi.org/10.1002/lrh2.10080.
Gainotti 2018	Gainotti, S., Torreri, P., Wang, C. M., Reihs, R., Mueller, H., Heslop, E., Roos, M., Badowska, D. M., de Paulis, F., Kodra, Y., Carta, C., Martìn, E. L., Miller, V. R., Filocamo, M., Mora, M., Thompson, M., Rubinstein, Y., Posada de la Paz, M., Monaco, L., Lochmüller, H., & Taruscio, D. (2018). The RD-Connect Registry & Biobank Finder: A tool for sharing aggregated data and metadata among rare disease researchers. European Journal of Human Genetics, 26(5), 631–643. https://doi.org/10.1038/s41431-017-0085-z.
GE 2025	Genomics England. (2025). Genomics England PanelApp: A crowdsourcing tool to allow gene panels to be shared, downloaded, viewed and evaluated by the Scientific Community. Pozyskano z: https://panelapp.genomicsengland.co.uk/, dostęp z 22.12.2025 r.
GENOMIT 2025	GENOMIT. (2025). Global Mitochondrial Registry. Home. Pozyskano z: https://genomit.eu/index.html, dostep z: 30.12.2025 r.
GENOMIT 2025a	GENOMIT (2025). GENOMIT Discovwery. GENOMIT Publications. Pozyskano z: https://genomit.eu/genomit-discovery/genomit-publications/index.html, dostęp z 30.12.2025 r
GenTIGS 2025	GenTIGS. (2025). GenTIGS: A gene database on rare genetic disorders. About GenTIGS. Pozyskano z: https://db.tigs.res.in/gentigs/, dostęp z 29.12.2025 r.
gnomAD 2025	gnomAD. (2025). About gnomAD. Pozyskano z: https://gnomad.broadinstitute.org/about, dostęp z 02.01.2025 r.
Invernizzi 2023	Invernizzi, F., Izzo, R., Colangelo, I., Legati, A., Zanetti, N., Garavaglia, B., Lamantea, E., Peverelli, L., Ardissone, A., Moroni, I., Maggi, L., Bonanno, S., Fiori, L., Velardo, D., Magri, F., Comi, G. P., Ronchi, D., Ghezzi, D., & Lamperti, C. (2023). NGS-based genetic analysis in a cohort of Italian patients with suspected inherited myopathies and/or hyperCKemia. Genes, 14(7), Article 1393. https://doi.org/10.3390/genes14071393.
Jespersgaard 2019	Jespersgaard, C., Fang, M., Bertelsen, M., Dang, X., Jensen, H., Chen, Y., Bech, N., Dai, L., Rosenberg, T., Zhang, J., Møller, L. B., Tümer, Z., Brøndum-Nielsen, K., & Grønskov, K. (2019). Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Scientific Reports, 9(1), 1219. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38007-2
Johansson 2017	Johansson, B. B., Irgens, H. U., Molnes, J., Sztromwasser, P., Aukrust, I., Juliusson, P. B., Søvik, O., Levy, S., Skrivarhaug, T., Joner, G., Molven, A., Johansson, S., & Njølstad, P. R. (2017). Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia, 60(4), 625–635. https://doi.org/10.1007/s00125-016-4167-1.
Kindle 2025	Kindle, G., Alligon, M., Albert, M. H., Buckland, M., Edgar, J. D., Gathmann, B., ... & Seidel, M. G. (2025). Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome – an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients. Journal of human immunity, 1(3), e20250007.
KRN 2026	Krajowy Rejestr Nowotworów. (2026). Publikacje. Pozyskano z: https://onkologia.org.pl/pl/publikacje, dostęp z 18.02.2026 r.
Lochmüller 2018	Lochmüller, H., Badowska, D. M., Thompson, R., Knoers, N. V., Aartsma-Rus, A., Gut, I., Wood, L., Harmuth, T., Durudas, A., Graessner, H., Schaefer, F., Riess, O., RD-Connect Consortium, NeurOmics Consortium, & EURenOmics Consortium. (2018). RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: Collaborative European initiative for rare diseases. European Journal of Human Genetics, 26(6), 778–785. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0115-5.
Marta 2025	Marta, A., Marques-Couto, P., Vaz-Pereira, S., Costa, J., Cabral, D., Estrela-Silva, S., França, M., Marques, J. H., Menéres, M. J., Lemos, C., Melo Beirão, J., Soares, C. A., Carvalho, A. L., & Marques, J. P. (2025). Clinical and genetic landscape of IRD in Portugal: Pooled data from the nationwide IRD-PT registry. NPJ Genomic Medicine, 10(1), 11. https://doi.org/10.1038/s41525-025-00475-7.
McKusick	McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. (n.d.). OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University. Pozyskano z: https://omim.org/help/about, dostęp z 22.12.2025 r.
MitoNet 2021	MitoNet. (2021). mitoGLOBAL. Pozyskano z: https://www.mitonet.org/netzwerk/patientenregister_biobank/mitoglobal/, dostęp z 30.12.2025 r.
Mukoviszidose 2025	Mukoviszidose. (2025). German Cystic Fibrosis Registry. Pozyskano z: https://www.muko.info/englisch-version/registry, dostęp z 31.12.2025 r.
MZ i NFZ 2025	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Polski Rejestr Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/rejestry/polski-rejestr-chorob-rzadkich, dostęp z 15.12.2025 r.
MZ i NFZ 2025a	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. (2025). Rejestry kliniczne. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/rejestry/rejestry-kliniczne, dostęp z 15.12.2025 r.

NCBI 2023	NCBI. (2023). About the NCBI RefSeqGene Project. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/about/, dostęp z 02.01.2025 r.
NCBI 2024	NCBI (2024). What is ClinVar? National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/, dostęp z 15.12.2025 r.
NCBI 2025	NCBI. (2025). About dbSNP. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/about/, dostęp z 02.01.2025 r.
NIH 2014	NIH. (2014). NCBI's 3 Newest Medical Genetics Resources: GTR, MedGen & ClinVar. Pozyskano z: https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2014/10/02/ncbis-3-newest-medical-genetics-resources-gtr-medgen-clinvar/, dostęp z 22.12.2025 r.
NIH 2025	NIH. (2025). GTR: Genetic Testing Registry. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/, dostęp z 22.12.2025 r.
NIH 2025a	NIH. (2025). MedGen Overview. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/docs/overview/, dostęp z 22.12.2025 r.
NORD 2017	National Organization for Rare Disorders (NORD). (2017). IAMRARE Natural History Study (NHS) patient registry project. Pozyskano z: https://www.pemphigus.org/wp-content/uploads/NORD_NHS_Registry-Project_Final_-7-7-17.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.
NORD 2024	National Organization for Rare Disorders (NORD). (2024). NORD Launches First Canadian Patient Registries on Its IAMRARE Platform. Pozyskano z: https://rarediseases.org/first-canadian-iamrare-registries/, dostęp z 23.12.2025 r.
NORD 2025	National Organization for Rare Disorders (NORD). (2025). Chromosome 17q12 Deletion and Duplication Syndromes Patient Registry (17q12 Patient Registry). FAQs. Pozyskano z: https://17q12registry.iamrare.org/faq/, dostęp z 23.12.2025 r.
Orphanet 2021	Orphanet. (2021). Procedural document on data collection and registration of patient registries in Orphanet (No. 01). Orphanet. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/patient_registries_in_Orphanet_R2_R_D_regpat_EP_07.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.
Orphanet 2025	Orphanet. (2025). Rejestr zespołu Wolframa, zespołu Astroma, zespołu Bardeta i Biedla i innych rzadkich zespołów cukrzycowych należący do EURO-WABB. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pl/research-trials/registry/411522?name=rejestr&mode=name&country=POLSKA, dostęp z 05.02.2026 r.
Orphanet 2025a	Orphanet. (2025). Rare disease registries, cohorts and databases. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Rare_Disease_Registries.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.
Orphanet 2025b	Orphanet. (2025). Research Project GENOMIT: A multi-omics approach for diagnostics and monitoring of mitochondrial disorders. Pozyskano z: https://storage.orphanet.app/NETRCH/DE/fefddd1ee1c81dde36fcac3ec9f94ecae67164d3.pdf, dostęp z 30.12.2025 r.
Orphanet 2025c	Orphanet. (2025). What is Orphanet? Pozyskano z: https://www.orpha.net/, dostęp z 22.12.2025 r.
Osara 2017	Osara, Y., Coakley, K., Devarajan, A., & Singh, R. H. (2017). Development of newborn screening connect (NBS connect): A self-reported patient registry and its role in improvement of care for patients with inherited metabolic disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 132. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0684-3.
Peterlin 2020	Peterlin, B., Gualandi, F., Maver, A., Servidei, S., van der Maarel, S. M., Lamy, F., Mejat, A., Evangelista, T., & Ferlini, A. (2020). Genetic testing offer for inherited neuromuscular diseases within the EURO-NMD reference network: A European survey study. PLOS ONE, 15(9), e0239329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239329
RADDAR-J 2025	RADDAR-J (2025). Integrating information sharing and cooperation. Development of a research work of an incurable disease and treatment method is promoted. Pozyskano z: https://www.raddarj.org/en/, dostęp z 29.12.2025 r.
Rashid 2025	Rashid, I., S. P., Moharir, S. C., & Mishra, R. K. (2025). GenTIGS: A database empowering research and clinical insights on rare genetic disorders with an Indian perspective. NAR Genomics and Bioinformatics, 7(4), lqaf143. https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf143
RD Connect 2026	RD Connect. (2026). Become a member of the RD-Connect Community! Pozyskano z: https://rd-connect.eu/about-rd-connect/become-member/, dostęp z 06.02.2026 r.
REHAP 2025	REHAP. (2025). Información sobre el Registro. Pozyskano z: https://www.rehap.org/info/general/index.php, dostęp z 30.12.2025 r.
Rehm 2015	Rehm, H. L., Berg, J. S., Brooks, L. D., Bustamante, C. D., Evans, J. P., Landrum, M. J., Ledbetter, D. H., Maglott, D. R., Martin, C. L., Nussbaum, R. L., Plon, S. E., Ramos, E. M., Sherry, S. T., & Watson, M. S. (2015). ClinGen—The Clinical Genome Resource. New England Journal of Medicine, 372(23), 2235–2242. DOI: 10.1056/NEJMsr1406261.
Rubinstein 2013	Rubinstein, W. S., Maglott, D. R., Lee, J. M., Kattman, B. L., Malheiro, A. J., Ovetsky, M., Hem, V., Gorelenkov, V., Song, G., Wallin, C., Husain, N., Chitipiralla, S., Katz, K. S., Hoffman, D., Jang, W., Johnson, M., Karmanov, F., Ukrainchik, A., Denisenko, M., Fomous, C., Hudson, K., & Ostell, J. M. (2013). The NIH genetic testing registry: A new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. Nucleic Acids Research, 41(Database issue), D925–D935. https://doi.org/10.1093/nar/gks1173
Seidel 2019	Seidel, M. G., Kindle, G., Gathmann, B., Quinti, I., Buckland, M., van Montfrans, J., Scheible, R., Rusch, S., Gasteiger, L. M., Grimbacher, B., Mahlaoui, N., & Ehl, S.; ESID Registry Working Party and collaborators. (2019). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 7(6), 1763–1770. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004.

Stenson 2020	Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V., Chapman, M., Evans, K., Azevedo, L., Hayden, M., Heywood, S., Millar, D. S., Phillips, A. D., & Cooper, D. N. (2020). The Human Gene Mutation Database (HGMD): Optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. Human Genetics, 139(10), 1197–1207. https://doi.org/10.1007/s00439-020-02199-3.
Stephenson 2022	Stephenson, K. A. J., Zhu, J., Dockery, A., Whelan, L., Burke, T., Turner, J., O'Byrne, J. J., Farrar, G. J., & Keegan, D. J. (2022). Clinical and genetic re-evaluation of inherited retinal degeneration pedigrees following initial negative findings on panel-based next generation sequencing. International Journal of Molecular Sciences, 23(2), 995. https://doi.org/10.3390/ijms23020995
SU Kraków 2020	Szpital Uniwersytecki w Krakowie (SU Kraków). (2020). Rzadkie choroby immunologiczne - odmiana przez przypadki. Pozyskano z: https://www.su.krakow.pl/strefa-pracownika/konferencje/2066-rzadkie-choroby-immunologiczne-odmiana-przez-przypadki-2?highlight=WyJwb2xwaWRhIl0=, dostęp z 05.02.2026 r.
Tan 2014	Tan, C. (2014). Using patient registries and multi-gene panels: A paradigm shift in the pursuit of genetic diagnosis for rare pediatric disorders. University of Chicago Genetic Services Laboratories. Pozyskano z: https://dnatesting.uchicago.edu/news/using-patient-registries-and-multi-gene-panels-paradigm-shift-pursuit-genetic-diagnosis-rare, dostęp z 29.12.2025 r.
Trautmann 2018	Trautmann, A., Lipska-Ziętkiewicz, B. S., & Schaefer, F. (2018). Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: The PodoNet Registry. Frontiers in Pediatrics, 6, Article 200. https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200.
TREAT-NMD 2025	TREAT-NMD. (2025). Home. What we do? The Global Registry Network. Registry. Pozyskano z: https://www.treat-nmd.org/what-we-do/global-registry-network/#1695126130138-f18bfca6-9355, dostęp z 31.12.2025 r.
TREAT-NMD 2025a	TREAT-NMD. (2025). Home. What We Are? About Us. Pozyskano z: https://www.treat-nmd.org/who-we-are/about-us/, dostęp z 31.12.2025 r.
TREAT-NMD 2025b	TREAT-NMD. (2025). Datasets. SMA. Overview. Pozyskano z: https://datasets.treat-nmd.org/sma/overview/, dostęp z 31.12.2025 r.
UJ CM (2026)	Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum (UJ CM). (2026). II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika. Polski Rejestr Zapaleń Naczyń – POLVAS. Pozyskano z: https://2katwew.cm-uj.krakow.pl/polvas/, dostęp z 05.02.2026 r.
Rekomendacje refundacyjne	
Aetna 2026	Aetna. (2026). Genetic Testing. Number: 0140. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0140.html, dostęp z 13.01.2026 r.
AGDHDA 2025	Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. (2025). Medicare Benefits Schedule Book (Operating from 1 November 2025). Commonwealth of Australia. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/650f3eec0dfb990fca25692100069854/928fae91a23256aaca258d0d0007eede/$FILE/MBS%20Book%201%20November%202025.pdf, dostęp z 23.01.2026 r.
APL 2025	Alberta Precision Laboratories. (2025). Genetics & Genomics Carrier Testing Funding Guideline. GGPCR-00.016 Rev. 3.01. 11 Jun 2025. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/if-lab-hc-gls-genetics-and-genomics-carrier-testing-funding-guideline.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.
APL 2025a	Alberta Precision Laboratories. (2025). Next Generation Sequencing (NGS) Panels: Information for Ordering Providers. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-gls-ngs-panels-infomation-for%20ordering-providers.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.
BAG 2026	Bundesamt für Gesundheit (BAG). (2026). Analysenliste (Ausgabe vom 1. Januar 2026). Schweizerische Eidgenossenschaft. Pozyskano z: https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/Tt1ZCXfTmDbd/Analysenliste%20per%201.%20Januar%202026.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.
BM 2024	Belügyminisztérium (BM). (2024). Ritka betegségek nemzeti terve 2024-2030 (RBNT): a ritka betegségekre vonatkozó 2030-ig szóló, egészségügyi szakpolitikai keretstratégia. Pozyskano z: https://download2.eurordis.org/rdpolicy/National_Plans/Hungary/Ritka_Betegsegek_Keretstrategia_2024_2030.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.
BSC 2025	Blue Shield of California (BSC). (2025). General Approach to Evaluating the Utility of Genetic Panels. Pozyskano z: https://www.blueshieldca.com/content/dam/bsca/en/provider/docs/medical-policies/General-Approach-Evaluating-Utility-Genetic-Panels.pdf, dostęp z: 29.01.2026 r.
BVDH 2023	BVDH-Verbandsmitteilungen. (2023). Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung. medizinische genetik, 35(1), 83–87. https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2011.
Castro 2019	Castro Campos, J. L., & Acosta García, H. (2019). Genetic diseases in Spain: Map of genetic tests available in the National Health System. Update (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Pozyskano z: https://www.aetsa.org/download/01_2018_Mapa-Genetico-SNS_2604.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.
Cigna 2025	Cigna. (2025). Medical Coverage Policy. Genetic Testing for Hereditary and Multifactorial Conditions. Pozyskano z: https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0052_coveragepositioncriteria_genetic_testing.pdf , dostęp z 13.01.2026 r.
CMS 2020	CMS. (2020). Next Generation Sequencing (NGS). 90.2. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372&NCDver=2, dostęp z 12.01.2026 r.
CMS 2025	CMS. (2025). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Solid Organ Neoplasms. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56867&ver=42&=, dostęp z 12.01.2026 r.

CMS 2025a	CMS. (2025). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Hematolymphoid Diseases. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56793&ver=34&keyword=Minimal+Residual+Disease&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1, dostęp z 12.01.2026 r.
DFNsP BB 2018	Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica (DFNsP BB). (2018). Zoznam výkonov a ich bodové hodnoty. Pozyskano z: https://www.detskanemocnica.sk/sites/default/files/_old_data/Sites/1/userfiles/7/katal%C3%B3g-zv-dfnsp-bb.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.
ECHO Project 2026	ECHO Project. (2026). The Ontario Epilepsy Genetic Testing Program [OEGTP]. Pozyskano z: https://oen.echoontario.ca/genetic-testing-program/, dostęp z 19.01.2026 r.
EviCore 2025	EviCore. (2025). Cigna: Lab management guidelines (Version 1.1.2025). Evernorth. Pozyskano z: https://www.evicore.com/sites/default/files/clinical-guidelines/2025-02/Cigna_LabMgmt_V1.1.2025_Eff02.10.2025_pub02.07.2025.pdf, dostęp z 13.01.2026 r.
GMS 2025	Genomic Medicine Sweden (GMS). (2025). Rapport. Inventering av NGS-baserade analyser I Sverige 2024. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/wp-content/uploads/2025/05/Rapport_NGS-analyser-2024_FINAL_2025-05-02.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.
GMS 2026	Genomic Medicine Sweden (GMS). (2026). Sällsynta diagnose. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/sallsynta-diagnoser/, dostęp z 28.01.2026 r
GQ 2025	Gouvernement du Québec. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, 2025–2026 (Édition 2025–2026). Ministère de la Santé et des Services sociaux. Pozyskano z: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-01W.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.
GQ 2025a	Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2025-2026 : Les annexes (Édition 2025-2026). Bibliothèque et Archives nationales du Québec. Pozyskano z: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-02W_Annexes.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.
HAS 2024	HAS. (2024). Next generation sequencing gene panel for gastrointestinal stromal tumour care (INAHTA Brief Issue 2024). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/next_generation_sequencing_gene_panel_for_gastrointestinal_stromal_tumour_care.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.
HAS 2025	HAS. (2025). Next-generation sequencing of targeted gene panels in the diagnosis of hereditary cardiomyopathies (INAHTA Brief Issue 2025). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/next-generation_sequencing_of_targeted_gene_panels_in_the_diagnosis_of_hereditary_cardiomyopathies_-_inahta_brief.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.
HAS 2025a	HAS. (2025a). Séquençage haut débit ciblant un panel de gènes dans la prise en charge médicale des aminoacidopathies les plus fréquentes - rapport d'évaluation. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639045/fr/sequencage-haut-debit-ciblant-un-panel-de-genes-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-aminoacidopathies-les-plus-frequentes-rapport-d-evaluation, dostęp z 21.01.2026 r.
Hdir 2020	Helsedirektoratet. (2020). Genetiske undersøkelser i helsetjenesten – kapittel 5 i bioteknologiloven. 3.4. Begreper. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven/om-veiledere/begreper, dostęp z 28.01.2026 r.
Hdir 2022	Helsedirektoratet. (2022). Bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/lov-og-forskrift/bioteknologi/genetiske-undersokelser/bruk-av-genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten, dostęp z 28.01.2026 r.
Hdir 2025	Helsedirektoratet. (2025). Evaluering av bioteknologiloven 2024–2025 – delrapport 1. Første del av svar på oppdrag i TB2024-35. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluering-av-bioteknologiloven-20242025--delrapport-1.forste-del-av-svar-pa-oppdrag-i-tb2024-35/pdf-av-rapporten/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf/_/attachment/inline/3d15c34a-bb30-4958-9e76-e37e35c29868:93b054d8e9a25d0660477d76752f9d715017ae56/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf, dostęp z 27.01.2026 r.
HOD 2021	Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). (2021). Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser. Pozyskano z: https://www.regjeringen.no/contentassets/1bc4b02a80c04553ba6d95170aa0a272/no/pdfs/i-1209-b-strategi-for-sjeldne-diagnoser.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.
INESSS 2022	INESSS. (2022). Hereditary Cardiovascular diseases NGS Panel. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_Cardiogenetique_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.
INESSS 2023	INESSS. (2023). Gene panel for the identification of myeloid mutations by NGS. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English Summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_mutations_myeloides_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.

INESSS 2023a	INESSS. (2023a). Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG). Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Choix_genes_SNG_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.
INESSS 2024	INESSS. (2024). Next-generation sequencing (NGS) panels for intellectual disability or global developmental delays. Québec, INESSS. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_maladies_mitochondriales_SNG_Summary.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.
INESSS 2024a	INESSS. (2024a). Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle generation. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_EII_EC_VF.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.
INESSS 2024b	INESSS. (2024b). Principes et critères permettant de baliser le recours au séquençage pangénomique par rapport au séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes pour la recherche de variants germinaux. Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Approche_SNG_genetique_germinale_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.
Jeindl 2024	Jeindl, R., & Mayer-Ferbas, J. (2024). Massiv-parallele Sequenzierung – Technologien zur Hochdurchsatz-Analyse genetisch-genomischer Datensätze (AIHTA HTA-Informationsdienst Nr. 015). HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Pozyskano z: https://eprints.aihta.at/1536/1/HTA-Informationsdienst_Rapid%20Review_015.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.
KBV 2026	Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). (2026). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EB): Stand 1. Quartal 2026. Pozyskano z: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.
MBS 2025	Medicare Benefits Schedule (MBS). (2025). MBS Online. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home?Open=&utm_source=health.gov.au&utm_medium=redirect&utm_campaign=digital_transformation&utm_content=mbsonline, dostęp z 23.01.2026 r.
MdS 2025	Ministerio de Sanidad. (2025). Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. Pozyskano z: https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/mas-informacion, dostęp z 29.01.2026 r.
MdS 2025a	Ministerio de Sanidad. (2025a). Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Pozyskano z: https://www.sanidad.gob.es/areas/carteraServicios/home.htm, dostęp z 29.01.2026 r.
MZCR 2026	Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Databáze zdravotních výkonů. Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/, dostęp z 26.01.2026 r.
MZCR 2026a	Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Registrační list – 94363. CÍLENÁ ANALÝZA LIDSKÉHO GERMINÁLNÍHO GENOMU TECHNOLOGIÍ SEKVENACE NOVÉ GENERACE (NGS). Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/94363/, dostęp z 26.01.2026 r.
NHS 2025	NHS. (2025). National Genomic Test Directory. Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Version 8.1 July 2025 (Official). Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-V8.1.pdf, dostęp z 14.01.2026 r.
NHS 2025a	NHS. (2025). National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Explanatory note for 2025/26 National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inheriteddisease-nationa-genomics-test-directory-V8.1.xlsx, dostęp z 14.01.2026 r.
NSO 2025	Newborn Screening Ontario. (2025). Molecular Diagnostics. Requisition and gene lists. Turnaround times. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/, dostęp z 20.01.2026 r.
NSO 2025a	Newborn Screening Ontario. (2025). Gene and Variant List for Panels Offered at NSO. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/media/05nni5sk/gene_lists_v13_dec-2025_cftr-variants-with-updated-nomenclature.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.
NSO 2026	Newborn Screening Ontario. (2026). Molecular Diagnostics FAQ. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/molecular-diagnostics-faq/, dostęp z 20.01.2026 r.
NSO 2026a	Newborn Screening Ontario. (2026). Diagnostic Testing. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/, dostęp z 20.01.2026 r.
NZA 2026	Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). (2026). Tarieventabel dbc-zorgproducten en overige zorgproducten. Pozyskano z: https://puc.overheid.nl/PUC/Handlers/DownloadDocument.ashx?identifier=PUC_807676_22&versienummer=1, dostęp z 23.01.2026 r.
PHSA BC 2021	Provincial Health Services Authority, & British Columbia Ministry of Health (PHSA BC). (2021). Out of Province/Out of Country Laboratory and Genetic Testing (Version 1.0). Pharmaceutical, Laboratory & Blood Services Division, Therapeutic Assessment and Access Branch. Pozyskano z: https://www.phsa.ca/plms/Documents/Policy-guidelines-OOP-OOC-Lab-Genetic-Testing.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.
RD Action 2017	Rare Disease Action (RD Action). (2017). State of the Art of Rare Disease - Activities in EU Member States and Other European Countries. Denmark Report. Pozyskano z: https://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Denmark-Report-06.10.2017.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.

RIZIV 2026	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026). De terugbetalingsvoorwaarden van onderzoeken die door een laboratorium zijn uitgevoerd. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen-en-diensten/laboratoria, dostęp z 22.01.2026 r.
RIZIV 2026a	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026a). Limitatieve lijst. Annexe 1 – Bijlage 1. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_laboratoria_terugbetaling_artikel_33.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.
SST 2018	Sundhedsstyrelsen (SST). (2018). National strategi for sjældne sygdomme. Statusevaluering og anbefalinger til den fremtidige indsats. Pozyskano z: https://www.sst.dk/media/02empgye/national-strategi-for-sjaeldne-sygdomme.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.
UH 2026	United Healthcare. (2026). Genetic Testing for Neurological Disorders. Pozyskano z: https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/genetic-testing-neuromuscular-disorders.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.
Przegląd analiz ekonomicznych	
Avram 2022	Avram, C. M., Caughey, A. B., Norton, M. E., & Sparks, T. N. (2022). Cost-Effectiveness of Exome Sequencing versus Targeted Gene Panels for Prenatal Diagnosis of Fetal Effusions and Non-Immune Hydrops Fetalis. American journal of obstetrics & gynecology MFM, 4(6), 100724. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100724.
Gallego 2015	Gallego, C. J., Shirts, B. H., Bennette, C. S., Guzauskas, G., Amendola, L. M., Horike-Pyne, M., Hisama, F. M., Pritchard, C. C., Grady, W. M., Burke, W., Jarvik, G. P., & Veenstra, D. L. (2015). Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(18), 2084–2091. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3665.
Jayasinghe 2021	Jayasinghe, K., Wu, Y., Stark, Z., Kerr, P. G., Mallett, A. J., Gaff, C., Martyn, M., Goranitis, I., & Quinlan, C. (2021). Cost-Effectiveness of Targeted Exome Analysis as a Diagnostic Test in Glomerular Diseases. Kidney international reports, 6(11), 2850–2861. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.08.028.
Lindsay 2025	Lindsay, D., Henden, A., Nelles, R., Elliott, T. M., & Collins, L. G. (2025). Exploratory Cost-Utility Analysis of a 37-Gene Panel Versus Usual Care to Guide Therapy for Patients with Intermediate-Risk Myeloid Malignancies. Applied health economics and health policy, 23(3), 507–517. https://doi.org/10.1007/s40258-024-00927-8.
Palmer 2018	Palmer, E. E., Schofield, D., Shrestha, R., Kandula, T., Macintosh, R., Lawson, J. A., Andrews, I., Sampaio, H., Johnson, A. M., Farrar, M. A., Cardamone, M., Mowat, D., Elakis, G., Lo, W., Zhu, Y., Ying, K., Morris, P., Tao, J., Dias, K. R., Buckley, M., … Sachdev, R. K. (2018). Integrating exome sequencing into a diagnostic pathway for epileptic encephalopathy: Evidence of clinical utility and cost effectiveness. Molecular genetics & genomic medicine, 6(2), 186–199. https://doi.org/10.1002/mgg3.355.
Pipitprapat 2021	Pipitprapat, W., Pattanaprateep, O., Iemwimangsa, N., Sensorn, I., Panthan, B., Jiaranai, P., Chantratita, W., Sorapipatcharoen, K., Poomthavorn, P., Mahachoklertwattana, P., Sura, T., Tunteeratum, A., Srichan, K., & Sriphrapradang, C. (2021). Cost-minimization analysis of sequential genetic testing versus targeted next-generation sequencing gene panels in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Annals of medicine, 53(1), 1244–1256. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1956687.
Schofield 2017	Schofield, D., Alam, K., Douglas, L., Shrestha, R., MacArthur, D. G., Davis, M., Laing, N. G., Clarke, N. F., Burns, J., Cooper, S. T., North, K. N., Sandaradura, S. A., & O'Grady, G. L. (2017). Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. NPJ genomic medicine, 2, 4. https://doi.org/10.1038/s41525-017-0006-7.
Analiza wpływu na budżet	
EURORDIS 2024	EURORDIS. (2024). Results of the Rare Barometer survey: The diagnosis odyssey of people living with a rare disease [Webinar presentation]. Pozyskano z: https://download2.eurordis.org/rarebarometer/Webinar_RB_Diagnosis_Results_30_01_2025.pdf, dostęp z: 10.03.2026 r.
Faye 2024	Faye, F., Crocione, C., Anido de Peña, R., Bellagambi, S., Escati Peñaloza, L., Hunter, A., Jensen, L., Oosterwijk, C., Schoeters, E., de Vicente, D., Faivre, L., Wilbur, M., Le Cam, Y., & Dubief, J. (2024). Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. European journal of human genetics: EJHG, 32(9), 1116–1126. https://doi.org/10.1038/s41431-024-01604-z
Glaubitz 2025	Glaubitz, R., Heinrich, L., Tesch, F., Seifert, M., Reber, K. C., Marschall, U., Schmitt, J., & Müller, G. (2025). The cost of the diagnostic odyssey of patients with suspected rare diseases. Orphanet journal of rare diseases, 20(1), 222. https://doi.org/10.1186/s13023-025-03751-y.
MZ i NFZ 2026	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia (2026). Choroby rzadkie. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/czym-jest-choroba-rzadka, dostęp z: 10.03.2026 r.
NHS England 2026	NHS England. (2026). Diagnostic odyssey in rare disease. Pozyskano z: https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/the-diagnostic-odyssey-in-rare-disease/, dostęp z: 10.03.2026 r.
RCR 2022	Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022, aktualizacja: maj 2025). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do zlecenia Ministerstwa Zdrowia dla niniejszego opracowania analitycznego.
Rozporządzenie MZ z dnia 22 listopada 2013 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 870 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000870/O/D20230870.pdf, dostęp z 26.08.2025 r.

Rozporządzenie MZ z dnia 6 listopada 2013 r.	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz. U. z 2016 r. poz. 357 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357, dostęp z 10.03.2026 r.
Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzeniu nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43769/, dostęp z 12.03.2026 r.
Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2024 r.	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. (tekst jednolity). Pozyskano z: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43724/, dostęp z 12.03.2026 r.
Pozostałe	
AOTMiT 2020	AOTMiT. (2020). Raport w sprawie oceny świadczeń opieki zdrowotnej: Badania genetyczne z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS): badanie eksomu klinicznego (panelu >4 500 genów o dobrze udokumentowanym klinicznym znaczeniu), badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) – w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych (nr: WS.430.4.2018).
Bartnik 2023	Bartnik, E., Sykut-Cegielska, J., Biernacka, K., Wertheim-Tysarowska, K., Krzakowski, M., Nowakowska, D., Kowalik, A., Prusaczyk, A., Michałowska, D., Łaczmańska, I., Dobosz, P., Wojtaszewska, M., Tysarowski, A., Zawiła-Niedźwiecki, J., Rudnicka, A., Sakowicz, M., Stefaniuk, M., & Wójcicka, A. (2023). Badania genetyczne w Polsce: Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania. Raport 2023. Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. Pozyskano z: https://zwrotnik.b-cdn.net/wp-content/uploads/2023/06/Badania-genetyczne-w-Polsce-RAPORT.pdf, dostęp z 03.03.2026 r.
Biernacka 2024	Biernacka, E. K., Osadnik, T., Bilińska, Z. T., et al. (2024). Genetic testing for inherited cardiovascular diseases. A position statement of the Polish Cardiac Society endorsed by Polish Society of Human Genetics and Cardiovascular Patient Communities. Polish Heart Journal, 82(5), 569–593. https://doi.org/10.33963/v.phj.100490.
Durães 2022	Durães, C., Gomes, C.P., Costa, J.L., Quagliata, L. (2022). Demystifying the Discussion of Sequencing Panel Size in Oncology Genetic Testing. EMJ 7.2. 2022; 7[2]: 68-77.
Fernández-Marmiesse 2018	Fernández-Marmiesse, A., Gouveia, S., & Couce, M. L. (2018). NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment. Current Medicinal Chemistry, 25(3), 404–432. https://doi.org/10.2174/0929867324666170718101946.
Gonzalez-Quereda 2020	Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Diaz-Manera J, Alonso-Perez J, Gallardo E, Nascimento A, Ortez C, Natera-de Benito D, Olive M, Gonzalez-Mera L, Munain AL, Zulaica M, Poza JJ, Jerico I, Torne L, Riera P, Milisenda J, Sanchez A, Garrabou G, Llano I, Madruga-Garrido M, Gallano P. (2020). Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. Genes (Basel). 2020 May 11;11(5):539. doi: 10.3390/genes11050539. PMID: 32403337; PMCID: PMC7288461.
KIDL 2024	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL). (2024). Światowy Dzień Chorób Rzadkich - Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/news/view?id=6885, dostęp z 05.03.2026 r.
KIDL 2025	Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL). (2025). Sprawozdanie z działalności samorządu diagnostów laboratoryjnych za rok 2024. Pozyskano z: https://kidl.org.pl/get-file/14635, dostęp z 05.03.2026 r.
Latos-Bieleńska 2025	Latos-Bieleńska, A. (2025). Raport. Genetyka kliniczna w Polsce – stan aktualny i proponowane działania zaradcze. Załącznik Nr 5 do Zlecenia z Ministerstwa Zdrowia dotyczącego „Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi" oraz „Badanie genomuczłowieka metodą sekwencjonowanianastępnej generacji (NGS) - średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkichspowodowanych mutacjami germinalnymi"
MZ 2025	Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS mały (Zał. 1 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).
MZ 2025a	Ministerstwo Zdrowia. (2025). Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej – panel NGS średni (Zał. 2 do Zlecenia Ministra Zdrowia, znak: DLG.781.5.2025.PM).
MZ i NFZ 2025	Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ i NFZ). (2025). Poradnie. Choroby Rzadkie. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/swiadczeniodawcy/poradnie, dostęp z 05.03.2026 r.
MZ i NFZ 2025a	Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ i NFZ). (2025). Plan dla chorób rzadkich. Plan dla Chorób Rzadkich na 2026 r. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/choroby-rzadkie/plan-dla-chorob-rzadkich, dostęp z 09.03.2026 r.
MZ i NFZ 2025b	Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (MZ i NFZ). (2025). Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich. Pozyskano z: https://chorobyrzadkie.gov.pl/pl/swiadczeniodawcy/osrodki-eksperckie-chorob-rzadkich, dostęp z 05.03.2026 r.
NIL 2025	Naczelna Izba Lekarska (NIL). (2025). Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentystów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i nie wykonujących zawodu. Pozyskano z: https://nil.org.pl/uploaded_files/1768208069_31122025-zestawienie-nr-4.pdf, dostęp z 05.03.2026 r.
PCA 2025	Polskie Centrum Akredytacji (PCA). (2025). Laboratoria medyczne. Wykaz laboratoriów medycznych akredytowanych w odniesieniu do PN-EN ISO 15189:2013-5 / PN-EN ISO 15189:2023-02. Pozyskano z: https://www.pca.gov.pl/akredytowane-podmioty/akredytacje-aktywne/laboratoria-medyczne, dostęp z 06.03.2026 r.
PTCG 2019	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC). (2019). Certyfikacja Laboratoriów Rekomendowanych przez PTGC na lata 2020-2022. Zasady. Pozyskano z: https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2019/11/2.Certyfikaty-2020-2022-Zasady-certyfikacji.pdf, dostęp z 02.03.2026 r.

PTCG 2025a	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC). (2025). Certyfikat w zakresie technik molekularnych NGS. Certyfikat w zakresie technik molekularnych: panele NGS w ramach postnatalnej diagnostyki zmian konstytucyjnych. Pozyskano z: https://ptgc.pl/wp-content/uploads/2025/09/Certyfikat-w-zakresie-technik-molekularnych_NGS.pdf, dostęp z 02.03.2026 r.
RCR 2022	Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną (Zał. 1). Ministerstwo Zdrowia.
RCR 2022	Rada ds. Chorób Rzadkich. (2022, aktualizacja: maj 2025). Określenie zapotrzebowania na nowoczesną diagnostykę genetyczną chorób rzadkich (wielkoskalowe badania genomowe). Załącznik 1. do zlecenia Ministerstwa Zdrowia dla niniejszego opracowania analitycznego
RCR 2023	Rada ds. Chorób Rzadkich. (2023). Sprawozdanie za okres 26.05.2022–31.12.2023 z realizacji Planu dla Chorób Rzadkich.
Satam 2023	Satam, H., Joshi, K., Mangrolia, U., Waghoo, S., Zaidi, G., Rawool, S., Thakare, R. P., Banday, S., Mishra, A. K., Das, G., & Malonia, S. K. (2023). Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. Biology, 12(7), 997. https://doi.org/10.3390/biology12070997.
Schuermans 2022	Schuermans, N., Hemelsoet, D., Terryn, W., Steyaert, S., Van Coster, R., Coucke, P. J., Steyaert, W., Callewaert, B., Bogaert, E., Verloo, P., Vanlander, A. V., Debackere, E., Ghijsels, J., LeBlanc, P., Verdin, H., Naesens, L., Haerynck, F., Callens, S., Dermaut, B., & Poppe, B. (2022). Shortcutting the diagnostic odyssey: the multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). Orphanet Journal of Rare Diseases, 17; https://doi.org/10.1186/s13023-022-02365-y.
Stoyanova 2025	Stoyanova, M., Yahya, D., Hachmeriyan, M., & Levkova, M. (2025). Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing for Rare Pediatric Genetic Disorders: A Single-Center Experience. Medical Sciences, 13(2), 75. https://doi.org/10.3390/medsci13020075.
Vail 2020	Vail, E., Song, J., Xu, J., Frye, J. S., Kim, J. T., Pao, A., Schreck, R., Aguiluz, A. S., Zhang, W., Alkan, S., Mita, A., Mita, M., Figlin, R. A., Engman, D. M., & Lopategui, J. R. (2020). Comparison of Large, Medium, and Small Solid Tumor Gene Panels for Detection of Clinically Actionable Mutations in Cancer. Targeted oncology, 15(4), 523–530. https://doi.org/10.1007/s11523-020-00743-9.
Yadav 2023	Yadav, D., Patil-Takbhate, B., Khandagale, A., Bhawalkar, J., Tripathy, S., & Khopkar-Kale, P. (2023). Next-Generation sequencing transforming clinical practice and precision medicine. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 551, 117568. https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117568.
Yska 2019	Yska, H. A. F., Elsink, K., Kuijpers, T. W., Frederix, G. W. J., van Gijn, M. E., & van Montfrans, J. M. (2019). Diagnostic yield of next-generation sequencing in genetically undiagnosed patients with primary immunodeficiencies: a systematic review. Journal of Clinical Immunology. DOI:10.1007/s10875-019-00656-X.

15. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1. Techniki laboratoryjne z obszaru genetyki medycznej stosowane w chorobach rzadkich ... 29
Tabela 2. Kliniczne sygnały ostrzegawcze sugerujące nierozpoznaną chorobę rzadką w poszczególnych okresach życia ... 30
Tabela 3. Opis rekomendacji klinicznych dotyczących diagnostyki chorób rzadkich ... 33
Tabela 4. Charakterystyka małego i średniego panelu celowanego NGS zgodnie z KŚOZ ... 44
Tabela 5. Wcześniejsze oceny AOTMiT związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem oraz wydane stanowiska RP i rekomendacje Prezesa AOTMiT ... 52
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej ... 57
Tabela 7. Badania włączone do analizy klinicznej dla małych paneli NGS ... 58
Tabela 8. Badania włączone do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS ... 60
Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru reumatologii ... 67
Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru neurologii ... 67
Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru hematologii ... 68
Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych ... 69
Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru ortopedii ... 69
Tabela 14. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru nefrologii ... 70
Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru immunologii ... 70
Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru onkologii ... 70
Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii ... 71
Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru hematologii ... 73
Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych ... 75
Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru immunologii ... 78
Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru nefrologii ... 79
Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru kardiologii ... 80
Tabela 23. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki ... 81
Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru ortopedii ... 82
Tabela 25. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych w toku ... 84
Tabela 26. Badania w toku włączone do analizy ... 84

Tabela 27. Status refundacji małych i średnich/dużych paneli NGS w wybranych krajach. 108
Tabela 28. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy efektywności ekonomicznej 110
Tabela 29. Podsumowanie wyników analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich 111
Tabela 30. Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku porad specjalistycznych oraz warunki ich realizacji 115
Tabela 31. Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych 115
Tabela 32. Świadczenia związane z diagnostyką chorób rzadkich ujęte w Katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych 115
Tabela 33. Świadczenia gwarantowane uwzględniające metody oparte na sekwencjonowaniu i stosowane w AOS w diagnostyce chorób rzadkich 116
Tabela 34. Świadczenia gwarantowane uwzględniające metody oparte na sekwencjonowaniu i stosowane w diagnostyce chorób rzadkich 116
Tabela 35. Świadczenia z zakresu badań genetycznych wykonywanych ambulatoryjnie uwzględniające metody sekwencjonowania ujęte w katalogu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie 117
Tabela 36. Świadczenia związane z kompleksową opieką nad rodzinami z wysokim, dziedzicznie uwarunkowanym ryzykiem zachorowania na nowotwory umożliwiające wykonanie badań genetycznych z wykorzystaniem technik sekwencjonowania 117
Tabela 37. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych wykonywanych w lecznictwie szpitalnym 120
Tabela 38. Produkty rozliczeniowe związane z badaniami genetycznymi (w tym sekwencjonowaniem) uwzględnione w katalogu produktów odrębnych 121
Tabela 39. Katalog produktów do sumowania – załączniku nr 3 do zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 lipca 2025 r. 121
Tabela 40. Liczba unikalnych pacjentów, którzy w okresie 2019–10.2025 otrzymali poradę genetyczną 123
Tabela 41. Liczba unikalnych pacjentów, u których w okresie 2019–10.2025 wykonano badania genetyczne 124
Tabela 42. Założenia przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego 128
Tabela 43. Szacowana liczba pacjentów uwzględnionych w analizie w latach 2026–2028 129
Tabela 44. Szacowane koszty finansowania małych oraz średnich paneli celowanych NGS w latach 2026–2028 130
Tabela 45. Propozycja projektu warunków realizacji świadczeń pn. Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – małe panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi 132
Tabela 46. Propozycja projektu warunków realizacji świadczeń pn. Badanie genomu człowieka metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) – średnie panele celowane NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanymi mutacjami germinalnymi 133
Tabela 47. Ośrodki posiadające certyfikat PTGC w zakresie paneli NGS 139
Tabela 48. Ośrodki Eksperckie Chorób Rzadkich w Polsce 140
Tabela 49. Liczba unikalnych pacjentów, u których w okresie 2019–10.2025 wykonano badania genetyczne metodą NGS .144
Tabela 50. Świadczeniodawcy rozliczający najwięcej produktów jednostkowych dla badań genetycznych metodami NGS w okresie 2024–10.2025 144
Tabela 51. Liczba produktów jednostkowych dla badań genetycznych wykorzystujących metody NGS rozliczonych w poszczególnych województwach w okresie 2024–10.2025 145
Tabela 52. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025) 170
Tabela 53. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025) 170
Tabela 54. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 04.12.2025) 171
Tabela 55. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru reumatologii 174
Tabela 56. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru neurologii 175
Tabela 57. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru hematologii 177
Tabela 58. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych 178

Tabela 59. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru ortopedii 180
Tabela 60. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru immunologii 181
Tabela 61. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru nefrologii 182
Tabela 62. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru onkologii 183
Tabela 63. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (1)....184
Tabela 64. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (2)....185
Tabela 65. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (3)....187
Tabela 66. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru hematologii 189
Tabela 67. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych (1)....191
Tabela 68. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych (2)....193
Tabela 69. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru immunologii 196
Tabela 70. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru kardiologii....197
Tabela 71. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru nefrologii 199
Tabela 72. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki (1) 200
Tabela 73. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki (2) 203
Tabela 74. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru ortopedii 204
Tabela 75. Zestawienie zagranicznych rejestrów klinicznych / baz danych gromadzących informacje dotyczące zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich oraz wspierających interpretację ich wyników 205
Tabela 76. Opinie ekspertów klinicznych – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenie powinno/nie powinno być finansowane ze środków publicznych w określonych wskazaniach....217
Tabela 77. Opinie ekspertów – aktualne postępowanie terapeutyczne stosowane w Polsce we wskazaniach w zakresie wnioskowanego świadczenia....219
Tabela 78. Opinie ekspertów klinicznych – wskaźniki epidemiologiczne dla chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi dla populacji w Polsce....221
Tabela 79. Opinia ekspertów klinicznych – roczna liczba pacjentów w Polsce, którzy będą kwalifikować się do diagnostyki za pomocą małych i średnich paneli celowanych NGS....221
Tabela 80. Opinie ekspertów klinicznych – porównanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w chorobach rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi....222
Tabela 81. Zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi – wytyczne praktyki klinicznej....224
Tabela 82. Opinia ekspertów – zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi – finansowanie w innych krajach....225
Tabela 83. Opinie ekspertów klinicznych – wskazanie zalet i wad małych i średnich paneli NGS, w porównaniu ze standardowymi technologiami wykorzystywanymi w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. 226
Tabela 84. Opinie ekspertów klinicznych – szczególne grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania wnioskowanych świadczeń w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi. 228
Tabela 85. Opinie ekspertów klinicznych – skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)....229
Tabela 86. Opinie ekspertów klinicznych – kryteria włączenia i wykluczenia dla wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)....232
Tabela 87. Opinie ekspertów klinicznych – czynniki determinujące wybór małego lub średniego panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi (w tym kryteria różnicujące) 234
Tabela 88. Opinie ekspertów klinicznych – uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli NGS)....235

Tabela 89. Potencjalny koszt jednostkowy wnioskowanych świadczeń (małe i średnie panele celowane NGS) 238

Tabela 90. Potencjał wykonawczy polskiego systemu opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS – małe i średnie panele celowane w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej (liczba i rozmieszczenie ośrodków, szacunkowa liczba możliwych do wykonania badań NGS) 240

Tabela 91. Opinie ekspertów klinicznych – dodatkowe uwagi wskazane przez ekspertów 240

Tabela 92. Opis wytycznych refundacyjnych dotyczących sekwencjonowania nowej generacji w diagnostyce chorób rzadkich 242

Tabela 93. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025 r.) 258

Tabela 94. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025 r.) 258

Tabela 95. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 04.12.2025 r.) 259

Tabela 96. Słowa kluczowe i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych w bazach INAHTA oraz CEAR (data wyszukiwania 04.12.2025 r.) 259

Tabela 97. Charakterystyka analiz ekonomicznych dla paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich 261

Rysunki

Rysunek 1. Diagram selekcji badań pierwotnych 173

Rysunek 2. Diagram selekcji badań ekonomicznych 260

16. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 52. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp high throughput sequencing/	237,158
2.	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").ab,ti.	158,026
3.	1 or 2	280,267
4.	(targeted adj2 panel*).ti,ab.	5,008
5.	("gene panel*" or "multigene panel*" or "panel sequenc*").ab,ti.	16,658
6.	4 or 5	19,616
7.	exp Genetic Testing/	155,652
8.	exp Genetic Diseases, Inborn/	1,646,183
9.	exp molecular diagnosis/	36,281
10.	("genetic diagnos*" or "molecular diagnos*" or "diagnostic test*").ab,ti.	149,159
11.	7 or 8 or 9 or 10	1,880,136
12.	3 and 6	9,075
13.	11 and 12	3,852
14.	exp cohort analysis/	1,502,511
15.	exp prospective study/	1,021,244
16.	exp retrospective study/	1,956,055
17.	exp case control study/	264,832
18.	(observational adj2 (study or studies)).ti,ab.	421,455
19.	(comparative adj2 (study or studies)).ti,ab.	203,486
20.	(matched adj2 ("cohort*" or "case-control*")).ti,ab.	41,085
21.	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	4,254,203
22.	exp meta analysis/	389,209
23.	(metaanalysis or "meta analysis").ti,ab.	401,830
24.	22 or 23	487,079
25.	exp "Systematic Review"/	568,497
26.	"systematic review".ti,ab.	445,896
27.	(systematic* and review*).ti,ab.	614,545
28.	25 or 26 or 27	787,806
29.	24 or 28	953,250
30.	controlled clinical trial/	461,098
31.	random$.ti,ab.	2,541,657
32.	randomization/	101,716
33.	30 or 31 or 32	2,800,396
34	29 or 33	3,450,560
35.	21 or 34	7,172,044
36.	13 and 35	1,226

Tabela 53. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/	62,340
2.	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").ab,ti.	100,137

3.	1 or 2	131,301
4.	(targeted adj2 panel*).ti,ab.	1,987
5.	("gene panel*" or "multigene panel*" or "panel sequenc*").ab,ti.	7,178
6.	4 or 5	8,218
7.	exp Genetic Testing/	59,018
8.	exp Genetic Diseases, Inborn/	770,795
9.	exp Molecular Diagnostic Techniques/	23,122
10.	("genetic diagnos*" or "molecular diagnos*" or "diagnostic test*").ab,ti.	100,787
11.	7 or 8 or 9 or 10	913,452
12.	3 and 6	3,252
13.	11 and 12	1,356
14.	exp cohort analysis/	2,824,672
15.	exp prospective study/	734,736
16.	exp retrospective study/	1,337,594
17.	exp case control study/	1,658,893
18.	(observational adj2 (study or studies)).ti,ab.	255,672
19.	(comparative adj2 (study or studies)).ti,ab.	163,632
20.	(matched adj2 ("cohort*" or "case-control*")).ti,ab.	27,386
21.	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	3,384,542
22.	exp meta analysis/	28,105
23.	(metaanalysis or "meta analysis").ti,ab.	316,707
24.	22 or 23	329,199
25.	exp "Systematic Review"/	312,118
26.	"systematic review".ti,ab.	373,317
27.	(systematic* and review*).ti,ab.	504,831
28.	25 or 26 or 27	531,632
29.	24 or 28	656,036
30.	Controlled Clinical Trial/	95,766
31.	random$.ab,ti.	1,698,181
32.	Random Allocation/	109,140
33.	exp Randomized Controlled Trial/	653,951
34	30 or 31 or 32 or 33	1,968,883
35.	29 or 34	2,403,382
36.	21 or 35	5,383,595
37.	13 and 36	261

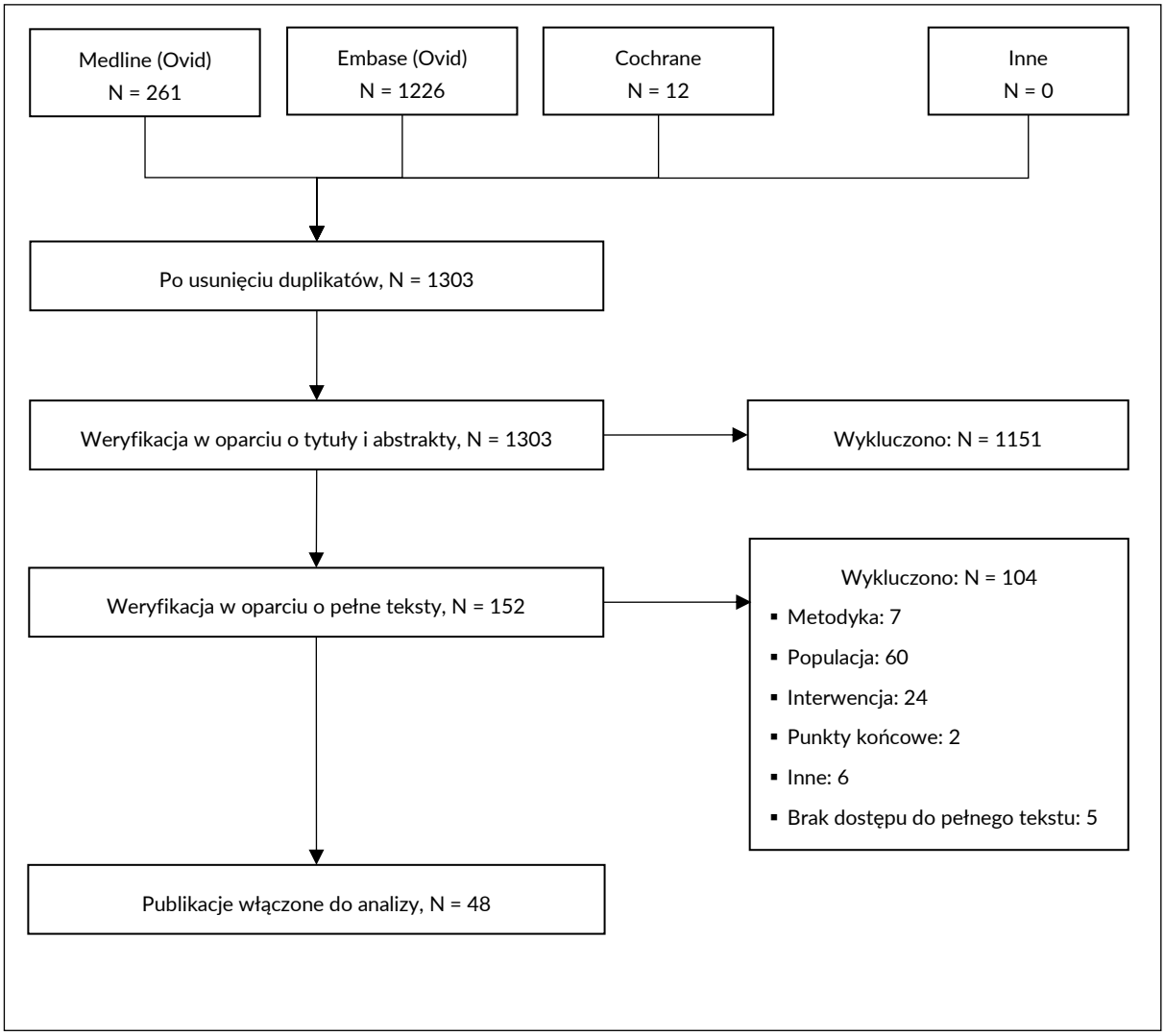
Tabela 54. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane (data wyszukiwania 04.12.2025)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees	255
2.	ngs OR "next generation sequencing" OR "next-generation sequencing" OR "massively parallel sequencing" OR "high-throughput sequencing"	2 919
3.	#1 OR #2	3 027
4.	targeted NEAR/2 panel*	73
5.	"gene panel" OR "gene panels" OR "multigene panel" OR "multigene panels" OR "panel sequencing"	252
6.	#4 OR #5	310
7.	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	847
8.	MeSH descriptor: [Genetic Diseases, Inborn] explode all trees	18 580
9.	MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees	175

10.	"genetic diagnosis" OR "genetic diagnostic" OR "genetic diagnostics" OR "molecular diagnosis" OR "molecular diagnostic" OR "molecular diagnostics" OR "diagnostic test" OR "diagnostic tests" OR "diagnostic testing"	11 093
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	30 243
12.	#3 AND #6	109
13.	#11 AND #12	12

Załącznik 2. Diagram selekcji badań pierwotnych

Rysunek 1. Diagram selekcji badań pierwotnych



Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Załącznik 3. Charakterystyka dowodów naukowych włączonych do analizy

Małe panele NGS

Reumatologia

Tabela 55. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru reumatologii

Obszar charakterystyki	Rama 2021
Typ badania	Prospektywne badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną
Metodyka	**Testowana hipoteza:** nie określono **Randomizacja**: 1:2 (panel NGS: metoda Sangera), randomizacja komputerowa, blokowa o zmiennej wielkości bloków, stratyfikowana względem wieku początku choroby oraz płci **Zaślepienie**: Brak zaślepienia (badanie typu open-label) **Analiza wyników:** wyniki nie zostały przedstawione na wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (wykluczono 4 pacjentów) **Lokalizacja badania**: Francja (wielośrodkowe) **Okres trwania badania**: 29 września 2015 r. – 28 grudnia 2017 r.
Populacja	Pacjenci z układową chorobą autozapalną
Liczba pacjentów	300
Kryteria włączenia	○ obecność objawów sugerujących układową chorobę autozapalną, w tym: ≥ 3 epizody zapalne, podwyższone stężenie CRP w trakcie epizodów, wiek początku objawów < 30 lat (zgodnie z kryteriami francuskich ośrodków referencyjnych), ○ zlecenie rutynowej diagnostyki genetycznej metodą Sangera (obejmującej 1–4 geny, zgodnie z decyzją klinicysty), ○ prawidłowo wypełniony formularz kliniczny opracowany dla układowej choroby autozapalnej, ○ pisemna świadoma zgoda pacjenta lub opiekuna prawnego, ○ zatwierdzenie kwalifikacji przez lekarza ośrodka referencyjnego
Kryteria wykluczenia	○ pacjenci z chorobą zapalną inną niż układowa choroba autozapalna (np. nowotwory, choroby autoimmunologiczne, zakażenia), u których pierwotnie zlecono badanie panelowe metodą NGS, ○ pacjenci pochodzenia ormiańskiego, tureckiego, sefardyjskiego i arabskiego (w celu ograniczenia obciążenia selekcyjnego związanego z rodzinną gorączką śródziemnomorską)
Utrata pacjentów	Łącznie do badania zakwalifikowano 300 pacjentów. Czterech pacjentów wykluczono z badania po randomizacji (anulowanie badań genetycznych przez lekarza zlecającego lub spełnienie kryteriów wykluczenia po randomizacji). Spośród pozostałych 296 uczestników, 197 zostało losowo przydzielonych do metody Sangera i 99 do panelu NGS.
Interwencja	Panel NGS obejmujący od 32 do 55 genów związanych z układową chorobą autozapalną

Obszar charakterystyki	Rama 2021
Komparator	Sekwencjonowanie Sangera (analiza 1–4 genów wybranych przez lekarza prowadzącego na podstawie obrazu klinicznego pacjenta)
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna definiowana jako odsetek pacjentów z genotypami patogennymi zgodnymi z fenotypem układowej choroby autozapalnej (zgodny/potwierdzający), ○ odsetek wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS), ○ rozkład genów i wariantów w chorobach autozapalnych, ○ wpływ wyniku genetycznego na opiekę kliniczną i leczenie po 6 miesiącach.
Źródło finansowania	Wewnętrzny grant University Hospital of Montpellier
Ocena jakości (RoB2)	**Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji:** niskie **Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji:** wysokie **Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych:** niskie **Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego:** niskie **Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku:** niskie **Ogólne ryzyko błędu:** wysokie

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance)*

Neurologia

Tabela 56. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru neurologii

Obszar charakterystyki	Winckler 2022	Dunn 2020	Nallamilli 2018	Uzan 2024
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe o charakterze przekrojowym	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Październik 2014 – marzec 2018 (Brazylia)	Styczeń 1997- grudzień 2017 (Australia)	Czerwiec 2015 – czerwiec 2017 (Stany Zjednoczone)	Luty 2019 – październik 2022 r. (Turcja)
Populacja	Pacjenci z klinicznym podejrzeniem dystrofii mięśniowych i innych dziedzicznych miopatii	Pacjenci z podejrzeniem autosomalnej dominującej arteriopatii mózgowej z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL)	Pacjenci z podejrzeniem dystrofii obręczowo-kończynowej	Pacjenci z podejrzeniem dystrofii mięśniowej obręczowo-kończynowej
Liczba pacjentów	51	680	4656	24

Obszar charakterystyki	Winckler 2022	Dunn 2020	Nallamilli 2018	Uzan 2024
Kryteria włączenia	○ podejrzenie dystrofii mięśniowych i innych dziedzicznych miopatii oparte na ocenie klinicznej i neurofizjologicznej oraz analizie rodowodu, zgodnie z kryteriami eksperckimi	○ skierowanie na badanie genetyczne w kierunku CADASIL / NOTCH3 na podstawie objawów klinicznych sugerujących chorobę	○ kliniczne podejrzenie dystrofii obręczowo-kończynowej na podstawie danych klinicznych, ○ udzielenie odpowiedzi na pytania kwestionariusza oraz wcześniejsze badania obrazowe biopsji mięśni wykonane przez odpowiednich lekarzy i kliniki, ○ brak wcześniejszych potwierdzonych badań molekularnych choroby.	○ kliniczne podejrzenie dystrofii mięśniowej obręczowo-kończynowej
Kryteria wykluczenia	○ rozpoznanie miopatii immunologicznych, miopatii endokrynnych lub toksycznych, dystrofinopatii, dystrofii miotonicznej, dystrofii oczno-gardłowej, dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramiennej	○ członkowie rodzin już przebadanych probandów, ○ próbki wysłane wyłącznie do potwierdzenia wcześniej znanej mutacji, ○ próbki badane głównie w kierunku rodzinnej migreny hemiplegicznej zamiast CADASIL	Nie określono	Nie określono
Interwencja	Panel celowany NGS obejmujący 39 genów związanych z najczęstszymi postaciami analizowanych chorób	Panel celowany NGS obejmujący 5 genów związanych z analizowaną chorobą Panel NGS stosowany u chorych z CADASIL lub podobnym fenotypem (często po ujemnym badaniu metodą Sangera)	Panel obejmował 35 genów związanych z dystrofią kończynowo-obręczową	Panel NGS obejmujący 31 genów związanych z dystrofiami mięśni obręczy
Komparator	Brak	Brak	Brak	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	Sekwencjonowanie Sangera: potwierdzanie wariantów wykrytych NGS oraz analiza regionów o niskim pokryciu; MLPA: wykrywanie zmian liczby kopii w genie CAPN3.	Sekwencjonowanie Sangera stosowano jako wstępną diagnostykę u pacjentów z podejrzeniem CADASIL (N=407), WES (N=3) u pacjentów bez mutacji w NOTCH3 mimo dalszego podejrzenia choroby genetycznej.	Brak	Brak
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ charakterystyka kliniczna i molekularna wykrytych wariantów,	○ wskaźnik diagnostyczny (ang. *diagnostic rate*) oceniany na podstawie wykrycia mutacji uznanych za potencjalnie	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*) definiowana jako odsetek pacjentów, u których panel NGS umożliwił molekularne potwierdzenie choroby, obejmujące wykrycie	○ skuteczność diagnostyczna definiowana jako molekularna diagnoza (ang. *molecular diagnosis*),

Obszar charakterystyki	Winckler 2022	Dunn 2020	Nallamilli 2018	Uzan 2024
	○ identyfikacja nowych wariantów genetycznych.	chorobotwórcze (ang. *potential disease-causing mutations*); ○ wykrycie wariantów patogennych, ○ identyfikacja nowych wariantów genetycznych.	patogennych/prawdopodobnie patogennych wariantów zgodnych z modelem dziedziczenia, a także pacjentów z jednym wariantem patogennym i jednym wariantem o niepewnym znaczeniu (VUS) w tym samym genie, ○ częstość występowania poszczególnych podtypów dystrofii obręczowo-kończynowej, ○ rozkład genów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby;, ○ identyfikacja przypadków wielogenowych (digenowych / multigenowych).	○ charakterystyka wykrytych wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, ○ identyfikacja nowych wariantów.
Źródło finansowania	Granty od Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos – Hospital de Clinicas de Porto Alegre oraz PTC Therapeutics	Australian National Health and Medical Research Council	Muscular Dystrophy Association I Jain Foundation	Brak finansowania zewnętrznego
Ocena jakości wg NICE	6/8 (skala NICE)	4/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)	3/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***CADASIL** – autosomalna dominująca arteriopatia mózgowa z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią (ang. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification), **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)*

Hematologia

Tabela 57. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru hematologii

Obszar charakterystyki	Agarwal 2023
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	2015 r. – 2019 r. (Stany Zjednoczone)
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem niewyjaśnionej niedokrwistości hemolitycznej (wiek pacjentów wahał się od okresu noworodkowego do powyżej 70 lat)
Liczba pacjentów	456

Obszar charakterystyki	Agarwal 2023
Kryteria włączenia	o kliniczne podejrzenie niedokrwistości hemolitycznej o niewyjaśnionej etiologii; o skierowanie do ARUP Laboratories na diagnostykę panelem celowanym NGS.
Kryteria wykluczenia	Nie określono
Interwencja	Panel NGS obejmował 28 genów związanych z niedokrwistością hemolityczną
Komparator	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	W przypadkach niewystarczającej jakości danych lub niskiego pokrycia sekwencjonowania stosowano uzupełniające sekwencjonowanie metodą Sangera
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), o identyfikacja nowych wariantów genetycznych, o identyfikacja złożonych interakcji genetycznych, o charakterystyka molekularna przyczyn wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej.
Źródło finansowania	Nie określono
Ocena jakości wg NICE	4/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Choroby metaboliczne

Tabela 58. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych

Obszar charakterystyki	Sperb-Ludwig 2019	Malaga 2019
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Obserwacyjne retrospektywne (walidacyjne)
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Brak danych (Brazylia)	Brak danych (Brazylia)
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem wątrobowych postaci choroby spichrzeniowej glikogenu	Pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem zaburzeń spichrzeniowych lizosomów
Liczba pacjentów	125	55 (panel A: N=22, panel B=33) oraz 3 zdrowych pacjentów

Obszar charakterystyki	Sperb-Ludwig 2019	Malaga 2019
Kryteria włączenia	○ pacjenci z klinicznym podejrzeniem wątrobowych postaci choroby spichrzeniowej glikogenu	○ wcześniejsze potwierdzenie choroby: testami biochemicznymi i/lub sekwencjonowaniem Sangera, ○ dostępna próbka DNA.
Kryteria wykluczenia	Nie określono	Nie określono
Interwencja	Panel NGS obejmował 11 genów związanych z wątrobowymi postaciami chorób spichrzania glikogenu	Panel NGS obejmujący łącznie 11 genów związanych z lizosomalnymi chorobami spichrzeniowymi: Panel A: 4 geny Panel B: 7 genów
Komparator	Brak	Sekwencjonowanie Sangera (test referencyjny do walidacji wyników paneli NGS)
Dodatkowe testy diagnostyczne	Wyniki NGS były weryfikowane metodą sekwencjonowania Sangera	Brak
Punkty końcowe	○ diagnoza molekularna (ang. *molecular diagnosis*), ○ charakterystyka typów i częstości wariantów patogennych, ○ identyfikacja nowych (dotychczas nieopisywanych) wariantów.	○ czułość i swoistość paneli NGS, ○ odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, ○ wykrywalność **znanych wariantów patogennych,** ○ pokrycie sekwencyjne (ang. *coverage*), ○ zdolność do identyfikacji wariantów patogennych.
Źródło finansowania	Fnansowane ze środków publicznych: CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazylia), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazylia), FIPE-HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre).	FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre), projekt #15-0165, CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil), Finance Code 001, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul) oraz Innovate Peru – stypendium dla jednej z autorek.
Ocena jakości	5/8 (skala NICE)	Nie oceniono[a]

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Badania walidacyjne testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.*

Ortopedia

Tabela 59. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru ortopedii

Obszar charakterystyki	Pedrini 2022
Typ badania	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe (porównanie 2 strategii w tej samej kohorcie)
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Brak danych (Włochy)
Populacja	Pacjenci z mnogim kostniakochrzęstniakiem i wrodzoną łamliwość kości (zakres wiekowy: 1,5 – 39 lat)
Liczba pacjentów	399 (mnogie kostniakochrzęstniaki: N=200, wrodzona łamliwość kości: N=199)
Kryteria włączenia	o podejrzenie kliniczne lub rozpoznanie mnogich kostniakochrzęstniaków i wrodzonych łamliwości kości Wszyscy pacjenci: byli wcześniej badani tradycyjnym protokołem jednego genu (DHPLC, MLPA, sekwencjonowanie Sangera), zostali następnie ponownie przebadani panelami NGS
Kryteria wykluczenia	Nie określono
Interwencja	2 panele NGS: Mnogie kostniakochrzęstniaki (2 geny) i wrodzona łamliwość kości (14 genów)
Komparator	o protokół tradycyjny (DHPLC–Sanger–MLPA), o panel NGS i sekwencjonowanie Sangera (nieuwzględniony w analizie).
Dodatkowy test diagnostyczny	Brak
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), o czułość paneli NGS, o odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, o czas potrzebny do uzyskania wyniku molekularnego, o koszt diagnostyki (całkowity koszt diagnostyki na pacjenta).
Źródło finansowania	Ministerstwo Zdrowia (grant: GR-2013-02357507)
Ocena jakości	Nie oceniono[a]

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

DHPLC– *denaturująca wysokosprawna chromatografia cieczy (ang. denaturing high-performance liquid chromatography),* ***MLPA*** *– zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification),* ***NGS*** *– sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

[a] *Badania walidacyjne testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.*

Immunologia

Tabela 60. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru immunologii

Obszar charakterystyki	Firtina 2020
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Brak danych (Turcja)
Populacja	Nowo zdiagnozowani pacjenci z ciężkim złożonym niedoborem odporności (ang. severe combined immunodeficiency, SCID)
Liczba pacjentów	40 ((SCID (n=36), postać atypowa SCID (n=3) syndrom Omenn (n=1))
Kryteria włączenia	○ pacjenci spełniający kryteria rozpoznania ciężkiego złożonego niedoboru odporności według European Society for Immunodeficiencies (ESID), obejmujące postacie typowe, atypowe oraz zespół Omenn
Kryteria wykluczenia	Nie określono
Interwencja	Panel NGS obejmował 18 genów związanych z ciężkim złożonym niedoborem odporności
Komparator	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	Walidację wykrytych wariantów genetycznych u pacjentów oraz analizę segregacji alleli w rodzinach przeprowadzono z wykorzystaniem sekwencjonowania Sangera
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ liczba i charakter wykrytych wariantów, ○ analiza segregacji rodzinnej,
Źródło finansowania	Badanie było finansowane ze środków Istanbul University Research Fund (projekt nr: 52575 i projekt nr: 20499) oraz Istanbul Bilgi University Research Fund ((NGYY-2018.01.0006). Jedna z autorek otrzymywała wsparcie w ramach programu stypendialnego TÜBİTAK 2211-C.
Ocena jakości wg NICE	4/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Nefrologia

Tabela 61. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru nefrologii

Obszar charakterystyki	Ciantar 2024
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	2009 – 2022 (Malta)
Populacja	Dorośli pacjenci z klinicznym rozpoznaniem autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek
Liczba pacjentów	60
Kryteria włączenia	o wiek ≥18 lat, o kliniczne rozpoznanie autosomalnej dominującej wielotorbielowatości nerek; dostępne dane kliniczne i materiał genetyczny,
Kryteria wykluczenia	o inne choroby nerek
Interwencja	Panel NGS obejmujący 31 genów związanych z dystrofiami mięśni obręczy
Komparator	Grupa referencyjna (panel NGS+WES)
Dodatkowe testy diagnostyczne	Wybrane warianty potwierdzane metodą sekwencjonowania Sangera; u pacjentów bez rozpoznania w panelu NGS wykonywano WES.
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów P/LP (ang. *diagnostic yield based on pathogenic / likely pathogenic variant*), o identyfikacja nowych wariantów genowych, o korelacja genotyp-fenotyp,
Źródło finansowania	Badanie sfinansowane przez Uniwersytet Maltański, Wydział Medycyny i Chirurgii, Katedrę Anatomii we współpracy z Fundacją LifeCycle Malta poprzez Uniwersytet Maltański Research, Innovation & Development Trust (RIDT) oraz przez program stypendialny dla szkolnictwa wyższego Scholarship Scheme.
Ocena jakości wg NICE	5/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)*

Onkologia

Tabela 62. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla małych paneli NGS z obszaru onkologii

Obszar charakterystyki	Mudau 2024
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Brak danych (Afryka)
Populacja	Dorośli pacjenci z klinicznym podejrzeniem neurofibromatozy typu 1 (NF1)
Liczba pacjentów	26
Kryteria włączenia	o pacjenci z klinicznym podejrzeniem neurofibromatozy typu 1 (NF1), którzy spełniali kryteria diagnostyczne NIH (ang. National Institutes of Health) dla NF1, o rozpoznanie NF1 stawiano przy spełnieniu co najmniej dwóch z następujących kryteriów: ≥6 plam café-au-lait (≥5 mm przed okresem pokwitania lub ≥15 mm po pokwitaniu), piegi w okolicy pachowej lub pachwinowej, ≥2 nerwiakowłókniaki dowolnego typu lub ≥1 nerwiakowłókniak splotowaty, glejak nerwu wzrokowego, ≥2 guzki Lischa tęczówki, heterozygotyczny patogenny wariant w genie NF1. U dziecka osoby spełniającej powyższe kryteria rozpoznanie NF1 ustalano przy obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów
Kryteria wykluczenia	Nie określono
Interwencja	Panel NGS obejmujący 21 genów związanych z neurofiibromatozą typu 1
Komparator	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	Metodę MLPA zastosowano do wykrywania zmian liczby kopii u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem NF1, u których w badaniu panelami NGS nie wykryto patogennych wariantów SNV.
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna na podstawie wykrycia patogennego lub prawdopodobnie patogennego SNV lub CNV (panel NGS + metoda MLPA), o skuteczność diagnostyczna panelu NGS na postawie wykrywania SNV, o dodatkowy przyrost wykrywalności – MLPA (CNV), o charakterystyka wariantów NF1 (typy mutacji, rozkład w genie), o porównanie cech klinicznych między pacjentami z potwierdzonym i niepotwierdzonym wariantem.
Źródło finansowania	Badanie finansowane ze środków publicznych i akademickich: National Research Foundation (NRF), South Africa, University of the Witwatersrand – Faculty Research Committee, National Health Laboratory Service Research Trust, South African Medical Research Council (SAMRC).
Ocena jakości wg NICE	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***CNV** – zmienność liczby kopii DNA (ang. copy number variant); **MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification), **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **NF1** – Neurofiibromatoza typu 1 (ang. neurofibromatosis type 1), **SNV** – zmiana pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide variants)*

Średnie panele NGS

Neurologia

Tabela 63. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (1)

Obszar charakterystyki	Arslan 2020	Bogdanova-Mihaylova 2021	Castellotti 2024
Typ badania	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe z konsekutywnym włączaniem pacjentów	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe z konsekutywnym włączaniem pacjentów
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Wrzesień 2010 –luty 2013 (Turcja)	Grudzień 2014 – grudzień 2019 (Irlandia)	Styczeń 2014 – grudzień 2021 (Włochy)
Populacja	Populacja pediatryczna (0 –18 lat) z podejrzeniem dziedzicznych autosomalnie recesywnych ataksji wieku dziecięcego.	Ataksja móżdżkowa	Padaczka dziecięca Analizowane jednostki chorobowe: rozwojowa i padaczkowa encefalopatia o wczesnym początku, postępująca padaczka miokloniczna
Liczba pacjentów	84	254	562 (w tym: rozwojowa i padaczkowa encefalopatia o wczesnym początku (N=83) i postępująca padaczka miokloniczna (N=37))
Kryteria włączenia	○ objawy sugerujące ataksję móżdżkową (chód/niestabilność, objawy móżdżkowe), ○ podejrzenie autosomalnie recesywnej ataksji	○ postępująca ataksja móżdżkowa jako główny objaw, ○ podejrzenie genetycznej etiologii	○ potwierdzone rozpoznanie padaczki z podejrzeniem etiologii genetycznej (zgodnie z ILAE), ○ dostępność materiału DNA obojga rodziców (a w razie potrzeby także innych krewnych, np. rodzeństwa z objawami choroby) w celu przeprowadzenia analizy segregacji zidentyfikowanych wariantów, ○ uzyskanie zgody opiekunów prawnych na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	○ nabyte lub prawdopodobne ataksje związane z układem immunologicznym, ○ patologie infekcyjne, nowotworowe oraz zmiany zajmujące przestrzeń wewnątrzczaszkową, ○ potwierdzona ataksja Friedreicha	○ wykluczenie nabytych, niegenetycznych przyczyn ataksji	○ osoby z nabytym strukturalnym uszkodzeniem mózgu pochodzenia niegenetycznego (np. mózgowo-naczyniowego, niedotlenieniowego, nowotworowego) oraz metabolicznymi przyczynami padaczki
Interwencja	Panel NGS obejmujący 111 genów związanych z ataksjami	8 różnych paneli celowanych NGS obejmujących od 4 do 102 genów: (Oxford Ataxia Panel – wariant 91 genów, Oxford Ataxia Panel – wariant 98 genów, CeGat Ataxia - panel 102 genów, CeGat HSP - panel 58 genów, Sheffield Ataxia - panel 42 geny, Sheffield HSP -panel 42 geny, Liverpool HSP - panel 21 genów,	8 paneli NGS (294 genów) związanych z padaczką i zaburzeniami neurorozwojowymi

Obszar charakterystyki	Arslan 2020	Bogdanova-Mihaylova 2021	Castellotti 2024
		CeGat Episodic Ataxia - panel 4 geny, Centogene Episodic Ataxia - panel 4 geny)	
Komparator	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Brak	WGS, WES (stosowane w przypadku braku rozpoznania)	Regiony genów o niewystarczającym pokryciu sekwencjonowania uzupełniono metodą Sangera.
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna definiowana jako odsetek pacjentów, u których ustalono jednoznaczne molekularne rozpoznanie choroby genetycznej, ○ identyfikacja wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, ○ charakterystyka genetyczna i fenotypowa rozpoznań.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ spektrum genetyczne ataksji móżdżkowej, ○ wpływ wdrożenia NGS na praktykę kliniczną, ○ częstość występowania VUS.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ struktura wykrytych wariantów genetycznych.
Źródło finansowania	Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) – projekt nr 113S001	Badanie było wspierane finansowo przez organizację Ataxia Ireland	Badanie było finansowane przez Włoskie Ministerstwo Zdrowia w ramach programów Ricerca Finalizzata Giovani Ricercatori (grant GR-2016-02363337) oraz Ricerca Finalizzata (grant RF-2019-12370491).
Ocena jakości wg NICE	6/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***ILAE** – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (ang. International League Against Epilepsy); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance), **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing); **WGS** – sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole genome sequencing)*

Tabela 64. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (2)

Obszar charakterystyki	Ceylan 2023	Galatolo 2021	Radziwonik 2022
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Luty 2019 – grudzień 2020 (Turcja)	2015 – 2020 (Włochy)	Brak danych (Polska)
Populacja	Choroba Charcota-Mariego-Tootha Populację, u której zastosowano panel NGS stanowili pacjenci, u których uzyskano ujemny wynik MLPA (duplikacji genu PMP22)	Podejrzenie dziedzicznej ataksji	Dziedziczna ataksja i dziedziczna paraplegia spastyczna
Liczba pacjentów	N=64 (w tym panel NGS: N=50)	377	29

Obszar charakterystyki	Ceylan 2023	Galatolo 2021	Radziwonik 2022
Kryteria włączenia	○ podejrzenie dziedzicznej neuropatii obwodowej, ○ skierowanie na diagnostykę genetyczną.	○ kliniczne podejrzenie dziedzicznej ataksji bez ustalonej przyczyny genetycznej	○ obecność chodu móżdżkowego i/lub ataksji kończyn, ○ wykluczenie najczęstszych ekspansji powtórzeń nukleotydowych, w tym: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA17, SCA36, DRPLA (zanik nerwu zębato-brzuszno-bladego).
Kryteria wykluczenia	○ nabyte neuropatie	○ ataksja o etiologii nabytej	○ ataksje o etiologii nabytej
Interwencja	Panel NGS obejmujący 44 geny związanych z chorobą Charcota-Mariego-Tootha.	Panel NGS obejmujący 285 genów związanych z ataksją i zespołami pokrewnymi.	Panel NGS obejmujący 152 geny: ○ 88 genów związanych z dziedzicznymi ataksjami, ○ 64 geny związane z dziedzicznymi paraplegiami spastycznymi.
Komparator	Brak	Brak	Brak
Dodatkowe testy diagnostyczne	Zastosowano algorytm diagnostyki genetycznej, obejmujący: MLPA – analiza delecji/duplikacji genu PMP22 (badanie pierwszego rzutu), NGS – ukierunkowany panel genów CMT (44 geny) u pacjentów z ujemny wynikiem MLPA (duplikacji genuPMP22) i WES u pacjentów z ujemnym wynikiem panelu NGS, sekwencjonowanie Sangera – do potwierdzenia patogennych, prawdopodobnie patogennych i niepewnych istotnych wariantów	MLPA do poszukiwania drugiej mutacji u pacjentów z podejrzeniem choroby autosomalnie recesywnej.	Potwierdzenie wykrytych wariantów przez panel NGS metodą sekwencjonowania Sangera oraz analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna).
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic* yield), ○ charakterystyka genetyczna wykrytych rozpoznań.	○ skuteczność diagnostyczna (*diagnostic yield*), ○ identyfikacja wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, ○ charakterystyka genów i mechanizmów molekularnych.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów genetycznych, ○ rozkład genów odpowiedzialnych za rozpoznania.
Źródło finansowania	Część autorów była finansowana ze środków Medical Research Council (MRC) w ramach grantu MR/S005021/1	Badanie było finansowane ze środków publicznych i akademickich, w tym grantów włoskiego Ministerstwa Zdrowia, programów E-Rare i EJP-RD, Fondation de l'Ataxie Charlevoix-Saguenay oraz organizacji AISA; część autorów otrzymała stypendia naukowe i granty badawcze.	Nie określono
Ocena jakości wg NICE	5/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	4/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification), **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)*

Tabela 65. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru neurologii (3)

Obszar charakterystyki	Rojas-Restrepo 2021	Shumeri 2025	van Egmond 2017
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne, jednoośrodkowe z konsekutywnym włączaniem pacjentów (analiza post hoc) Badanie porównujące strategie diagnostyczne z zastosowaniem panelu NGS i bez jego użycia, w którym każdy pacjent stanowił własną kontrolę
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Luty 2014 –maj 2020 (Niemcy)	2016 – 2024 (Francja)	grudzień 2013 – kwiecień 2015 (Holandia)
Populacja	Podejrzenie pierwotnych niedoborów przeciwciał	Choroba Charcota-Mariego-Tootha	Dystonia z podejrzeniem podłoża genetycznego
Liczba pacjentów	291	1665	61
Kryteria włączenia	○ nawracające infekcje i obniżony poziom immunoglobulin (tylko jeden z głównych izotypów: IgA, IgG lub IgM, lub więcej niż jeden, lub niedobór podklasy IgG), ○ zgoda na udział w badaniu.	○ pacjenci z neuropatią ruchową i/lub czuciową, skierowani do diagnostyki genetycznej metodą NGS.	○ dystonia izolowana lub dystonia jako główny objaw, ○ kliniczne podejrzenie etiologii genetycznej definiowano jako brak klinicznych przesłanek wskazujących na nabytą przyczynę dystonii w połączeniu z co najmniej jednym z następujących kryteriów: początek dystonii przed 40. rokiem życia, dodatni wywiad rodzinny, współwystępowanie dystonii z innym zaburzeniem ruchowym, obecność innych niewyjaśnionych objawów neurologicznych lub ogólnoustrojowych, dystonia napadowa lub dystonia krtaniowa, ○ wykonany panel genowy.
Kryteria wykluczenia	○ wtórne niedobory immunoglobulin (np. w przebiegu chorób nerek, nowotworów hematologicznych), ○ niedobory odporności o podłożu polekowym (np. leki przeciwpadaczkowe lub immunosupresyjne).	Nie określono	○ dystonia nabyta, ○ brak podejrzenia podłoża genetycznego, ○ dystonia jako objaw drugorzędowy.
Interwencja	18 paneli NGS obejmujące od 27 do 140 genów związanych z wrodzonymi błędami odporności	Panel NGS obejmujący od 82 do 151 genów związanych z chorobą Charcota-Mariego-Tootha	Panel NGS obejmujący 94 geny związane z dystonią
Komparator	Brak	Brak	Strategia diagnostyczna bez panelu NGS Grupę kontrolną stanowiła retrospektywnie odtworzona, teoretyczna strategia diagnostyczna opracowana przez ekspertów na podstawie danych klinicznych oraz wyników badań dodatkowych, obejmujących m.in. rezonans magnetyczny mózgu, badania laboratoryjne, neuroobrazowanie oraz inne standardowe testy diagnostyczne, z wyłączeniem wyników panelu NGS; każdy pacjent pełnił rolę własnej kontroli.

Obszar charakterystyki	Rojas-Restrepo 2021	Shumeri 2025	van Egmond 2017
Dodatkowe testy diagnostyczne	Warianty kandydujące identyfikowane metodą NGS były weryfikowane przy użyciu Integrated Genomics Viewer (IGV), a w uzasadnionych przypadkach potwierdzane sekwencjonowaniem Sangera.	Warianty prawdopodobnie patogenne lub patogenne wykryte metodą NGS potwierdzano sekwencjonowaniem Sangera.	W przypadku wariantów potencjalnie wyjaśniających fenotyp wykonywano dodatkową diagnostykę, obejmującą m.in. aCGH, analizę MLPA, badania DNA rodziców w celu identyfikacji wariantów de novo oraz w wybranych przypadkach badania biochemiczne potwierdzające rozpoznanie.
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna określona na podstawie identyfikacji wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, obejmująca rozpoznania jednoznaczne (ang. *molecular d*iagnosis) oraz rozpoznania możliwe (ang. *possible molecular diagnosis*), ○ identyfikacja wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych (ACMG), ○ charakterystyka genów odpowiedzialnych za pierwotne niedobory przeciwciał.	○ skuteczność diagnostyczna definiowana jako wskaźnik powodzenia diagnostyki molekularnej, z wyłączeniem genu PMP22, ○ częstość digenizmu, ○ charakterystyka wariantów genetycznych, ○ ocena związku genotyp – fenotyp.	○ skuteczność diagnostyczna definiowana jako odsetek przypadków z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem, ○ czas trwania diagnostyki, ○ koszt diagnostyki.
Źródło finansowania	Badanie było finansowane przez: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): grant SFB1160/2_B5, CIBSS – EXC-2189 (Project ID 390939984), RESIST – EXC-2155 (Project ID 390874280), Program E-Rare Unii Europejskiej, zarządzany przez DFG: grant GR1617/14-1 / iPAD, Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych Niemiec (BMBF): grant dla German Auto-Immunity Network (GAIN): 01GM1910A, Center for Chronic Immunodeficiency (CCI), Freiburg Center for Rare Diseases (FZSE) wsparcie infrastrukturalne: CCI-Biobank / Freeze Biobank Freiburg oraz Lighthouse Core Facility (cytometria przepływowa).	Brak zewnętrznego finansowania	Brak finansowania badania
Ocena jakości wg NICE	5/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***ACMG** – Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (ang. American College of Medical Genetics and Genomics); **IgM** – Immunoglobulina M (ang. immunoglobulin M); **IgA** – immunoglobulina A (ang. Immunoglobulin A); **IgG** – immunoglobulina G (ang. immunoglobulin G); **MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Hematologia

Tabela 66. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru hematologii

Obszar charakterystyki	Nieto 2022	Galvez 2021	Russo 2018	Andres 2018
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, badanie z konsekutywnym włączaniem pacjentów	Obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe z konsekutywnym włączaniem pacjentów	Obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe z konsekutywnym włączaniem pacjentów[a]
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	2016-2020 (Hiszpania)	Lipiec 2015 – lipiec 2018 (Hiszpania; 47 ośrodków)	Brak danych (Włochy)	○ Diagnostyka kliniczna pacjentów: 2007 – 2016 ○ Rekrutacja do badania NGS: styczeń 2015 – styczeń 2016 (Niemcy, Austria_
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem anemii dziedzicznej wymagający potwierdzenia lub rozszerzenia diagnostyki molekularnej.	Pacjenci z podejrzeniem dziedzicznych zespołów niewydolności szpiku kostnego (IBMFS) bez wcześniej potwierdzonej diagnozy molekularnej	Kliniczne podejrzenie różnych typów anemii dziedzicznej: defekty błony erytrocytów (N=15), dziedziczna stomatocytoza (N=20), niedokrwistość Diamonda-Blackfana (N=4), wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna, w tym typ I, typ II oraz postacie nieswoiste (N=35)	Pacjenci z historią nawracających epizodów krwawień i podejrzeniem wrodzonych zaburzeń płytek (IPD)
Liczba pacjentów	165	○ 204 (167 pacjentów ze sklasyfikowanym IBMFS i 37 pacjentów z niesklasyfikowanym IBFMS)	74 (z 62 niespokrewnionych rodzin)	38 (z czego 35 pacjentów włączonych do analizy) Dodatkowo 5 pacjentów kontrolnych w wcześniej potwierdzonymi IPD
Kryteria włączenia	○ skierowanie do ośrodka z podejrzeniem anemii dziedzicznej oraz prośbą o wykonanie i/lub uzupełnienie diagnostyki molekularnej, ○ dostępne dane kliniczne (m.in. rozmaz krwi obwodowej, wyniki badań enzymatycznych, jeśli dostępne), ○ podpisana świadoma zgoda.	○ skierowanie z podejrzeniem IBMFS przez lekarza specjalistę, ○ dostępne dane kliniczne (m.in. typ cytopenii, objawy kliniczne, wywiad rodzinny, badania szpiku).	○ pacjenci z klinicznym podejrzeniem dziedzicznych anemii, ○ diagnoza wstępna oparta była na historii choroby, badaniu klinicznym, morfologii krwi, badaniach biochemicznych, rozmazie krwi, badaniu szpiku (jeśli dostępne), testach specjalistycznych (np. ektacytometria).	○ pacjenci diagnozowani w wyspecjalizowanych ośrodkach w Niemczech i Austrii z powodu łagodnej do ciężkiej postaci skazy krwotocznej i uznani za osoby z rodzinną, zespołową lub czynnościowo rozpoznaną wrodzoną nieprawidłowością płytek krwi od początku w dzieciństwie lub adolescencji
Kryteria wykluczenia	○ Nie opisano formalnych kryteriów wykluczenia, jedynie przed analizą NGS rutynowo wykluczano pacjentów z	Nie określono	Nie określono	Nie określono

Obszar charakterystyki	Nieto 2022	Galvez 2021	Russo 2018	Andres 2018
	hemoglobinopatią strukturalną oraz talasemią			
Interwencja	Panel NGS obejmujący 48 genów związanych z niedokrwistościami dziedzicznymi (z wyłączeniem hemoglobinopatii i niedokrwistości Diamonda-Blackfana)	Dwa panele NGS obejmujące geny związane z IBMFS: o Panel 1 – 129 genów o Panel 2 – 145 genów	2 panele NGS obejmujące geny związane z niedokrwistościami dziedzicznymi: o panel NGS (34 geny), o panel NGS (71 genów)	Panel NGS obejmujący 59 genów związanych z zaburzeniami płytek krwi
Komparator	Brak	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Sekwencjonowanie Sangera.	Sekwencjonowanie Sangera, badanie segregacji rodzinnej (w celu oceny dziedziczenia lub pochodzenia de novo wykrytych zmian).	Wszystkie priorytetowe warianty zostały potwierdzone sekwencjonowaniem Sangera i analizą wzorca dziedziczenia.	W pojedynczych przypadkach wybrane warianty wykryte metodą NGS były potwierdzane sekwencjonowaniem Sangera, co zostało opisane w części wyników badania.
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), o potwierdzenie lub zmiana wstępnego rozpoznania klinicznego.	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*) oceniana na podstawie wariantów P/PLP oraz VUS, o zmiana wcześniejszego rozpoznania klinicznego po uzyskaniu wyniku NGS o charakterystyka wykrytych wariantów genetycznych.	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*) definiowana jako odsetek pacjentów z uzyskaną diagnozą molekularną o zgodność fenotyp- genotyp, o zmiana rozpoznania klinicznego po NGS, o identyfikacja wariantów patogennych,	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*) definiowana jako molekularnie potwierdzona diagnoza, o odsetek pacjentów z: wykrytym wariantem klasy ≥3, o walidacja panelu NGS (pokrycie), o identyfikacja nowych wariantów
Źródło finansowania	Grant Hiszpańskiej Fundacji Hematologii i Hemoterapii (FEHH, 2020), projekt AP168922018 Fundación Mutua Madrileña, projekt PI17/00604 (ISCIII, współfinansowany przez ERDF) oraz sponsorowanie przez Agios Pharmaceuticals (IST-2018-10329).	Nie określono.	Badanie było finansowane ze środków publicznych, w tym przez Italian Ministry of University and Research (granty PRIN 20128PNX83 oraz SIR RBSI144KXC) oraz Regione Campania (grant DGRC2362/07).	Wsparcie finansowe: od Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH).
Ocena jakości wg NICE	4/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***IBMFS** - dziedziczne zespoły niewydolności szpiku kostnego (ang. inherited bone marrow failure syndromes); **IPD** – wrodzone zaburzenia płytek (ang. inherited platelet disorders); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing), **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance)*

Choroby metaboliczne

Tabela 67. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych (1)

Obszar charakterystyki	Kiewiet 2024	Barbosa-Gouveia 2021	Munoz 2019	Nogueira 2019
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne (dokładności testów diagnostycznych), jednoośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Nie raportowano (Holandia)	3 lata (nie podano dat; Hiszpania i Portugalia)	Nie raportowano (Hiszpania)	Nie raportowano (Portugalia)
Populacja	Wrodzone dziedziczne choroby metaboliczne	Dzieci i młodzież (do 18 lat) z wrodzonymi błędami metabolizmu	Choroby lizosomalne	Choroby mitochondrialne
Liczba pacjentów	50 pacjentów chorych oraz 50 próbek kontrolnych (od zdrowych osób)	311 (pediatryczni)	38 (dorośli)	146 (110 pediatrycznych, 36 dorosłych)
Kryteria włączenia	○ pacjenci z genetycznie potwierdzoną diagnozą wrodzonej dziedzicznej choroby metabolicznej związanej z jednym ze 100 wyselekcjonowanych genów, ○ brak sprzeciwu pacjenta lub rodziców pacjenta na wykorzystanie próbek do celów badawczych.	○ wiek 0–18 lat, ○ kliniczne podejrzenie wrodzonego błędu metabolizmu, ○ uzyskana pisemna świadoma zgoda opiekunów prawnych.	○ dorośli niespokrewnieni pacjenci ze splenomegalią i/lub małopłytkowością o nieznanej etiologii, kierowani do szpitali przez hematologów specjalistów chorób wewnętrznych, pediatrów lub neurologów.	○ kliniczne, biochemiczne, histologiczne i/lub neuroobrazowe podejrzenie choroby mitochondrialnej, ○ pacjenci po negatywnym pierwotnym screeningu w kierunku najczęstszych wariantów mtDNA, dużych delecji mtDNA oraz wybranych genów związanych ze specyficznym fenotypem/defektem biochemicznym, ○ pacjenci z wykrytymi delecjami mnogimi mtDNA lub zubożeniem mtDNA.
Kryteria wykluczenia	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Interwencja	Panel celowany NGS obejmujący 100 genów, zaprojektowany pod kątem noworodkowych badań przesiewowych	Sekwencjonowanie NGS z użyciem celowanych paneli genowych: ○ INT MET (błędy metabolizmu pośredniego; do 172 genów), ○ HYPO/HYPER (hipo-/hiperglikemia; do 65 genów), ○ MITO (choroby mitochondrialne; do 320 genów),	Panel celowany NGS obejmujący 73 geny, w tym 28 genów leżących u podstaw chorób lizosomalnych ze splenomegalią lub małopłytkowością	Panel celowany NGS obejmujący 209 genów, w tym 188 genów związanych z chorobami mitochondrialnymi

Obszar charakterystyki	Kiewiet 2024	Barbosa-Gouveia 2021	Munoz 2019	Nogueira 2019
		○ w przypadku ujemnego wyniku panelu MITO: rozszerzony panel NeuroSeq (1870 genów), ○ COMP MOL (złożone defekty molekularne, w tym leukodystrofie; do 177 genów).		
Komparator	Panele wirtualne WES i WGS, dodatkowo porównywano wyniki z wcześniejszą diagnostyką genetyczną (złotym standardem) oraz analizowano częstość wariantów w populacji tła (4833 próbek WES od rodziców dzieci z chorobami genetycznymi) jako element oceny wyników fałszywie dodatnich	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Brak	Analiza segregacji rodzinnej (jeśli możliwa), analiza fenotypu z użyciem narzędzia Phenomizer	Sekwencjonowanie Sangera (potwierdzenie wariantów)	Sekwencjonowanie Sangera (potwierdzenie wariantów, analiza segregacji rodzinnej)
Punkty końcowe	○ trafność diagnostyczna (liczba wyników prawdziwie dodatnich, prawdziwie ujemnych, fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych), ○ skuteczność wykrycia znanej mutacji referencyjnej, ○ porównanie dwóch strategii filtrowania wariantów (z i bez uwzględnienia VUS), ○ parametry techniczne i czas uzyskania wyniku, ○ ocena ryzyka wyników fałszywie pozytywnych	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*) całkowita i dla poszczególnych paneli, ○ czas uzyskania rozpoznania molekularnego, ○ wpływ rozpoznania genetycznego na postępowanie kliniczne	○ walidacja analityczna panelu (czułość, swoistość, dodatnia wartość predykcyjna, pokrycie regionów docelowych i głębokość pokrycia), ○ skuteczność diagnostyczna na podstawie wariantów patogennych (ang. *diagnostic yield*), ○ czas diagnostyki (panel NGS + weryfikacja przy użyciu sekwencjonowania Sangera)	○ identyfikacja wariantów patogennych i prawdopodobnie patogennych, ○ odsetek pacjentów z uzyskaną diagnozą molekularną (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja wariantów o nieznanym znaczeniu klinicznym (VUS), ○ charakterystyka techniczna sekwencjonowania (pokrycie, głębokość odczytu)
Źródło finansowania	Nie raportowano	Grant Instituto de Salud Carlos III (PI13/02177)	Research Service Agreement (Sanofi Genzyme), Spanish Instituto de Salud Carlos III grant PI16/00077 (Plan Estatal de I+D+I 2013-2016), European Regional Development Fund	FCT (PTDC/DTP-PIC/2220/2014), NORTE2020 (NORTE-01-0246-FEDER-000014), National Institute Of Diabetes And Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health under Award Number K08DK113109
Ocena jakości	Nie oceniono[a]	6/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification), **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance)*

[a] Badania walidacyjne testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.

Tabela 68. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru chorób metabolicznych (2)

Obszar charakterystyki	Plutino 2018	Ponzi 2018	Levesque 2016	Yubero 2016
Typ badania	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Rekrutacja pacjentów w okresie styczeń–marzec 2016 (Francja)	Rekrutacja pacjentów w okresie wrzesień 2015–czerwiec 2017 (Włochy)	Nie raportowano (Kanada)	Rekrutacja pacjentów w okresie marzec 2013–październik 2015 (Hiszpania)
Populacja	Podejrzenie choroby mitochondrialnej	Dzieci i młodzież (2 dni–18 lat) z utrwaloną hipoglikemią i podejrzeniem wrodzonych błędów metabolizmu	Podejrzenie choroby mięśni o nieustalonej etiologii, w tym choroby Pompego o późnym początku (ang. *late-onset Pompe disease*, LOPD) oraz innych genetycznych chorób mięśni o nakładających się fenotypach	Dzieci i młodzież (<18 lat) z klinicznym podejrzeniem wrodzonych błędów metabolizmu, z lub bez jednoznacznych markerów biochemicznych
Liczba pacjentów	80 (24 pediatrycznych, 56 dorosłych), panel celowany NGS zastosowany tylko u 65 pacjentów z ujemnym wynikiem mtDNA (23 pediatrycznych, 42 dorosłych)	64 (pediatryczni)	34 (7 pediatrycznych, 27 dorosłych)	146 (pediatryczni)
Kryteria włączenia	○ kliniczne podejrzenie choroby mitochondrialnej, ○ dostępne dane kliniczne, biochemiczne i/lub histologiczne, ○ skierowanie do ośrodka referencyjnego chorób mitochondrialnych	○ klinicznie i biochemicznie potwierdzona hipoglikemia (glikemia <3,3 mmol/L spontanicznie lub <2,8 mmol/L w teście głodowym), ○ podejrzenie hipoglikemii związanej z wrodzonym błędem metabolizmu, ○ wykonany pełny panel badań klinicznych i biochemicznych, ○ uzyskana świadoma zgoda na badanie genetyczne	○ obraz kliniczny choroby mięśni o nieustalonej etiologii, spełniający co najmniej jedno z poniższych: ○ co najmniej jeden z objawów ruchowych, jak: opóźnienie rozwoju motorycznego u dziecka (wg skali Denver), uogólniona hipotonia u dziecka (ocena lekarska), osłabienie mięśni (dowolny wzorzec, ocena lekarska), zanik mięśni (dowolny wzorzec, ocena lekarska), niewydolność oddechowa wynikająca z zajęcia mięśni (przepona lub mięśnie dodatkowe oddychania), wymagająca okresowego lub stałego wspomagania,	○ wiek <18 lat, ○ kliniczne podejrzenie wrodzonych błędów metabolizmu, ○ wykonana diagnostyka biochemiczna przed badaniem genetycznym, ○ brak wcześniejszego potwierdzonego rozpoznania genetycznego, ○ świadoma zgoda na badanie genetyczne

Obszar charakterystyki	Plutino 2018	Ponzi 2018	Levesque 2016	Yubero 2016
			zespół sztywnego kręgosłupa lub ○ przewlekła, niewyjaśniona hiperCKemia bez istotnego osłabienia mięśni, zdefiniowana jako co najmniej dwa oznaczenia kinazy kreatynowej ≥2× górna granica normy, wykonane w odstępie ≥1 miesiąca ○ co najmniej jedno badanie dodatkowe sugerujące zajęcie mięśni: elektromiografia i/lub badania przewodnictwa nerwowego, podwyższony poziom kinazy kreatynowej we krwi, biopsja mięśnia (niediagnostyczna dla konkretnej jednostki chorobowej), rezonans magnetyczny mięśni, ○ brak potwierdzonego rozpoznania w momencie skierowania do poradni neurologicznej lub genetycznej, w przypadkach klinicznie uzasadnionych – ujemny wynik badania delecji/duplikacji genu dystrofiny (Duchenne/Becker), ○ uzyskana pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu	
Kryteria wykluczenia	Nie raportowano	Nie raportowano	○ podejrzenie etiologii nabytej, w tym: autoimmunologicznej, zapalnej, endokrynologicznej, toksycznej lub związanej z zatruciem, polekowej, infekcyjnej, paranowotworowej	○ wcześniejsze rozpoznanie genetyczne, ○ diagnostyka genetyczna wykonana poza ośrodkiem lub poza analizowanym okresem
Interwencja	Dwustopniowa strategia NGS: ○ sekwencjonowanie mtDNA (NGS, XL-PCR, Southern blot),	Panel celowany NGS obejmujący 65 genów związanych z homeostazą glukozy	Panel celowany NGS obejmujący 78 genów (gen GAA kodujący lizosomalny enzym kwaśną alfa-glukozydazę oraz 77 genów chorób mięśni z fenotypem nakładającym się na LOPD)	Panel celowany NGS obejmujący 171 genów związanych z wrodzonymi błędami metabolizmu

Obszar charakterystyki	Plutino 2018	Ponzi 2018	Levesque 2016	Yubero 2016
	○ panel celowany NGS obejmujący 281 genów jądrowych związanych z chorobami mitochondrialnymi			
Komparator	Brak	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna)	Sekwencjonowanie Sangera oraz w przypadku negatywnych lub częściowych wyników badanie genetyczne uzupełniane przy użyciu MLPA i hybrydyzacji porównawczej genomowej o wysokiej rozdzielczości	Oznaczenie aktywności GAA metodą tandemowej spektrometrii mas, oznaczenie aktywności enzymu w leukocytach, sekwencjonowanie Sangera (walidacja wariantów, eksony o niskim pokryciu), qPCR/Sanger do potwierdzania delecji eksonowych	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, w przypadkach wyników negatywnych lub częściowych MLPA oraz ilościowy PCR (wybrane geny)
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja patogennych wariantów mtDNA i nDNA	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*; odsetek wariantów wspierających hipotezę diagnostyczną), w tym w poszczególnych grupach chorób metabolicznych oraz według kategorii klinicznej (pojedynczy gen kandydujący, wiele genów kandydujących, brak genu kandydującego), ○ parametry techniczne panelu (pokrycie, czułość, swoistość, walidacja na kontrolach dodatnich i ujemnych)	○ użyteczność diagnostyczna (ang. *clinical utility*), ○ parametry techniczne panelu (pokrycie, czułość, swoistość), ○ zdolność identyfikacji LOPD i innych chorób mięśni, w tym fenotypów atypowych	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), w tym porównanie pomiędzy grupami kliniczno-biochemicznymi, ○ parametry techniczne panelu (pokrycie, głębokość sekwencjonowania)
Źródło finansowania	Grant francuskiego Ministerstwa Zdrowia	Nie raportowano	Grant badawczy firmy Genzyme (Sanofi), wsparcie infrastrukturalne i techniczne McGill University and Genome Quebec Innovation Center, analizy bioinformatyczne na komputerze finansowanym ze środków publicznych Kanady i Québecu (m.in. CFI, MEIE, FRQ-NT), wsparcie naukowo-techniczne firmy Waters Corporation w zakresie spektrometrii mas	Granty Instituto de Salud Carlos III (PI11/02350 oraz PI11/00078), wsparcie programu FEDER
Ocena jakości	5/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***LOPD** – choroba Pompego o późnym początku (ang. late-onset Pompe disease); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Immunologia

Tabela 69. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru immunologii

Obszar charakterystyki	Platt 2021	Al-Mousa 2016
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne z grupą porównawczą, wieloośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe (badanie walidacyjne technologii diagnostycznej)
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Sekwencjonowanie w latach 2010–2020 (badanie globalne koordynowane w USA)	Nie raportowano (Arabia Saudyjska)
Populacja	Pierwotne niedobory odporności	Pierwotne niedobory odporności
Liczba pacjentów	878 (780 panel NGS, 98 WES; (dorośli i pediatryczni)	261 (122 pacjentów z wcześniej potwierdzoną mutacją jako kohorta walidacyjna oraz 139 pacjentów bez ustalonego rozpoznania genetycznego)
Kryteria włączenia	○ kliniczne podejrzenie pierwotnych niedoborów odporności, ○ skierowanie do diagnostyki genetycznej, ○ dostępne dane kliniczne i laboratoryjne.	○ kliniczne podejrzenie pierwotnych niedoborów odporności, ○ dostępność materiału DNA, ○ zgoda pacjenta/opiekuna.
Kryteria wykluczenia	Nie raportowano	Nie raportowano
Interwencja	Panel celowany NGS obejmujący 264 geny związane z pierwotnymi niedoborami odporności (WES jako badanie drugiego rzutu po ujemnym panelu lub jako badanie pierwszego rzutu u pacjentów z nietypowym obrazem klinicznym i laboratoryjnym)	Panel celowany NGS obejmujący 162 geny związane z pierwotnymi niedoborami odporności
Komparator	WES (jako badanie pierwszego rzutu, stosowane u pacjentów z nietypowym obrazem klinicznym i laboratoryjnym)	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Sekwencjonowanie Sangera w analizach rodzinnych (jeśli dostępne)	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna)
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja patogennych i prawdopodobnie patogennych wariantów oraz nowych jednostek chorobowych.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ czułość i swoistość panelu, ○ identyfikacja wariantów patogennych.
Źródło finansowania	1K08AI116979-01, Eleanor and Miles Shore 50th Anniversary Fellowship Award, 1R01AI139633-01, Samara Turkel Foundation, Perkin Fund	Saudi Human Genome Program (KACST), King Faisal Specialist Hospital & Research Center
Ocena jakości	7/9 (skala NOS)	Nie oceniono[a]

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing)*

a) Badania walidacyjne/dokładności testów diagnostycznych – nie przeprowadzono formalnej oceny wiarygodności ze względu na brak powszechnie stosowanych narzędzi oceny dla tego typu badań.

Kardiologia

Tabela 70. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru kardiologii

Obszar charakterystyki	Akinrinade 2015	Alimohamed 2021	Jeong 2023
Typ badania	Obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe	Obserwacyjne, retrospektywne jednoramienne, wieloośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	1999 – 2013 (Finlandia)	2012 – 2017 (Holandia)	luty 2014 – listopad 2017 14 ośrodków (Korea Południowa)
Populacja	Pacjenci (niespokrewnieni) z podejrzeniem kardiomiopatii rozstrzeniowej	Pacjenci z podejrzeniem kardiomiopatii	Pacjenci z podejrzeniem dziedzicznej arytmii Najczęstsze rozpoznania: idiopatyczne migotanie komór, zespół Brugadów, zespół długiego QT
Liczba pacjentów	145 (w tym: 63 – postać rodzinna i 83 – postać sporadyczna)	2002 (w tym: kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM): N=962, kardiomiopatia przerostowa (HCM): N=590, arytmogenna kardiomiopatia (ACM): N=115, niescalony mięsień lewej komory (LVNC): N=98, kardiomiopatia restrykcyjna (RCM): N=4, kardiomiopatia (CM): N=233	401 Ostatecznie do analizy włączono 265 probandów i 128 rodzin a panel NGS wykonano u 216 pacjentów
Kryteria włączenia	○ wszyscy pacjenci spełniali następujące kryteria diagnostyczne: końcoworozkurczowa średnica lewej komory (LVEDD) >27 mm/m^2 [zmodyfikowane względem pierwotnych kryteriów >117% wartości należnej, skorygowanej o wiek i powierzchnię ciała] oraz skurczowa dysfunkcja lewej komory (LVEF <45%) przy braku nieprawidłowych warunków obciążenia, takich jak nadciśnieniowa choroba serca, pierwotna wada zastawkowa czy istotna choroba wieńcowa, ○ spełnienie definicji kardiomiopatii rodzinnej: dodatni wywiad rodzinny w kierunku kardiomiopatii przerostowej (HCM), kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM) lub arytmogennej kardiomiopatii prawej komory (ARVC), bądź występowanie u dwóch lub więcej członków rodziny migotania przedsionków przed 40. rokiem życia lub zaburzeń rytmu/przewodzenia wymagających implantacji stymulatora, ○ zgoda na udział w badaniu.	○ skierowanie do klinicznej diagnostyki genetycznej z rozpoznaniem lub podejrzeniem kardiomiopatii.	○ rozpoznanie dziedzicznej arytmii zgodnie z konsensusem Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society, ○ jedno z siedmiu schorzeń arytmii dziedzicznych: zespół Brugadów, zespół wydłużonego i krótkiego odcinka QT, katecholaminergiczny polimorficzny częstoskurcz komorowy, idiopatyczne migotanie komór, zespół wczesnej repolaryzacji, arytmogenna kardiomiopatia prawej komor, ○ standaryzowana kwalifikacja poprzez elektroniczny formularz CRF, ○ członkowie rodziny probandów (rodzeństwo, rodzice lub dzieci) zostali włączeni do badania, jeśli nie zdiagnozowano u nich wcześniej arytmii dziedzicznej i wyrazili zgodę na udział w badaniu oraz gromadzenie danych.

Obszar charakterystyki	Akinrinade 2015	Alimohamed 2021	Jeong 2023
Kryteria wykluczenia	Nie określono	○ inni pacjenci z tej samej rodziny zostali wykluczeni z badania, z wyjątkiem sytuacji, gdzie: (1) prezentowali inny fenotyp niż krewny już włączony do badania lub (2) wykazano, że nie są nosicielami (prawdopodobnie) patogennego wariantu wykrytego wcześniej u probanta z ich rodziny	○ istotna choroba wieńcowa, ○ choroba ogólnoustrojowa (np. nowotwór) z przeżyciem <1 roku, ○ kardiomiopatia (poza arytmogenną kardiomiopatią prawej komory)
Interwencja	Panel NGS obejmujący 101 genów (51 znanych genów i 50 genów kandydujących związanych z DCM i powiązanych z innymi dziedzicznymi kardiomiopatiami)	Panel NGS obejmował geny związane z kardiomiopatiami i był stopniowo rozszerzany w ciągu pięciu lat stosowano trzy wersje panelu (55, 60 i 61 genów), z czego 50 genów było wspólnych dla wszystkich wersji	Panel NGS obejmujący 174 geny związane z chorobami sercowo-naczyniowymi
Komparator	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Brak	Brak	Brak
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ częstość wariantów w poszczególnych genach, ○ zależność między wynikiem genetycznym a wywiadem rodzinnym, ○ korelacje genotyp - fenotyp, ○ parametry techniczne panelu NGS (pokrycie, jakość danych).	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ analiza wariantów liczby kopii (CNV), ○ częstość zmian genetycznych w poszczególnych podtypach kardiomiopatii, ○ struktura funkcjonalna genów identyfikowanych w diagnostyce genetycznej.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ odsetek wykrytych wariantów, ○ różnice kliniczne między genotyp-pozytywnymi i negatywnymi, ○ frakcja wyrzutowa lewej komory.
Źródło finansowania	Granty: the Sigrid Juse´lius Foundation; Finnish Foundation for Pediatric Research; Finnish Foundation for Cardiovascular Research; Finnish Cultural Foundation; Aarne Koskelo Foundation; Ida Montin Foundation; Clinical Research funding of Turku University Hospital (E.V.O.); Helsinki University Hospital [TYH2014208, TYH2012120, TYH7106, TYH200921, TYH4241, TYH2205, and TYH0231] oraz wsparcie finansowe od Blueprint Genetics.	Badanie finansowane przez: "Doelmatigheidsfonds" of the University Medical Center Groningen project NutsOhra oraz the Netherlands Heart Foundation	Wsparcie finansowe: Korea Centers for Disease Control and Prevention, National Research Foundation of Korea, Grant Korea University
Ocena jakości wg NICE	4/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

__ACM__ —Arytmogenna kardiomiopatia (ang. arrhythmogenic cardiomyopathy), __CM__ — kardiomiopatia (ang. cardiomiopathy), __DCM__ —kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang dilated dardiomyopathy), __HCM__ — kardiomiopatia przerostowa (ang. hypertrophic cardiomyopathy), __LVNC__ — niescalenie mięśnia lewej komory (ang. left ventricular non-compaction), __NGS__ – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); __RCM__ — kardiomiopatia restrykcyjna (ang. restrictive cardiomyopathy)

Nefrologia

Tabela 71. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru nefrologii

Obszar charakterystyki	Bullich 2018	Topak 2024
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Styczeń 2014 – Grudzień 2016 (Hiszpania)	2015 – 2019 (Turcja)
Populacja	Dziedziczne nefropatie torbielowate i kłębuszkowe Do badania włączono 421 pacjentów, w tym kohortę walidacyjną obejmującą 116 osób z wcześniej potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem (ocena czułości analitycznej panelu) oraz kohortę diagnostyczną liczącą 305 pacjentów z podejrzeniem dziedzicznej choroby nerek, w tym 207 z podejrzeniem torbielowatości nerek i 98 z chorobami kłębuszków nerkowych (ocena skuteczności diagnostycznej)	Dziedziczne choroby nerek Do badania włączono pacjentów z klinicznym rozpoznaniem m.in.: wielotorbielowatości nerek, nerkowej kwasicy cewkowej, nefropatii, przewlekłej niewydolności nerek, zespołu Barttera, zespołu Gitelmana, zespołu Alporta, ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych, nefrokalcynozy oraz nerkowej moczówki prostej.
Liczba pacjentów	421	145
Kryteria włączenia	Kryteria kwalifikacji dla pacjentów z prenatalnym lub pediatrycznym początkiem choroby podejrzeniem choroby kłębuszków (obejmowały: o historia rodzinna z nefropatią lub krwiomoczem, o białkomocz, o przewlekła choroba nerek, o ogniskowo segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych w biopsji, o anomalie ultrastrukturalne w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych o kombinacje powyższych objawów, o białkomocz w zakresie nefrotycznym >40 mg/h/m^2, o oporność na steroidy, Dla wszystkich grup wiekowych: o obustronne torbiele nerkowe, o ≥2 naczyniaki mięśniowo-tłuszczowe nerek lub krwiomocz/białkomocz/przewlekła niewydolność nerek jako część choroby zespołowej	o zdiagnozowana dziedziczna choroba nerek, o pacjenci skierowani na badania genetyczne, o uzyskanie świadomej zgodny na wykonanie badań genetycznych
Kryteria wykluczenia	o Prawdopodobna immunologiczna patogeneza wskazana przez rozwój oporności na steroidy w późniejszym stadium choroby o Nawrót choroby pierwotnej po przeszczepie nerki	Nie określono

Obszar charakterystyki	Bullich 2018	Topak 2024
Interwencja	Panel NGS obejmujący 140 genów związanych z torbielowatymi i kłębuszkowymi chorobami nerek	Panel NGS obejmujący 44 geny związane z dziedzicznymi chorobami nerek
Komparator	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Potwierdzenie wykrytych wariantów zależnie od typu zmiany: o warianty punktowe i małe indel: potwierdzano sekwencjonowaniem Sangera, o zmiany liczby kopii (CNV) potwierdzano metodą MLPA	Brak
Punkty końcowe	o skuteczność diagnostyczna określana jako diagnoza molekularna/genetyczna (ang. molecular/genetic diagnosis) i definiowana jako odsetek pacjentów, u których zidentyfikowano wariant chorobotwórczy, za który uznawano wariant patogenny lub prawdopodobnie patogenny	o skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), o identyfikacja nowych wariantów patogennych, o zmiana rozpoznania klinicznego
Źródło finansowania	Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) funds (PI13/01731, PI15/01824, PI16/01998, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) Red de Investigación Renal (REDINREN) RD16/0009, PT13/0010/0034), the Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) Catalan Government (AGAUR 2014/SGR-1441), and the Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT) in Spain.	Nie określono
Ocena jakości wg NICE	6/8 (skala NICE)	4/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Okulistyka

Tabela 72. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki (1)

Obszar charakterystyki	Colombo 2021	Villanueva-Mendoza 2021	Avela 2019	Gao 2019
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne jednoośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne wieloośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	2011 – początek 2019 (Włochy)	2017–2021 (ośrodek kliniczny Meksyk, analiza genetyczna Hiszpania)	2012–2014 (Finlandia)	Styczeń 2016 – sierpień 2018 (Chiny)
Populacja	Niesyndromowe barwnikowe zwyrodnienie siatkówki i zespół Ushera	Dziedziczne dystrofie siatkówki	Dziedziczne dystrofie siatkówki w populacji dzieci urodzonych w latach 1993–2009	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Obszar charakterystyki	Colombo 2021	Villanueva-Mendoza 2021	Avela 2019	Gao 2019
Liczba pacjentów	591 (315 z dodatnim wywiadem rodzinnym, 276 przypadków sporadycznych); dodatkowo 382 krewnych w analizie segregacji	144 (panel celowany obejmujący 346 genów zastosowano u 125 pacjentów, dodatkowo 15 pacjentów miało wcześniejszą wersję panelu obejmującą 150 genów, a u 4 pacjentów z nierozwiązanym wynikiem po analizie panelowej zastosowano WES)	68 dzieci (panel celowany NGS zastosowano u 41 dzieci, u których nie ustalono molekularnej etiologii choroby lub fenotyp był niespecyficzny, pozostali pacjenci byli diagnozowani innymi metodami genetycznymi np. sekwencjonowanie Sangera, MLPA, testy ukierunkowane na mutacje założycielskie – nie przedstawiono wyników[a])	1243 (łącznie z członkami rodzin 2701 uczestników)
Kryteria włączenia	○ kliniczne rozpoznanie niesyndromowego barwnikowego zwyrodnienia siatkówki lub zespołu Ushera (na podstawie badania okulistycznego, elektroretinografii, optycznej koherentnej tomografii, autofluorescencji dna oka), ○ dostępne dane kliniczne i rodowodowe (wywiad rodzinny), ○ świadoma zgoda pacjenta lub opiekuna na wykorzystanie zanonimizowanych danych klinicznych i genetycznych.	○ kliniczne rozpoznanie dziedzicznych dystrofii siatkówki na podstawie objawów wzrokowych i badania okulistycznego (najlepsza skorygowana ostrość wzroku, refrakcja, biomikroskopia; w wybranych przypadkach pełnopolowa elektroretinografia zgodnie z wytycznymi International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, optyczna koherentna tomografia, autofluorescencja, fotografia dna oka), ○ wyrażona pisemna świadoma zgoda.	○ dziedziczne dystrofie siatkówki jako główna przyczyna upośledzenia widzenia, ○ możliwość współpracy przy badaniach okulistycznych i genetycznych, ○ panel celowany NGS stosowano u pacjentów, u których nie ustalono molekularnej etiologii choroby lub fenotyp był niespecyficzny.	○ świadoma zgoda pacjenta, ○ kliniczne podejrzenie dziedzicznych dystrofii siatkówki, ○ dostępny szczegółowy wywiad rodzinny, ○ przeprowadzenie kompletnych badań okulistycznych (najlepsza skorygowana ostrość wzroku, biomikroskopia, pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego, badanie widzenia barw, badanie dna oka, spektralna tomografia optyczna).
Kryteria wykluczenia	Nie raportowano	Nie raportowano	○ poważne upośledzenie ruchowe i poznawcze uniemożliwiające przeprowadzenie badania, ○ anomalie wrodzone oczu bez dystrofii siatkówki (z przetrwałym ciałem szklistym płodu, szczeliną naczyniówki, hipoplazją dołka środkowego, wrodzonym oczopląsem i wysoką krótkowzrocznością bez zwyrodnienia siatkówki).	Nie raportowano
Interwencja	Panel celowany NGS (4 wersje panelu w okresie badania obejmujące od 65 do 119 genów)	Panel celowany NGS obejmujący 346 genów (u 125 pacjentów), wcześniejsza wersja panelu obejmująca 150 genów (u 15 pacjentów), dodatkowo u 4 pacjentów z nierozwiązanym wynikiem	Panel celowany NGS obejmujący 105 genów związanych z dziedziczną dystrofią siatkówki	Panel NGS obejmujący 586 genów chorób oczu

Obszar charakterystyki	Colombo 2021	Villanueva-Mendoza 2021	Avela 2019	Gao 2019
		po analizie panelowej zastosowano WES (wyniki analizowane łącznie dla 144 pacjentów)		
Komparator	Brak	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej, całogenowe lub wewnątrzgenowe rearanżacje wybranych genów przy użyciu MLPA	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna)	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna)	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera lub qPCR, analiza segregacji rodzinnej
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych/VUS, ○ charakterystyka epidemiologiczna i genotyp–fenotyp.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja wariantów patogennych/prawdopodobnie patogennych, ○ częstość rekwalifikacji klinicznej po wyniku genetycznym.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja mutacji patogennych w genach związanych z dziedziczną dystrofią siatkówki, ○ wykrycie mutacji założycielskich.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ wiek wystąpienia choroby, ○ mutacje de novo, ○ przydatność kliniczna badań genetycznych.
Źródło finansowania	Autonomous Province of Trento (LP 6/99), programy francuskie *Investissements d'Avenir* (ANR – LABEX LIFESENSES, IHU FOReSIGHT) oraz grant Foundation Fighting Blindness	Prywatny anonimowy darczyńca (Meksyk)	Silmasaatio, Sokeain Ystavat ry, Paivikki & Sakari Sohlberg Foundation, Retina Finland oraz Finnish Medical Foundation	National Natural Science Foundation of China (NSFC81770944, 81770925, 81790641, Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences 2018PT32019), Natural Science Foundation of Guangdong Province (NO.2015A030313472), Shenzhen Engineering Laboratory for Birth Defects Screening, DRC-SZ [2016]750, Shenzhen Municipal Government of China JCYJ20180703093402288, Hong Kong government Project No. [CityU 11256116] , City University of Hong Kong Project No.[7005058].
Ocena jakości	4/8 (skala NICE)	4/8 (skala NICE)	6/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***MLPA** – zależna od ligacji multipleksowa amplifikacja sond (ang. multiplex ligation–dependent probe amplification); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **VUS** – wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance),*

[a] W publikacji znajdują się dane dotyczące wyników innych metod diagnostycznych, jednak nie przedstawiono ich z uwagi na fakt, że nie pozwalają one na wiarygodne porównanie skuteczności z panelem NGS. W badaniu najpierw wykonywano inne testy genetyczne, jak sekwencjonowanie Sangera, MLPA, testy ukierunkowane na mutacje założycielskie, a dopiero potem panel NGS w przypadkach nierozwiązanych.

Tabela 73. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru okulistyki (2)

Obszar charakterystyki	Avela 2018	Vincent 2017	Ellingford 2016
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne jednoośrodkowe	Obserwacyjne prospektywne jednoramienne jednoośrodkowe	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne wieloośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Wrzesień 2012 – wrzesień 2014 (Finlandia)	Nie raportowano (Nowa Zelandia)	Nie raportowano (próbki kierowane z ośrodków światowych, analiza w laboratorium w Wielkiej Brytanii)
Populacja	Dystrofie siatkówki	Dystrofie pręcikowo-czopkowe	Dziedziczne dystrofie siatkówki
Liczba pacjentów	55 (dodatkowo 6 pacjentów analizowanych pod kątem mutacji CERKL)	16	537
Kryteria włączenia	○ rozpoznanie dowolnej dystrofii siatkówki bez wcześniej znanej etiologii molekularnej, ○ przeprowadzenie kompletnych badań okulistycznych (analiza refrakcji, ostrość wzroku, zmiany dna oka, badanie pola widzenia metodą Goldmana, elektroretinografia, optyczna tomografia koherencyjna, obrazowanie autofluorescencji dna oka).	○ pochodzenie maoryskie lub polinezyjskie, ○ kliniczne rozpoznanie postępującej dystrofii pręcikowo-czopkowej, ○ brak wcześniejszej diagnozy genetycznej w mikromacierzach chorób siatkówki, ○ świadoma zgoda pacjenta.	○ skierowanie na badanie w kierunku diagnostyki dziedzicznych chorób siatkówki
Kryteria wykluczenia	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Interwencja	Panel celowany NGS obejmujący 105 genów związanych z dystrofią siatkówki	Panel celowany NGS obejmujący 105 genów	Panel celowany NGS obejmujący 105 genów
Komparator	Brak	Brak	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Sekwencjonowanie Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna)	Walidacja wariantów metodą sekwencjonowania Sangera, PCR oraz analiza topnienia w wysokiej rozdzielczości dla wariantu założycielskiego	Walidacja wariantów metodą PCR oraz sekwencjonowania Sangera, analiza segregacji rodzinnej (jeśli dostępna), porównania z bazami populacyjnymi
Punkty końcowe	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ identyfikacja wariantów patogennych.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *genetic diagnosis*), ○ identyfikacja wariantów patogennych, ○ korelacja genotyp-fenotyp.	○ skuteczność diagnostyczna (ang. *diagnostic yield*), ○ spektrum wariantów, ○ obciążenie analityczne wariantów, ○ heterogeniczność genetyczna.
Źródło finansowania	Helsinki University Hospital	Save Sight Society of New Zealand, Ombler Charitable Trust Summer Studentship, Retina New Zealand, University of Auckland Faculty Research Development Fund, Fight for Sight UK	UK-India Education and Research Initiative, Fight for Sight UK, Biotechnology and Biological Sciences Research Council, RP Fighting Blindness
Ocena jakości	4/8 (skala NICE)	4/8 (skala NICE)	5/8 (skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing); **PCR** – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. Polymerase Chain Reaction)*

Ortopedia

Tabela 74. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla średnich paneli NGS z obszaru ortopedii

Obszar charakterystyki	Scocchia 2021
Typ badania	Obserwacyjne retrospektywne jednoramienne, jednoośrodkowe
Okres zbierania danych (lokalizacja badania)	Nie określono (Stany Zjednoczone)
Populacja	Pacjenci z podejrzeniem dysplazji szkieletowej
Liczba pacjentów	543
Kryteria włączenia	○ pacjenci z klinicznym podejrzeniem dysplazji szkieletowej lub zaburzeń wzrostu; ○ uzyskanie świadomej zgodny na przeprowadzenie diagnostyki genetycznej
Kryteria wykluczenia	Nie określono
Interwencja	3 panele NGS (108–374 genów): ○ Skeletal Dysplasia Core Panel (do 113 genów), ○ Comprehensive Skeletal Dysplasias and Disorders Panel (do 251 genów) ○ Comprehensive Growth Disorders/Skeletal Dysplasias and Disorders Panel (do 374 genów).
Komparator	Brak
Dodatkowy test diagnostyczny	Dwukierunkowe sekwencjonowanie metodą Sangera lub ddCPR w celu potwierdzenia wariantów niespełniających wewnętrznych progów jakości sekwencjonowania i innych kryteriów laboratoryjnych
Punkty końcowe	• skuteczność diagnostyczna definiowana jako diagnoza molekularna (ang. *molecular diagnosis*) czyli odsetek pacjentów z patogennym / prawdopodobnie patogennym wariantem zgodnym z fenotypem i modelem dziedziczenia, • wpływ zmienności liczby kopii (CNV), • skuteczność diagnostyki prenatalnej.
Źródło finansowania	Blueprint Genetics, Inc., a Quest Diagnostics
Ocena jakości wg skali NICE	5/8 (Skala NICE)

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***CNV** – zmienność liczny kopii (ang. copy number variation); **ddPCR** – cyfrowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. digital droplet polymerase chain reaction), **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next-generation sequencing)*

Załącznik 4. Charakterystyka wybranych rejestrów klinicznych

Tabela 75. Zestawienie zagranicznych rejestrów klinicznych / baz danych gromadzących informacje dotyczące zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich oraz wspierających interpretację ich wyników

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
Wybrane sieci/platformy rejestrów klinicznych chorób rzadkich gromadzące dane dotyczące badań genetycznych (w tym NGS) lub umożliwiające ich wykonanie w przyszłości		
Katalog/Sieć rejestrów klinicznych Orphanet[241,242,243] *Globalne konsorcjum 40 państw, zarządzane przez zespół z Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)*	**Francja, zasięg międzynarodowy (głównie Europa) od 2000 r. o zasięgu europejskim**	**Orphanet** obecnie gromadzi dane dotyczące **880 rejestrów** i baz danych (stan na kwiecień 2025 r.). o Większość rejestrów ma zasięg krajowy (65%), międzynarodowy (13%), europejski (11%) i regionalny (10%). o Łączna liczba rzadkich chorób lub grup rzadkich chorób objętych rejestrami i bazami danych wynosi 1 061. o Najczęściej reprezentowane dziedziny medyczne to rzadkie: wady rozwojowe embriogenezy (49%), choroby nowotworowe (11%), choroby neurologiczne (9%), wrodzone błędy metabolizmu (6%). o Rejestr musi być prowadzony w kraju należącym do sieci Orphanet, aby był częścią bazy Orphanet. Rejestry spoza tej sieci mogą zostać zarejestrowane tylko, jeśli są opisane w czasopiśmie recenzowanym lub finansowane przez członka Międzynarodowego Konsorcjum Badań nad Chorobami Rzadkimi (ang. International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC). Cel działania: dostarczanie wysokiej jakości informacji na temat chorób rzadkich oraz zapewnienie równego dostępu do wiedzy wszystkim zainteresowanym stronom. W odniesieniu do paneli NGS *Komentarz Analityka AOTMiT: w niektórych rejestrach, szczególnie tych skoncentrowanych na chorobach genetycznych lub rzadkich zaburzeniach dziedzicznych, mogą być zbierane dane na temat metod diagnostycznych, w tym sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Mogą to być informacje dotyczące: metod wykorzystywanych do diagnozy, wskazań do wykonania testów genetycznych, typów paneli genetycznych stosowanych w diagnostyce chorób rzadkich. Jednak te dane nie są obowiązkowe w każdym rejestrze, zależy to od celu i zakresu danego rejestru.*
IAMRARE Registry[244,245,246] *Prowadzony przez National Organization for Rare Disorders (NORD) i wspierany przez Food & Drug Administration (FDA)*	**USA, Kanada (kraje pochodzenia rejestrów), dane zbierane w rejestrach są często międzynarodowe. Od 2014 r.**	**IAMRARE Registry** to platforma rejestrów NORD, narzędzie do tworzenia dostosowanych rejestrów, które zbiera dane dotyczące historii naturalnej chorób rzadkich. IAMRARE umożliwia wspólne gromadzenie danych i analizę w czasie rzeczywistym w celu przyspieszenia badań nad chorobami rzadkimi. Platforma obejmuje ok. 60 rejestrów z USA oraz 2 z Kanady, reprezentujących ponad 75 rodzajów chorób rzadkich. Cel działania: zjednoczenie społeczności osób z określoną chorobą rzadką oraz zebranie danych w celu opracowania najlepszych praktyk, wytycznych dotyczących postępowania i zaleceń. Gromadzone dane: m.in.: o socjodemograficzne, o medyczne i diagnostyczne, o zastosowane terapie i ich postęp, o zarządzanie opieką, o jakość życia. W odniesieniu do paneli NGS *Komentarz analityka AOTMiT: w niektórych rejestrach, mogą być zbierane dane na temat metod diagnostycznych, w tym sekwencjonowania nowej generacji (NGS), obejmujących również panele genowe.*

[241] *Orphanet. (2025). Rare disease registries, cohorts and databases. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Rare_Disease_Registries.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.*

[242] *Orphanet. (2021). Procedural document on data collection and registration of patient registries in Orphanet (No. 01). Orphanet. Pozyskano z: https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/patient_registries_in_Orphanet_R2_R_D_regpat_EP_07.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.*

[243] *Orphanet. (2025). What is Orphanet? Pozyskano z: https://www.orpha.net/, dostęp z 22.12.2025 r.*

[244] *National Organization for Rare Disorders (NORD). (2017). IAMRARE Natural History Study (NHS) patient registry project. Pozyskano z: https://www.pemphigus.org/wp-content/uploads/NORD_NHS_Registry-Project_Final_-7-7-17.pdf, dostęp z 23.12.2025 r.*

[245] *National Organization for Rare Disorders (NORD). (2024). NORD Launches First Canadian Patient Registries on Its IAMRARE Platform. Pozyskano z: https://rarediseases.org/first-canadian-iamrare-registries/, dostęp z 23.12.2025 r.*

[246] *National Organization for Rare Disorders (NORD). (2025). Chromosome 17q12 Deletion and Duplication Syndromes Patient Registry (17q12 Patient Registry). FAQs. Pozyskano z: https://17q12registry.iamrare.org/faq/, dostęp z 23.12.2025 r.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
RD Connect[247,248] *Był koordynowany przez University of Newcastle Upon Tyne (UK)*	**Międzynarodowy** **Od 1 listopada 2012 r. do 31 października 2018 r., społeczność RD-Connect Community funkcjonuje do dziś**	**RD Connect** był projektem infrastrukturalnym, który miał na celu połączenie danych genomowych z rejestrami pacjentów, biobankami i narzędziami bioinformatycznymi tworzącymi centralny zasób do badań nad chorobami rzadkimi. Cel działania: przezwyciężenie fragmentacji i izolacji danych w badaniach nad chorobami rzadkimi, łącząc dane omiczne (genomiczne, transkryptomiczne, proteomiczne, metabolomiczne), kliniczne oraz próbki biologiczne w zintegrowaną platformę, która umożliwia międzynarodową współpracę i udostępnianie danych. Projekt miał na celu harmonizację standardów, ułatwienie dostępu do próbek oraz opracowanie narzędzi bioinformatycznych, a także zapewnienie etycznych i prawnych ram dla współdzielenia danych, co wspierało rozwój nowych terapii i poprawę diagnostyki. Platforma umożliwiała analizowanie danych zarówno na poziomie pojedynczego pacjenta, jak i całych kohort, wspierając globalną współpracę badaczy. W odniesieniu do paneli NGS: *Komentarz analityka AOTMiT: RD-Connect wspierał analizę danych z NGS, w tym paneli genowych (małych i średnich). Kluczowym celem było ułatwienie badaczom, także bez doświadczenia bioinformatycznego, samodzielnej analizy danych genomicznych, dzięki intuicyjnym narzędziom dostosowanym do analizy mutacji, identyfikacji nowych genów odpowiedzialnych za choroby rzadkie oraz integracji wyników z danymi fenotypowymi. Sam projekt finansowany z Unii Europejskiej (RD-Connect) zakończył się w 2018 r. Następstwem projektu jest społeczność RD-Connect (RD-Connect Community), która korzysta i utrzymuje narzędzia oraz współpracę badawczą*[249].
mitoGLOBAL/GENOMIT (Global Mitochondrial Registry)[250,251,252,253,254] *Koordynowany przez Technische Universität München Institut für Humangenetik (Niemcy)*	**Międzynarodowy** **Od 2014 r.**	**GENOMIT** to sieć 16 partnerów z europejskich i pozaeuropejskich instytucji naukowych, ściśle współpracujących z organizacjami pacjentów z chorobami mitochondrialnymi w celu poprawy diagnostyki i opieki nad nimi. Projekt jest finansowany ze środków Europejskiego Wspólnego Programu Chorób Rzadkich *(ang. European Joint Programmes on Rare Diseases*, EJP RD). GENOMIT ma dostęp do największego w Europie zbioru danych z badań NGS w zakresie mitochondriopatii. Cel działania: przezwyciężenie rozdrobnienia badań nad chorobami mitochondrialnymi, zbadanie naturalnego przebiegu chorób i utworzenie kompleksowego biorepozytorium służącego do rozwoju i optymalizacji wyboru opcji terapeutycznych. Gromadzone dane: o dane z krajowych sieci z Niemiec, Austrii, Włoch, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Japonii oraz ośrodka zajmującego się chorobami mitochondrialnymi we Francji, które łącznie obejmują opieką ponad 8 000 pacjentów, z około 500 nowymi przypadkami rocznie; o wyniki z badań biochemicznych i genetycznych. W odniesieniu do paneli NGS: o sieć rejestrów jest źródłem danych biologicznych, które mogą być później wykorzystywane do dalszych badań genetycznych, w tym z użyciem paneli NGS; o dane z sieci GENOMIT m.in. są bazą do opracowania nowych paneli NGS – ośrodek z Włoch należący do sieci GENOMIT stworzył panel NGS 54 genów (panel średni) 255.

[247] *European Commission. (2019). RD-CONNECT: An integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305444/reporting, dostęp z 29.12.2025 r.*

[248] *Gainotti, S., Torreri, P., Wang, C. M., Reihs, R., Mueller, H., Heslop, E., Roos, M., Badowska, D. M., de Paulis, F., Kodra, Y., Carta, C., Martìn, E. L., Miller, V. R., Filocamo, M., Mora, M., Thompson, M., Rubinstein, Y., Posada de la Paz, M., Monaco, L., Lochmüller, H., & Taruscio, D. (2018). The RD-Connect Registry & Biobank Finder: A tool for sharing aggregated data and metadata among rare disease researchers. European Journal of Human Genetics, 26(5), 631–643. https://doi.org/10.1038/s41431-017-0085-z.*

[249] *RD Connect. (2026). Become a member of the RD-Connect Community! Pozyskano z: https://rd-connect.eu/about-rd-connect/become-member/, dostęp z 06.02.2026 r.*

[250] *MitoNet. (2021). mitoGLOBAL. Pozyskano z: https://www.mitonet.org/netzwerk/patientenregister_biobank/mitoglobal/, dostęp z 30.12.2025 r.*

[251] *GENOMIT. (2025). Global Mitochondrial Registry. Home. Pozyskano z: https://genomit.eu/index.html, dostep z: 30.12.2025 r.*

[252] *Invernizzi, F., Izzo, R., Colangelo, I., Legati, A., Zanetti, N., Garavaglia, B., Lamantea, E., Peverelli, L., Ardissone, A., Moroni, I., Maggi, L., Bonanno, S., Fiori, L., Velardo, D., Magri, F., Comi, G. P., Ronchi, D., Ghezzi, D., & Lamperti, C. (2023). NGS-based genetic analysis in a cohort of Italian patients with suspected inherited myopathies and/or hyperCKemia. Genes, 14(7), Article 1393. https://doi.org/10.3390/genes14071393.*

[253] *GENOMIT (2025). GENOMIT Discovwery. GENOMIT Publications. Pozyskano z: https://genomit.eu/genomit-discovery/genomit-publications/index.html, dostęp z 30.12.2025 r.*

[254] *Orphanet. (2025). Research Project GENOMIT: A multi-omics approach for diagnostics and monitoring of mitochondrial disorders. Pozyskano z: https://storage.orphanet.app/NETRCH/DE/fefddd1ee1c81dde36fcac3ec9f94ecae67164d3.pdf, dostęp z 30.12.2025 r.*

[255] *Invernizzi, F., Izzo, R., Colangelo, I., Legati, A., Zanetti, N., Garavaglia, B., Lamantea, E., Peverelli, L., Ardissone, A., Moroni, I., Maggi, L., Bonanno, S., Fiori, L., Velardo, D., Magri, F., Comi, G. P., Ronchi, D., Ghezzi, D., & Lamperti, C. (2023). NGS-based genetic analysis in a cohort of Italian patients with suspected inherited myopathies and/or hyperCKemia. Genes, 14(7), Article 1393. https://doi.org/10.3390/genes14071393.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
TREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment for Neuromuscular Disorders)[256,257,258,259] *Prowadzona przez TREAT-NMD Alliance Ltd (organizację charytatywną)*	**Międzynarodowa** **Od 2007 r.**	**TREAT-NMD** to sieć krajowych lub regionalnych rejestrów, które gromadzą dane dotyczące pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi *(ang. neuromuscular diseases*, NMD) z ponad 40 krajów na całym świecie. Cel działania: przezwyciężenie fragmentacji wyników badań, zapewniając usługi wsparcia, informacje i dane w celu rozwoju leczenia, diagnostyki i opieki nad pacjentami z rzadkimi schorzeniami nerwowo-mięśniowymi na całym świecie. Gromadzone dane: o dane identyfikacyjne i demograficzne, o status życiowy i przebieg chorób, o dane genetyczne (w tym diagnostyczne), o dane kliniczne i funkcjonalne, o terapie i leczenie wspomagające, o hospitalizacje i choroby współistniejące, o udział w badaniach klinicznych i rejestrach. W odniesieniu do paneli NGS: o wyniki badań z użyciem paneli NGS mogą być gromadzone w części dotyczącej danych genetycznych; o dane oraz ich analiza mogą być użyteczne do projektowania paneli NGS w określonych populacjach.
EURenOmics (European Consortium for High-Throughput Research in Rare Kidney Diseases)[260,261] *Koordynowany przez Universitätsklinikum Heidelberg (Niemcy)*	**Europa** **Od 2012 r. do 30.09.2017 r., rezultaty projektu w dalszym ciągu służą wsparciu osób z rzadkimi chorobami nerek**	**EURenOmics** był projektem obejmującym wskazania: zespół nerczycowy oporny na sterydy (ang. *steroid-resistant nephrotic syndrome*, SRNS), nefropatia błoniasta (ang. *membranous nephropathy*, MN), dziedziczne tubulopatie, zaburzenia dopełniacza oraz wady rozwojowe nerek i dróg moczowych (ang. *hereditary tubulopathies*, *complement disorders*, *and malformations of the kidney and urinary tract*, CAKUT). Cel działania: poprawa jakości życia pacjentów cierpiących na rzadkie choroby nerek poprzez opracowanie narzędzi umożliwiających dokładniejszą diagnostykę i prognozowanie przebiegu choroby oraz rozwój terapii Gromadzone dane: o dostęp do ponad 15 000 pacjentów z dobrze określonym fenotypem, o ponad 10 000 próbek DNA, o ponad 3 000 próbek surowicy, o 2 000 próbek moczu, o 500 próbek płynu owodniowego o 3 000 próbek biopsji nerek. W odniesieniu do paneli NGS: o sekwencjonowanie eksomu przeprowadzone w 315 rodzinach doprowadziło do odkrycia 37 nowych genów chorobowych i rearanżacji genomowych; o opracowano i zastosowano panele NGS obejmujące wszystkie znane geny w każdej grupie chorobowej u ponad 4 200 pacjentów, co pozwoliło na ustalenie rozpoznania genetycznego u 65% pacjentów z tubulopatią, 40–50% z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS), 20–25% z SRNS i 6–10% pacjentów z CAKUT. *Komentarz analityka AOTMiT: pomimo zakończenia projektu w 2017 r. realizujące go instytucje i osoby nadal kontynuują działania badawcze i wspieranie społeczności pacjentów z rzadkimi chorobami nerek. Projekt tylko formalnie został zakończony jako finansowany z Unii Europejskiej, ale praktycznie nadal jego zasoby są aktywnie wykorzystywane*[262].

[256] *TREAT-NMD. (2025). Home. What we do? The Global Registry Network. Registry. Pozyskano z: https://www.treat-nmd.org/what-we-do/global-registry-network/#1695126130138-f18bfca6-9355, dostęp z 31.12.2025 r.*

[257] *TREAT-NMD. (2025). Home. What we do? Core Datasets. DMD dataset. Pozyskano z: https://www.treat-nmd.org/what-we-do/core-datasets/dmd/, dostęp z 31.12.2025 r.*

[258] *TREAT-NMD. (2025). Home. What We Are? About Us. Pozyskano z: https://www.treat-nmd.org/who-we-are/about-us/, dostęp z 31.12.2025 r.*

[259] *TREAT-NMD. (2025). Datasets. SMA. Overview. Pozyskano z: https://datasets.treat-nmd.org/sma/overview/, dostęp z 31.12.2025 r.*

[260] *EURenOmics. (2017). Project Final Report. Pozyskano z: https://www.eurenomics.eu/fileadmin/websites/eurenomics/media/EURenOmics_FinalReport_2017_171209_final.pdf oraz https://www.eurenomics.eu/news/project-executive-summary/index.html, dostęp z 30.12.2025 r.*

[261] *Lochmüller, H., Badowska, D. M., Thompson, R., Knoers, N. V., Aartsma-Rus, A., Gut, I., Wood, L., Harmuth, T., Durudas, A., Graessner, H., Schaefer, F., Riess, O., RD-Connect Consortium, NeurOmics Consortium, & EURenOmics Consortium. (2018). RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: Collaborative European initiative for rare diseases. European Journal of Human Genetics, 26(6), 778–785. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0115-5.*

[262] *EURenOmics. (2019). Welcome to EURenOmics! Pozyskano z: https://www.eurenomics.eu/, dostęp z 06.02.2026 r.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
NeurOmics (Integrated European Project on Omics Research of Rare Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases)[263,264,265] *Koordynowany przez Eberhard Karls Universitaet Tuebingen (Niemcy)*	**Europa** **01.10.2012 r. do 30.09.2017 r., rezultaty projektu w dalszym ciągu wykorzystywane w diagnostyce chorób rzadkich**	**NeurOmics** to projekt, który koncentrował się na kilku rzadkich chorobach neurodegeneracyjnych (ang. *neurodegenerative disease*, NDD) i nerwowo-mięśniowych (ang. *neuromuscular disease*, NMD). Cel działania: poprawa jakości życia pacjentów poprzez identyfikację nowych genów chorobotwórczych, opracowanie nowych i znormalizowanych narzędzi diagnostycznych, opracowanie biomarkerów do monitorowania postępu choroby i skuteczności leczenia, znalezienie nowych genetycznych modyfikatorów początku i przebiegu choroby oraz opracowanie nowatorskich podejść terapeutycznych. Gromadzone dane: o 1 105 próbek od pacjentów i członków ich rodzin. W odniesieniu do paneli NGS: o jednym z celów projektu było opracowanie i wdrożenie narzędzi diagnostycznych opartych na NGS obejmujących grupy chorób NDD i NMD; o w ramach projektu opracowano ukierunkowane panele NGS (8 paneli, w tym średnie), które umożliwiły szybką analizę wybranych zestawów wszystkich znanych genów powiązanych z daną chorobą. Panele te zostały wykorzystane do diagnozy ponad 700 pacjentów. *Komentarz analityka AOTMiT: choć formalna realizacja projektu zakończyła się w 2017 r., jego rezultaty, a w szczególności dane i narzędzia badawcze są nadal wykorzystywane przez środowisko naukowe skupione wokół projektu.*
EURO-NMD[266,267,268] *Koordynowany przez Hôpital de la Pitié Salpêtrière – AP-HP (Francja)*	**Europa** **Od maja 2020 r.**	**EURO-NMD** to europejska sieć referencyjna, która grupuje tematycznie rzadkie choroby nerwowo-mięśniowe, szeroką grupę powiązanych schorzeń, które stanowią główną przyczynę zgonów i trwałej niepełnosprawności u dzieci i dorosłych. Cel działania: harmonizacja i wdrażanie standardów dotyczących najlepszych praktyk klinicznych i diagnostycznych, poprawa równości w dostępie do opieki zdrowotnej we wszystkich państwach członkowskich, skrócenie czasu diagnozy, zwiększenie efektywności kosztowej poprzez lepsze ścieżki opieki, dostęp do specjalistycznych szkoleń i edukacji, zastosowanie usług eHealth, opracowanie i stosowanie wytycznych dotyczących opieki, ułatwianie badań translacyjnych i klinicznych, harmonizacja danych i próbek w celu ponownego wykorzystania w badaniach oraz udostępnianie wysokiej jakości danych. Gromadzone dane: o kliniczne, o obrazowe, o histopatologiczne, o biologiczne, o genetyczne, o wyniki zgłaszane przez pacjentów w formacie interpretowalnym komputerowo, z wykorzystaniem wybranych ontologii i klasyfikacji. W odniesieniu do paneli NGS: o sieć rejestrów jest źródłem danych biologicznych, które mogą być później wykorzystywane do dalszych badań genetycznych, w tym panelami NGS; o sieć EURO-NMD przeprowadza badania ankietowe na temat dostępności/dystrybucji testów genetycznych, w tym technologii NGS (również paneli genowych).
o *Rejestry pacjentów chorób rzadkich początkowo były tworzone na poziomie krajowym (np. mitoREGISTRY, Leukonet), następnie rozszerzały zasięg geograficzny (np. Europejskiej Sieci wrodzonych zaburzeń glikozylacji, wspierającej badania, diagnostykę i leczenie rosnącej grupy rzadkich zaburzeń*		

[263] *European Commission (2022). Integrated European –omics research project for diagnosis and therapy in rare neuromuscular and neurodegenerative diseases. Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305121, dostęp z 30.12.2025 r.*

[264] *European Commission (2022). Final Report Summary - NEUROMICS (Integrated European –omics research project for diagnosis and therapy in rare neuromuscular and neurodegenerative diseases). Pozyskano z: https://cordis.europa.eu/project/id/305121/reporting, dostęp z 30.12.2025 r.*

[265] *Lochmüller, H., Badowska, D. M., Thompson, R., Knoers, N. V., Aartsma-Rus, A., Gut, I., Wood, L., Harmuth, T., Durudas, A., Graessner, H., Schaefer, F., Riess, O., RD-Connect Consortium, NeurOmics Consortium, & EURenOmics Consortium. (2018). RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: Collaborative European initiative for rare diseases. European Journal of Human Genetics, 26(6), 778–785. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0115-5.*

[266] *European Reference Network (ERN). (2025). About EURO-NMD. Pozyskano z: https://ern-euro-nmd.eu/about-euro-nmd/, dostęp z 30.12.2025 r.*

[267] *Peterlin, B., Gualandi, F., Maver, A., Servidei, S., van der Maarel, S. M., Lamy, F., Mejat, A., Evangelista, T., & Ferlini, A. (2020). Genetic testing offers for inherited neuromuscular diseases within the EURO-NMD reference network: A European survey study. PLOS ONE, 15(9), e0239329. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239329.*

[268] *Atalaia, A., Wandrei, D., Lalout, N., Thompson, R., Tassoni, A., 't Hoen, P. A. C., Athanasiou, D., Baker, S. A., Sakellariou, P., Paliouras, G., D'Angelo, C., Horvath, R., Mancuso, M., van der Beek, N., Kornblum, C., Kirschner, J., Pareyson, D., Bassez, G., Blacas, L., Jacoupy, M., Eng, C., Lamy, F., Plançon, J. P., Haberlova, J., Brusse, E., Hoeijmakers, J. G. J., de Visser, M., Claeys, K. G., Paradas, C., Toscano, A., Silani, V., Gyenge, M., Reviers, E., Hamroun, D., Vroom, E., Wilkinson, M. D., Lochmüller, H., & Evangelista, T. (2024). EURO-NMD registry: Federated FAIR infrastructure, innovative technologies and concepts of a patient-centred registry for rare neuromuscular disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 19(1), Article 66. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03059-3.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
		(ang. Congenital disorders of glycosylation: a European network for the advancement of research, diagnosis and treatment of a growing group of rare disorders, EUROGLYCANET)), a w dalszej kolejności zintegrowały się w ramach europejskich sieci referencyjnych (ang. European Reference Network, ERN). Wiele z nich otrzymało wsparcie finansowe od Komisji Europejskiej oraz innych instytucji. Rozwój ten umożliwił stworzenie międzynarodowych rejestrów pacjentów w dziedzinie chorób metabolicznych, takich jak Europejski rejestr i sieć chorób metabolicznych o charakterze zatruciowym (ang. The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, E-IMD) czy Europejska sieć i rejestr homocystynurii i defektów metylacji (ang. European network and registry for Homocystinurias and methylation Defects, E-HOD), które umożliwiają zbieranie danych z różnych krajów i zapewniają wysoką jakość badań poprzez udział ekspertów i ośrodków specjalistycznych . o *Inne europejskie sieci referencyjne (gromadzące dane na temat chorób rzadkich zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania to: Europejska sieć referencyjna ds. schorzeń kości (ang. European Reference Network on Rare Bone Disorders, BOND), Europejska sieć referencyjna ds. anomalii rozwoju twarzoczaszki i zaburzeń laryngologicznych (ang. European Reference Network on Rare craniofacial anomalies and ENT disorders, CRANIO), Europejska sieć referencyjna ds. zaburzeń endokrynologicznych (ang. European Reference Network on Rare Endocrine Conditions, Endo-ERN), Europejska sieć referencyjna ds. padaczki (ang. European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies, EpiCARE), Europejska sieć referencyjna ds. chorób nerek (ang. European Rare Kidney Diseases Reference Network, ERKNet), Europejska sieć referencyjna ds. chorób neurologicznych (ang. European Reference Network on Rare Neurological Diseases, ERN-RND), Europejska sieć referencyjna ds. dziedzicznych i wrodzonych zaburzeń (ang. European Reference Network on Rare inherited and congenital anomalies, ERNICA), Europejska sieć referencyjna ds. chorób układu oddechowego (ang. European Reference Network on Rare Respiratory Diseases, ERN-LUNG), Europejska sieć referencyjna ds. nowotworów u osób dorosłych (guzy lite) (ang. European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors), EURACAN), Europejska sieć referencyjna ds. chorób hematologicznych (ang. European Reference Network on Rare Hematological Diseases, EuroBloodNet), Europejska sieć referencyjna ds. chorób oczu (ang. European Reference Network on Rare Eye Diseases, ERN-EYE), Europejska sieć referencyjna ds. zespołów genetycznego ryzyka rozwoju nowotworu (ang. European Reference Network on GENetic TUmour RIsk Syndromes, ERN GENTURIS), Europejska sieć referencyjna ds. chorób serca (ang. Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART, GUARD-HEART), Europejska sieć referencyjna ds. wad wrodzonych i rzadkich niepełnosprawności umysłowych (ang. European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability, ITHACA), Europejska sieć referencyjna ds. dziedzicznych zaburzeń metabolicznych (ang. European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders, MetabERN), Europejska sieć referencyjna ds. nowotworów u dzieci i młodzieży (hemato-onkologia) (ang. European Reference Network for Paediatric Cancer (haemato-oncology), PaedCan-ERN), Europejska sieć referencyjna ds. chorób hepatologicznych (ang. European Reference Network on Rare Hepatological Diseases, RARE-LIVER), Europejska sieć referencyjna ds. chorób tkanki łącznej i układu mięśniowo-szkieletowego (ang. Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network, ReCONNET), Europejska sieć referencyjna ds. niedoboru odporności, chorób autozapalnych i autoimmunologicznych (ang. Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network, RITA), Europejska sieć referencyjna ds. wielonarządowych chorób naczyniowych (ang. European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases, VASCern), Europejska sieć referencyjna ds. chorób i schorzeń układu moczowo-płciowego (ang. European Reference Network on Rare and Complex Urogenital Diseases and Conditions, ERN eUROGEN) , które mają podobne cele jak Europejska sieć referencyjna ds. chorób nerwowo-mięśniowych (ang. European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases, EURO-NMD). Sieci mogą również stanowić punkt wyjścia do dalszych badań genetycznych lub gromadzić dane z takich badań (w tym paneli NGS).*
Wybrane rejestry kliniczne chorób rzadkich rejestrujące metodę badania genetycznego (w tym panele NGS) lub umożliwiające takie badanie w przyszłości		
RADDAR-J (Rare Disease Data Registry of Japan)[269,270,271] *Prowadzony przez Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) we współpracy z Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (Japonia)*	**Japonia** **od 2017 r.**	**RADDAR-J** to ogólnokrajowa platforma integracji i udostępniania danych dotyczących chorób rzadkich w Japonii. Baza danych jest zaprojektowana tak, aby można ją było połączyć z platformami międzynarodowymi zgodnie ze standardami określonymi przez International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) Cel działania: o zapewnienie systemu wsparcia poprzez utworzenie krajowego rejestru obejmującego szerokie spektrum chorób nieuleczalnych, minimalizując obciążenie zespołów badawczych i umożliwiając im skupienie się na wykorzystaniu danych; o stworzenie platformy informacyjnej umożliwiającej prowadzenie badań oraz poprawa zrozumienia całościowego obrazu i patofizjologii chorób nieuleczalnych. Gromadzone dane: o kliniczne (rozpoznanie choroby, dane demograficzne, informacje kliniczne i przebieg choroby); o genomowe (dane sekwencyjne, warianty genetyczne, informacje o mutacjach genów chorobotwórczych, dane powiązane z fenotypem klinicznym); o dotyczące próbek biologicznych (informacje o materiałach biologicznych, powiązanie próbek z danymi klinicznymi i genomicznymi); o osobowe. W odniesieniu do paneli NGS: Komentarz analityka AOTMiT: o *RADDAR-J może wspierać interpretację małych i średnich paneli genowych NGS ze względu na zakres danych jakie gromadzi;*

[269] *Furusawa, Y., Yamaguchi, I., Yagishita, N., Tanzawa, K., Matsuda, F., Yamano, Y., & RADDAR-J Research and Development Group. (2019). National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. Learn Health Syst, 3(3), e10080. https://doi.org/10.1002/lrh2.10080.*

[270] *RADDAR-J (2025). Integrating information sharing and cooperation. Development of a research work of an incurable disease and treatment method is promoted. Pozyskano z: https://www.raddarj.org/en/, dostęp z 29.12.2025 r.*

[271] *Cortial, L., Nguyen, C., Julkowska, D., Cocqueel-Tiran, F., Moliner, A. M., Blin, O., & Trentesaux, V. (2022). Managing rare diseases: Examples of national approaches in Europe, North America and East Asia. Rare Diseases and Orphan Drugs Journal, 1, 10. http://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2022.02.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
		○ *baza może gromadzić dane genetyczne z badań prowadzonych za pomocą paneli NGS;* ○ *biobanki, w których gromadzony jest materiał biologiczny pacjentów, umożliwiają dalsze badania genetyczne (np. po uzyskaniu nowych danych na temat możliwych przyczyn danej choroby rzadkiej), w tym panelami NGS.*
Newborn Screening Connect (NBS Connect)[272] *Prowadzony przez Emory University*	**Międzynarodowy, choć początkowo koncentrował się na USA** **Od 2012 r.**	**Newborn Screening Connect** to internetowy rejestr pacjentów oparty na samodzielnym zgłaszaniu, który zbiera dane od osób dotkniętych zaburzeniami wykrywanymi w ramach testów przesiewowych noworodków. Koncentruje się głównie na osobach z rzadkimi zaburzeniami metabolicznymi. Cel działania: zbieranie i analiza danych dotyczących diagnozy, leczenia, objawów, wyników oraz przeszkód w leczeniu zaburzeń wykrywanych w badaniach przesiewowych noworodków. Rejestr ten zapewnia także wsparcie dla pacjentów i ich rodzin. Gromadzone dane: ○ diagnoza (wiek diagnozy, wyniki testów genetycznych (w tym możliwość ujęcia wyników z paneli NGS), ○ leczenie (terapie, dieta, monitorowanie zdrowia), ○ objawy; ○ wyniki leczenia (efekty terapii, zmiany w jakości życia), ○ przeszkody w dostępie do opieki (np. trudności z dostępem do specjalistycznych poradni), ○ jakość życia pacjentów oraz ich rodzin.
The Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR)[273,274,275] *Prowadzony przez Cure CMD przy wsparciu organizacji takich jak: Foundation Building Strength for Nemaline Myopathy oraz Team Titin.*	**Międzynarodowy** **Od 2008 r.**	**CMDIR** to największa baza danych osób dotkniętych wrodzonymi chorobami mięśni. CMDIR funkcjonuje jako zasób dla pacjentów/rodzin, dający możliwość pozyskania informacji o aktywnych i rekrutujących badaniach klinicznych. Cel działania: ○ globalna rejestracja społeczności CMD i pełnienie funkcji centralnego punktu dostępu do aktualnych informacji dotyczących badań klinicznych, specjalistycznej diagnostyki i opieki oraz zasobów edukacyjnych dla osób dotkniętych wrodzonymi chorobami mięśni, ich rodzin i opiekunów; ○ pomoc w znalezieniu laboratorium w celu ustalenia mutacji genetycznej (jeśli w danej chorobie jest znana). Gromadzone dane: ○ demograficzne, dotyczące konkretnych chorób; ○ diagnostyczne. W odniesieniu do paneli NGS: ○ w jednej z prac naukowych[276] przeprowadzono analizę NGS paneli 17 genów powiązanych z miopatią centronuklearną, korzystając z danych z rejestru CMDiR (dane dla 7 pacjentów), z czego (dzięki zastosowaniu panelu NGS) u 4 potwierdzono zmiany sekwencji w 3 różnych genach. Przypadki z dodatnimi mutacjami dostarczają dowodów potwierdzających użyteczność rejestrów chorób pacjentów i wielogenowej analizy panelowej w kierunku wrodzonych miopatii; ○ w przypadku zaburzeń o szerokiej heterogeniczności fenotypowej i genotypowej, połączone zastosowanie zapytań do rejestrów pacjentów i sekwencjonowania nowej generacji może poprawić skuteczność diagnostyczną badań molekularnych.
PodoNet Registry[277]	**Międzynarodowy** **Od 2009 r.**	**PodoNet Registry** to międzynarodowy, internetowy rejestr kliniczno-genetyczny, poświęcony dzieciom i młodzieży z pierwotnym steroidopornym zespołem nerczycowym (ang. *Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome*, SRNS) i wrodzonym zespołem nerczycowym (ang. *congenital nephrotic syndrome*, CNS).

[272] *Osara, Y., Coakley, K., Devarajan, A., & Singh, R. H. (2017). Development of newborn screening connect (NBS connect): A self-reported patient registry and its role in improvement of care for patients with inherited metabolic disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1), 132. https://doi.org/10.1186/s13023-017-0684-3.*

[273] *CMDIR. (2023). What is the CMDIR? Pozyskano z: https://www.cmdir.org/what-cmdir, dostęp z 29.12.2025 r.*

[274] *Australasian Neuromuscular Network (ANN). (2025). The Congenital Muscle Disease International Registry (CMDIR). Pozyskano z: https://ann.org.au/congenital-muscular-dystrophy-2/, dostęp z 29.12.2025 r.*

[275] *Tan, C. (2014). Using patient registries and multi-gene panels: A paradigm shift in the pursuit of genetic diagnosis for rare pediatric disorders. University of Chicago Genetic Services Laboratories. Pozyskano z: https://dnatesting.uchicago.edu/news/using-patient-registries-and-multi-gene-panels-paradigm-shift-pursuit-genetic-diagnosis-rare, dostęp z 29.12.2025 r.*

[276] *Tan, C. (2014). Using patient registries and multi-gene panels: A paradigm shift in the pursuit of genetic diagnosis for rare pediatric disorders. University of Chicago Genetic Services Laboratories. Pozyskano z: https://dnatesting.uchicago.edu/news/using-patient-registries-and-multi-gene-panels-paradigm-shift-pursuit-genetic-diagnosis-rare, dostęp z 29.12.2025 r.*

[277] *Trautmann, A., Lipska-Ziętkiewicz, B. S., & Schaefer, F. (2018). Exploring the clinical and genetic spectrum of steroid resistant nephrotic syndrome: The PodoNet Registry. Frontiers in Pediatrics, 6, Article 200. https://doi.org/10.3389/fped.2018.00200.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
Prowadzony przez PodoNet Consortium		Cel działania: kompleksowe badanie etiologii immunologicznej i genetycznej SRNS, przebiegu klinicznego, odpowiedzi na leczenie oraz długoterminowych wyników w zakresie wydolności nerek. Gromadzone dane: o kliniczne, o histopatologiczne, o genetyczne. W odniesieniu do paneli NGS: o rejestr od 2013 r. gromadzi dane z paneli NGS obejmujących ponad 30 genów (początkowo rejestrowano dane wyłącznie z sekwencjonowania metodą Sangera), o uzupełniająco wykonuje się badanie całego eksomu.
National Spanish Pulmonary Arterial Hypertension Registry (REHAP) (org. hiszp. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar)[278,279,280] *Koordynowany przez S&H Medical Science Service*	**Hiszpania od 2007 r.**	**REHAP** to hiszpański obserwacyjny rejestr krajowy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) o dowolnej etiologii. Cel działania: baza danych do celów badawczych. Gromadzone dane: o szczegóły dotyczące charakterystyki klinicznej pacjentów na początku i w trakcie rozwoju choroby, o stosowane leczenie i reakcja na nie, o wystąpienie możliwych powikłań klinicznych, o dane biologiczne gromadzone w biobanku. W odniesieniu do paneli NGS: o *w Hiszpanii badania genetyczne pacjentów objętych programem REHAP są oferowane od 2011 roku, początkowo koncentrując się na idiopatycznym i dziedzicznym PAH, i chorobie żył płucnych, a później rozszerzając je również na formy powiązane;* o *w jednym z badań naukowych użyto danych z REHAP (dane dla 300 pacjentów) i zastosowano panel 21 genów (mały panel genowy), dla którego wykazano przydatność w potwierdzaniu wstępnej diagnozy w przypadkach nakładających się objawów klinicznych PAH. Panel umożliwił identyfikację wariantów w genach związanych z PAH oraz w genach, które potencjalnie mogą stanowić nowe cele terapeutyczne dla medycyny spersonalizowanej.* o *baza REHAP umożliwia wykorzystywanie biomateriału do dalszych badań genetycznych (w tym paneli genowych NGS).*
European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry[281,282,283,284,285] *Prowadzony przez European Society for Immunodeficiencies (ESID)*	**Europa Od 1994 r.**	**European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry** to europejski rejestr gromadzący dane kliniczne i epidemiologiczne pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności. Cel działania: utworzenie wspólnej puli danych i internetowej bazy zawierającej dane kliniczne i badawcze dotyczące pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności (ang. *primary immunodeficiencies*, PID) oraz oszacowanie obciążenia PID w Europie. Dane pochodzą z rejestrów z: Wielkiej Brytanii, Francji, Holandii, Hiszpanii, Włoch i Niemiec. Gromadzone dane: o demograficzne i identyfikacyjne, o kliniczne,

[278] *REHAP. (2025). Información sobre el Registro. Pozyskano z: https://www.rehap.org/info/general/index.php, dostęp z 30.12.2025 r.*

[279] *Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sanchez, M. A., & Barberà, J. A.; REHAP Investigators. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. European Respiratory Journal, 40(3), 596–603. https://doi.org/10.1183/09031936.00101211.*

[280] *Castaño, J. A. T., Hernández-Gonzalez, I., Gallego, N., Pérez-Olivares, C., Ochoa Parra, N., Arias, P., Granda, E., Acebo, G. G., Lago-Docampo, M., Palomino-Doza, J., López-Meseguer, M., Del Cerro, M. J., PAH Consortium, Valverde, D., Lapunzina, P., & Escribano-Subías, P. (2020). Customized massive parallel sequencing panel for diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Genes, 11(10), Article 1158. https://doi.org/10.3390/genes11101158.*

[281] *ESID. (2024). Welcome to the ESID Registry Working Party! Pozyskano z: https://esid.org/working-parties/registry-working-party/, dostęp z 31.12.2025 r.*

[282] *Kindle, G., Alligon, M., Albert, M. H., Buckland, M., Edgar, J. D., Gathmann, B., ... & Seidel, M. G. (2025). Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome – an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients. Journal of human immunity, 1(3), e20250007.*

[283] *ESID. (2013). Registry Working Party. The 3 levels: datasets and driving questions. Pozyskano z: https://archive.esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Registry/The-3-levels-datasets-and-driving-questions, dostęp z 31.12.2025 r.*

[284] *ESID. (2024). ESID Registry Level 1 Dataset (core, 2024_revision, work in progress). Pozyskano z: https://archive.esid.org/content/download/20346/524011/file/dataset_L1_ESID_core_2024.pdf, dostęp z 31.12.2025 r.*

[285] *Seidel, M. G., Kindle, G., Gathmann, B., Quinti, I., Buckland, M., van Montfrans, J., Scheible, R., Rusch, S., Gasteiger, L. M., Grimbacher, B., Mahlaoui, N., & Ehl, S.; ESID Registry Working Party and collaborators. (2019). The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 7(6), 1763–1770. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
		○ laboratoryjne (w tym dotyczące zastosowanych badań genetycznych), ○ dotyczące leczenia i terapii, ○ epidemiologiczne. W odniesieniu do paneli NGS: ○ baza ta stanowi platformę do analiz epidemiologicznych, może również wspierać tworzenie nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych oraz identyfikację nowych genów związanych z PID; ○ podstawowym kryterium włączenia pacjenta do rejestru jest diagnoza wrodzonych błędów odporności (ang. inborn errors of immunity, IEI). Wśród metod diagnostycznych wymieniono panele celowane (w tym małe i średnie) NGS i WES/WGS.; ○ NGS (w tym panele celowane) służą m.in. do reklasyfikacji pacjentów bez znanej genetycznej przyczyny choroby, co wspiera podejmowanie decyzji klinicznych.
IRD-PT registry (Inherited retinal diseases Portugal) część z RETINA.PT (portugalskiej bazy danych chorób siatkówki)[286] *Rejestr działa w ramach platformy Retina.PT (retina.com.pt), prowadzonej przez GER – Grupo de Estudos da Retina, Portugal I AOGER – Associação de Oftalmologistas para o Estudo da Retina*	**Portugalia** **Od 2019 r.**	**IRD-PT** to portugalski, ogólnokrajowy rejestr dziedzicznych chorób siatkówki *(ang. Inherited Retinal Diseases*, IRD). Cel działania: systematyczne gromadzenie wysokiej jakości danych klinicznych, genetycznych i epidemiologicznych pacjentów z IRD. Gromadzone dane: ○ kliniczne (w tym genetyczne), demograficzne; ○ możliwość śledzenia historii choroby w czasie. W odniesieniu do paneli NGS: ○ w IRD-PT rejestrowane są wyniki badań genetycznych, w tym paneli NGS ukierunkowanych na IRD; ○ dzięki wynikom z paneli NGS pacjenci są kwalifikowani do odpowiednich terapii genowych i badań klinicznych.
Inne rejestry, które gromadzą dane na temat wyników z testów genetycznych (w tym paneli NGS) wykonanych u pacjentów w celu diagnozowania chorób rzadkich to m.in.: ○ *German CF Registry (Cystic Fibrosis) – niemiecki rejestr mukowiscydozy[287,288];* ○ *Mater Clinical Ophthalmic Genetics arm of the Irish national inherited retinal degeneration registry (Target 5000) – irlandzki rejestr dziedzicznych zwyrodnień siatkówki[289];* ○ *Retinitis Pigmentosa Registry – duński rejestr zwyrodnienia barwnikowego siatkówki[290],* ○ *RESCUED (Registry for Sudden Cardiac and UnExpected Death) – niemiecki rejestr rodzin dotkniętych nagłą śmiercią sercową u młodych osób, który nie jest to typowym rejestrem chorób rzadkich, ale szacuje się, że w ok. 10% przypadków nagłej śmierci sercowej przyczyną była niezdiagnozowana choroba rzadka. Dane zawarte w rejestrze umożliwiają dalsze badania ofiar i ich rodzin (w tym genetyczne)[291];* ○ *German Registry of Incidental GBC (ang. gallbladder cancer) – niemiecki rejestr rzadkiego raka pęcherzyka żółciowego[292];*		

[286] *Marta, A., Marques-Couto, P., Vaz-Pereira, S., Costa, J., Cabral, D., Estrela-Silva, S., França, M., Marques, J. H., Menéres, M. J., Lemos, C., Melo Beirão, J., Soares, C. A., Carvalho, A. L., & Marques, J. P. (2025). Clinical and genetic landscape of IRD in Portugal: Pooled data from the nationwide IRD-PT registry. NPJ Genomic Medicine, 10(1), 11. https://doi.org/10.1038/s41525-025-00475-7.*

[287] *Ahting, S., Nährlich, L., Held, I., Henn, C., Krill, A., Landwehr, K., Meister, J., Nährig, S., Nolde, A., Remke, K., Ruppel, R., Sauer-Heilborn, A., Schebek, M., Schopper, G., Schulte-Hubbert, B., Schwarz, C., Smaczny, C., Wege, S., & Hentschel, J.; Registry Working Group of the German CF Registry. (2024). Every CFTR variant counts: Target-capture–based next-generation sequencing for molecular diagnosis in the German CF Registry. Journal of Cystic Fibrosis, 23(4), 774–781. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.10.009.*

[288] *Mukoviszidose. (2025). German Cystic Fibrosis Registry. Pozyskano z: https://www.muko.info/englisch-version/registry, dostęp z 31.12.2025 r.*

[289] *Stephenson, K. A. J., Zhu, J., Dockery, A., Whelan, L., Burke, T., Turner, J., O'Byrne, J. J., Farrar, G. J., & Keegan, D. J. (2022). Clinical and genetic re-evaluation of inherited retinal degeneration pedigrees following initial negative findings on panel-based next generation sequencing. International Journal of Molecular Sciences, 23(2), 995. https://doi.org/10.3390/ijms23020995.*

[290] *Jespersgaard, C., Fang, M., Bertelsen, M., Dang, X., Jensen, H., Chen, Y., Bech, N., Dai, L., Rosenberg, T., Zhang, J., Møller, L. B., Tümer, Z., Brøndum-Nielsen, K., & Grønskov, K. (2019). Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. Scientific Reports, 9(1), 1219. https://doi.org/10.1038/s41598-018-38007-2.*

[291] *Corvest, E., Barkauskas, R., Jenewein, T., Scheiper-Welling, S., Wilmes, V., Petzel-Witt, S., Niess, C., Gradhand, E., Vasseur, J., Goebel, J., Storf, H., Verhoff, M. A., Beckmann, B. M., & Kauferstein, S. (2024). RESCUED (REgistry for Sudden Cardiac and UnExpected Death): The German registry for families affected by sudden cardiac death in the young. Europace, 26(Suppl 1), euae102.591. https://doi.org/10.1093/europace/euae102.591.*

[292] *Agaoglu, N. B., Kochen, L., Müller, D. W., Vortmeyer, D., Habibzada, T., Al-Batran, S.-E., & Goetze, T. O. (2023). Comprehensive genomic profiling of The German Registry of Incidental Gallbladder Carcinoma cases. Annals of Oncology, 34(9), 1185-1193. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1400.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
o *Norwegian Childhood Diabetes Registry – norweski rejestr rzadkich monogenowych form cukrzycy (ang. Maturity Onset Diabetes of the Young, MODY), który gromadzi próbki surowicy i DNA - co pozwala przeprowadzać m.in. badania NGS (w tym panelami)*[293]; o *Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy Registry (NABER) – rejestr ostrej encefalopatii bilirubinowej u noworodków w USA, gdzie diagnozowano za pomocą paneli celowanych NGS*[294].		
Wybrane rejestry badań genetycznych		
GTR *(ang. Genetic Testing Registry)*[295,296] *Prowadzony przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), część National Institutes of Health (NIH)*	**Międzynarodowy** **Od 2008 r.**	**GTR** stanowi centralną bazę do dobrowolnego przesyłania informacji o testach genetycznych przez dostawców. Nadrzędnym celem GTR jest wspieranie zdrowia publicznego i badań nad genetycznymi podstawami chorób. Cel działania: gromadzenie kompleksowych informacji o testach genetycznych oferowanych na całym świecie w celu wykrycia chorób o podłożu molekularnym. Gromadzone dane: o cel testu, populacje docelowe, metody, co mierzy, trafność analityczna, trafność kliniczna, użyteczność kliniczna i identyfikacja laboratorium (np. lokalizacja, dane kontaktowe, certyfikaty i licencje); o informacje o laboratoriach i oferowanych przez nie testach, rejestr nie gromadzi informacji o wynikach testów genetycznych.
Bazy danych wspierające interpretację/ weryfikację wyników badań z paneli NGS oraz ich projektowanie		
ClinVar[297] *Prowadzony przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), które jest częścią National Library of Medicine (NLM), należącej do National Institutes of Health (NIH)*	**Międzynarodowy** **wstępna wersja: 2012 r., pełna wersja publicznie dostępna: 2013 r.**	**ClinVar** (repozytorium wariantów genetycznych) to ogólnodostępna baza danych, której głównym celem jest gromadzenie, przechowywanie i udostępnianie informacji o klinicznych interpretacjach wariantów genetycznych, wspieranie ponownej oceny klasyfikacji wariantów oraz umożliwienie ciągłego rozwoju wiedzy na temat wariantów genetycznych i powiązanych z nimi stanów zdrowotnych. Cel działania: identyfikacja wariantów genetycznych o znaczeniu klinicznym. Gromadzone dane: o warianty z dowolnej części genomu – od wariantów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide variant*, SNV) i małych insercji/delecji po duże warianty liczby kopii (ang. *copy number variation*, CNV); o wyłącznie warianty możliwe do zmapowania do genomu; o klasyfikacje wariantów związanych z chorobami monogenowymi, nowotworami oraz odpowiedzią na leki; o pochodzące z: testów klinicznych, badań naukowych, doniesień literaturowych; o nie gromadzi danych z badań asocjacyjnych (ang. *Genome-Wide Association Studies*, GWAS) całego genomu ani wariantów niesklasyfikowanych. W odniesieniu do paneli NGS: o pomocna w stwierdzaniu zależności między zmiennością genetyczną u ludzi a obserwowanymi schorzeniami.
ClinGen[298,299] *Organizowan i koordynowana przez National Institutes of Health (NIH), a dokładnie National Human Genome*	**Międzynarodowy** **Od 2013 r.**	**ClinGen** to baza danych, narzędzie, którego celem jest stworzenie wiarygodnego, centralnego zasobu definiującego kliniczne znaczenie genów i wariantów do wykorzystania w medycynie precyzyjnej i badaniach naukowych. Cel działania: ocena klinicznego znaczenia genów i wariantów genetycznych w diagnostyce genetycznej oraz w medycynie precyzyjnej i badaniach naukowych. Gromadzone dane: o o genach istotnych klinicznie,

[293] *Johansson, B. B., Irgens, H. U., Molnes, J., Sztromwasser, P., Aukrust, I., Juliusson, P. B., Søvik, O., Levy, S., Skrivarhaug, T., Joner, G., Molven, A., Johansson, S., & Njølstad, P. R. (2017). Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia, 60(4), 625–635. https://doi.org/10.1007/s00125-016-4167-1.*

[294] *Bahr, T. M., Christensen, R. D., Agarwal, A. M., George, T. I., & Bhutani, V. K. (2019). The Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy Registry (NABER): Background, Aims, and Protocol. Neonatology, 115(3), 242–246. https://doi.org/10.1159/000495518.*

[295] *Rubinstein, W. S., Maglott, D. R., Lee, J. M., Kattman, B. L., Malheiro, A. J., Ovetsky, M., Hem, V., Gorelenkov, V., Song, G., Wallin, C., Husain, N., Chitipiralla, S., Katz, K. S., Hoffman, D., Jang, W., Johnson, M., Karmanov, F., Ukrainchik, A., Denisenko, M., Fomous, C., Hudson, K., & Ostell, J. M. (2013). The NIH genetic testing registry: A new, centralized database of genetic tests to enable access to comprehensive information and improve transparency. Nucleic Acids Research, 41(Database issue), D925–D935. https://doi.org/10.1093/nar/gks1173.*

[296] *NIH. (2025). GTR: Genetic Testing Registry. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/, dostęp z 22.12.2025 r.*

[297] *NCBI (2024). What is ClinVar? National Library of Medicine, National Institutes of Health. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/intro/, dostęp z 15.12.2025 r.*

[298] *Rehm, H. L., Berg, J. S., Brooks, L. D., Bustamante, C. D., Evans, J. P., Landrum, M. J., Ledbetter, D. H., Maglott, D. R., Martin, C. L., Nussbaum, R. L., Plon, S. E., Ramos, E. M., Sherry, S. T., & Watson, M. S. (2015). ClinGen—The Clinical Genome Resource. New England Journal of Medicine, 372(23), 2235–2242. DOI: 10.1056/NEJMsr1406261.*

[299] *ClinGen. (2025). ClinGen – Clinical Genome Resource. Pozyskano z: https://clinicalgenome.org/about/, dostęp z 22.12.2025 r.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
Research Institute (NHGRI)		o wariantach genetycznych i ich związku z chorobami, o dowody naukowe dotyczące patogenności wariantów, o standardy danych i ramy dowodowe do interpretacji wariantów, o powiązania gen-choroba oraz gen-fenotyp, o opinie, oceny i weryfikacje eksperckie. W odniesieniu do paneli NGS: o pomocna w doborze genów do paneli diagnostycznych, interpretacji wykrytych wariantów i ocenie klinicznej użyteczności wyników NGS. ClinGen i ClinVar ściśle współpracują, łącząc kompetencje ClinGen w zakresie oceny klinicznej wariantów genetycznych z publiczną infrastrukturą bazy danych ClinVar w celu udostępnienia, standaryzacji i weryfikacji danych o wariantach genomowych do celów klinicznych i badawczych.
OMIM (ang. *Online Mendelian Inheritance in Man*)[300,301] *Prowadzona przez Johns Hopkins University, a dokładnie McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine*	**Międzynarodowy, początek lat 60. XX wieku, a wersja internetowa OMIM powstała w 1985 r.**	**OMIM** to internetowy katalog genów ludzkich i zaburzeń genetycznych, służący jako źródło informacji dla klinicystów, biologów molekularnych i naukowców zajmujących się genomiką. Umożliwia przeglądanie opisów genów, fenotypów oraz powiązań gen-fenotyp, w tym wariantów allelicznych odpowiedzialnych za choroby. Gromadzone dane: o pochodzące z recenzowanej literatury biomedycznej; o oddzielne wpisy dla genów i fenotypów, każdy z unikalnym, stałym numerem MIM; o Morbid Map – tabela łącząca geny z fenotypami chorób; o Phenotypic Series – grupowanie fenotypów o podobnych cechach genetycznych; o uporządkowane tabelarycznie cechy fenotypowe z przypisaniem do ontologii (HPO, UMLS, SNOMED CT, Elements of Morphology); o warianty alleliczne z informacjami o mutacjach i fenotypach. Pomocna m.in. w (odniesieniu do paneli NGS): o ułatwia interpretację wyników NGS poprzez wskazanie genów powiązanych z konkretnymi fenotypami; o dostarcza potwierdzonych informacji o mutacjach chorobotwórczych i wariantach o niepewnym znaczeniu (ang. *variant of uncertain significance*, VUS); o wspiera ocenę heterogenności genetycznej chorób i umożliwia szybkie powiązanie wariantów z fenotypami; o umożliwia filtrowanie wariantów według genów, fenotypów lub lokalizacji genomowej, co jest przydatne przy analizie paneli wielogenowych.
MedGen[302,303] *Prowadzona przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), część National Institutes of Health (NIH)*	**Międzynarodowy Od 2011 r.**	**MedGen** to portal genetyki medycznej/baza wiedzy skupiająca się na informacjach o schorzeniach o podłożu genetycznym. Baza danych integruje informacje z wielu źródeł, w tym OMIM, GeneReviews, PubMed, Genetics Home Reference i innych. Cel działania: centralny portal do standaryzowanych informacji o chorobach genetycznych, fenotypach i cechach klinicznych u ludzi. Jest wykorzystywany do identyfikacji, klasyfikacji i interpretacji jednostek chorobowych, wariantów genetycznych oraz zależności gen–choroba, fenotyp–choroba i gen–lek, szczególnie w kontekście diagnostyki genetycznej i badań molekularnych. Gromadzone dane: o nie gromadzi własnych, pierwotnych danych badawczych, tylko integruje, harmonizuje i weryfikuje dane pochodzące z wielu zewnętrznych, wiarygodnych źródeł. W odniesieniu do paneli NGS: pomocna przy: o projektowaniu i aktualizacji paneli NGS poprzez dobór genów powiązanych z konkretnymi jednostkami chorobowymi lub fenotypami; o interpretacji wariantów genetycznych dzięki powiązaniom z ClinVar, OMIM i GeneReviews; o standaryzacji nazewnictwa chorób i fenotypów w raportach z badań NGS; o analizie wyników badań w kontekście dziedziczenia i obrazu klinicznego pacjenta.

[300] *Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. Nucleic Acids Research, 43(Database issue), D789–D798. https://doi.org/10.1093/nar/gku1205.*

[301] *McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. (n.d.). OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University. Pozyskano z: https://omim.org/help/about, dostęp z 22.12.2025 r.*

[302] *NIH. (2025). MedGen Overview. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/docs/overview/, dostęp z 22.12.2025 r.*

[303] *NIH. (2014). NCBI's 3 Newest Medical Genetics Resources: GTR, MedGen & ClinVar. Pozyskano z: https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2014/10/02/ncbis-3-newest-medical-genetics-resources-gtr-medgen-clinvar/, dostęp z 22.12.2025 r.*

Nazwa rejestru i organ prowadzący	Kraj/Zasięg/Rok powstania	Zakres gromadzonych informacji
PanelApp Genomics England[304] *Prowadzony przez Genomics England*	**Wielka Brytania, baza ogólnodostępna** **Od 2015 r.**	**PanelApp Genomics England** to publiczna baza wiedzy, która pozwala na ocenę i rewizję paneli przez ekspertów z całego świata. PanelApp wspiera tworzenie konsensusu w zakresie genów i paneli genowych, szczególnie w kontekście diagnostyki chorób dziedzicznych i nowotworowych w ramach programów takich jak 100,000 Genomes Project oraz NHS Genomic Medicine Service (GMS). Cel działania: tworzenie, przechowywanie paneli genowych związanych z ludzkimi zaburzeniami genetycznymi. Gromadzone dane: o panele genów związane z różnymi zaburzeniami genetycznymi, w tym chorobami rzadkimi, nowotworami dziedzicznymi; o krótkie, powtarzające się sekwencje DNA (ang. *short tandem repeat*, STR), warianty liczby kopii (ang. *copy numer variants*, CNV); o oceny dowodów dla genów przypisanych do paneli na podstawie poziomu dowodów klinicznych; o informacje o trybach dziedziczenia genów i ich powiązania z konkretnymi schorzeniami; o okresowa aktualizacja paneli w oparciu o oceny ekspertów i dane z badań. W odniesieniu do paneli NGS: o PanelApp wspiera proces tworzenia paneli genowych, które są używane do analizy wyników z WGS i WES w kontekście diagnostyki chorób genetycznych; o panele genowe mogą być używane do interpretacji wariantów genetycznych w ramach diagnostyki (np. warianty patogenne, prawdopodobnie patogenne); o PanelApp jest wykorzystywana do oceny i aktualizacji paneli genowych używanych w ramach NHS Genomic Medicine Service, który dostarcza oficjalne panele do badań genetycznych w diagnostyce chorób rzadkich i nowotworów.
GenTIGS[305,306] *Prowadzony przez: Tata Institute for Genetics and Society (Bangalore Life Sciences Cluster (BLiSC)) w Indiach*	**Głównie w kontekście Indii, ale dostępna międzynarodowo** **Od 2025 r.**	**GenTIGS** to kompleksowa baza danych zawierająca zbiór genów i wariantów patogennych związanych z rzadkimi zaburzeniami genetycznymi. Cel działania: gromadzenie informacji o rzadkich chorobach genetycznych w celu wsparcia: badaczy, klinicystów, interesariuszy systemu ochrony zdrowia oraz poprawa diagnostyki, analizy i leczenia rzadkich zaburzeń genetycznych, szczególnie w kontekście Indii, umożliwia przeprowadzenie analiz genów i wariantów związanych z rzadkimi zaburzeniami genetycznymi Gromadzone dane: o informacje dotyczące rzadkich zaburzeń genetycznych i powiązanych z nimi wariantów patogennych (mutacji niesynonimicznych, mikrosatelitów i duplikacji).; o objawy kliniczne; o tryby dziedziczenia; o dane o częstości występowania (szczególnie w Indiach); o dane porównawcze z ClinVar, OMIM, MedGen, GARD, IndiGenomes, itp.
Inne podobne bazy danych zidentyfikowane podczas wyszukiwania to: • *RefSeqGene*[307]*, gnomAD*[308]*, dbSNP*[309]*. Mogą być użyteczne w zakresie paneli NGS, ponieważ dostarczają referencyjnych danych genomicznych, informacji o zmienności genotypowej oraz pomocnych adnotacji do analizy mutacji i SNP.* • *baza HGMD przydatna głównie w diagnostyce chorób dziedzicznych*[310]*.*		

***aHUS** – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome); **BOND** – Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Kości (ang. European Reference Network on Rare Bone Disorders); **CAKUT** – wady rozwojowe nerek i dróg moczowych (ang. congenital anomalies of kidney and urinary tract); **CMD** – wrodzone choroby mięśni (ang. congenital muscle disease); **CMDIR** – Międzynarodowy Rejestr Wrodzonych Chorób Mięśni (ang. Congenital Muscle Disease International Registry); **ClinGen** – zasób dotyczący klinicznego znaczenia genów i wariantówgenetycznych (ang. Clinical Genome Resource); **ClinVar** – baza interpretacji wariantów genetycznych (ang. Clinical Variation database); **CNV** – zmienność/warianty liczby kopii DNA (ang. copy number variation); **CNS** – wrodzony zespół nerczycowy (ang. congenital nephrotic syndrome); **CRANIO** – Europejska Sieć Referencyjna ds. Anomalii Twarzoczaszki i Zaburzeń Laryngologicznych (ang. European Reference Network on Rare Craniofacial Anomalies and ENT (Ear, Nose, and Throat) Disorders); **CTEPH** – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension); **dbSNP** – baza polimorfizmów pojedynczego nukleotydu*

[304] *Genomics England. (2025). Genomics England PanelApp: A crowdsourcing tool to allow gene panels to be shared, downloaded, viewed and evaluated by the Scientific Community. Pozyskano z: https://panelapp.genomicsengland.co.uk/, dostęp z 22.12.2025 r.*

[305] *Rashid, I., S. P., Moharir, S. C., & Mishra, R. K. (2025). GenTIGS: A database empowering research and clinical insights on rare genetic disorders with an Indian perspective. NAR Genomics and Bioinformatics, 7(4), lqaf143. https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf143.*

[306] *GenTIGS. (2025). GenTIGS: A gene database on rare genetic disorders. About GenTIGS. Pozyskano z: https://db.tigs.res.in/gentigs/, dostęp z 29.12.2025 r.*

[307] *NCBI. (2023). About the NCBI RefSeqGene Project. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/about/, dostęp z 02.01.2025 r.*

[308] *gnomAD. (2025). About gnomAD. Pozyskano z: https://gnomad.broadinstitute.org/about, dostęp z 02.01.2025 r.*

[309] *NCBI. (2025). About dbSNP. Pozyskano z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/about/, dostęp z 02.01.2025 r.*

[310] *Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V., Chapman, M., Evans, K., Azevedo, L., Hayden, M., Heywood, S., Millar, D. S., Phillips, A. D., & Cooper, D. N. (2020). The Human Gene Mutation Database (HGMD): Optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. Human Genetics, 139(10), 1197–1207. https://doi.org/10.1007/s00439-020-02199-3.*

(ang. database of single nucleotide polymorphisms); ***E-HOD*** *– Europejska Sieć i Rejestr Homocystynurii i Defektów Metylacji (ang. European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects);* ***E-IMD*** *– Europejski Rejestr i Sieć Chorób Metabolicznych o Charakterze Zatruciowym (ang. European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases);* ***EJP RD*** *– Europejski Wspólny Program Chorób Rzadkich (ang. European Joint Programme on Rare Diseases);* ***Endo-ERN*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Zaburzeń Endokrynologicznych (ang. European Reference Network on Rare Endocrine Conditions);* ***EpiCARE*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich i Złożonych Padaczek (ang. European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies);* ***ERKNet*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Nerek (ang. European Rare Kidney Diseases Network);* ***ERN eUROGEN*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Układu Moczowo-Płciowego (ang. European Reference Network on Rare and Complex Urogenital Diseases and Conditions);* ***ERN GENTURIS*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Genetycznych Zespołów Predyspozycji do Nowotworów (ang. European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes);* ***ERN-EYE*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Oczu (ang. European Reference Network on Rare Eye Diseases);* ***ERN-LUNG*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Płuc (ang. European Reference Network on Rare Respiratory Diseases);* ***ERN-RND*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Chorób Neurologicznych (ang. European Reference Network on Rare Neurological Diseases);* ***ERNICA*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Dziedzicznych i Wrodzonych Anomalii (ang. European Reference Network on Rare Inherited and Congenital Anomalies);* ***ESID*** *– Europejski Rejestr Pierwotnych Niedoborów Odporności (ang. European Society for Immunodeficiencies Registry);* ***EURACAN*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Nowotworów Dorosłych (guzy lite) (ang. European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors));* ***EURO-NMD*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Nerwowo-Mięśniowych (ang. European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases);* ***EURenOmics*** *– Europejskie Konsorcjum Badań Chorób Nerek (ang. European Consortium for High-Throughput Research in Rare Kidney Diseases);* ***FDA*** *– Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration);* ***GBC*** *– rak pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer);* ***GENOMIT*** *– Globalny Rejestr Chorób Mitochondrialnych (ang. Global Mitochondrial Registry);* ***GenTIGS*** *– baza genów i wariantów patogennych (ang. Stands for Genomics for Understanding Rare Diseases: Tata Institute for Genetics and Society);* ***gnomAD*** *– baza agregacji danych genomowych (ang. Genome Aggregation Database);* ***GTR*** *– Rejestr Testów Genetycznych (ang. Genetic Testing Registry);* ***GUARD-HEART*** *– Europejska Sieć Chorób Serca (ang. Gateway to Uncommon and Rare Diseases of the Heart);* ***GWAS*** *– badania asocjacyjne całego genomu (ang. genome-wide association studies);* ***HGMD*** *– Baza Mutacji Genów Człowieka (ang. Human Gene Mutation Database);* ***IAMRARE Registry*** *– platforma rejestrów chorób rzadkich (ang. IAMRARE Registry);* ***IEI*** *– wrodzone błędy odporności (ang. inborn errors of immunity);* ***INSERM*** *– Francuski Instytut Zdrowia i Badań Medycznych (ang. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale);* ***IRD*** *– dziedziczne choroby siatkówki (ang. inherited retinal diseases);* ***IRD-PT*** *– portugalski rejestr dziedzicznych chorób siatkówki (ang. Inherited Retinal Diseases Portugal);* ***IRDiRC*** *– Międzynarodowe Konsorcjum Badań nad Chorobami Rzadkimi (ang. International Rare Diseases Research Consortium);* ***ITHACA*** *– Sieć ds. Wad Wrodzonych i Rzadkiej Niepełnosprawności Intelektualnej (ang. European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability);* ***MedGen*** *– baza wiedzy z genetyki medycznej (ang. Medical Genetics database);* ***MetabERN*** *– Europejska Sieć Referencyjna ds. Chorób Metabolicznych (ang. European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders);* ***MN*** *– nefropatia błoniasta (ang. membranous nephropathy);* ***MODY*** *– rzadka monogenowa cukrzyca młodych (ang. maturity onset diabetes of the young);* ***NABER*** *– Rejestr ostrej encefalopatii bilirubinowej noworodków (ang. Neonatal Acute Bilirubin Encephalopathy Registry);* ***NBS Connect*** *– rejestr pacjentów z zaburzeń wykrytych z badań przesiewowych noworodków (ang. Newborn Screening Connect);* ***NDD*** *– choroby neurodegeneracyjne (ang. neurodegenerative diseases);* ***NGS*** *– sekwencjonowanie następnej/nowej generacji (ang. next-generation sequencing);* ***NMD*** *– choroby nerwowo-mięśniowe (ang. neuromuscular diseases);* ***NORD*** *– National Organization for Rare Disorders (ang. National Organization for Rare Disorders);* ***OMIM*** *– internetowy katalog dziedzicznych chorób człowieka (ang. Online Mendelian Inheritance in Man);* ***PAH*** *– tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension);* ***PanelApp*** *– baza paneli genowych (ang. PanelApp database);* ***PID*** *– pierwotne niedobory odporności (ang. primary immunodeficiencies);* ***PodoNet*** *– internetowy rejestr kliniczno-genetyczny, poświęcony dzieciom i młodzieży z pierwotnym steroidopornym zespołem nerczycowym i wrodzonym zespołem nerczycowym (ang. PodoNet Registry);* ***RADDAR-J*** *– Japoński Rejestr Chorób Rzadkich (ang. Rare Disease Data Registry of Japan);* ***RARE-LIVER*** *– Europejska Sieć Rzadkich Chorób Wątroby (ang. European Reference Network on Rare Hepatological Diseases);* ***RD Connect*** *– rejestr/ centralny zasób do badan and chorobami rzadkimi (ang. Rare Disease Connect);* ***REHAP*** *– Hiszpański Rejestr Nadciśnienia Płucnego (ang. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar);* ***ReCONNET*** *– Sieć Chorób Tkanki Łącznej (ang. Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network);* ***RefSeqGene*** *– baza danych standaryzowanych referencyjnych sekwencji DNA dla konkretnego genu (ang. Reference Sequence Gene);* ***RITA*** *– Sieć ds. Niedoborów Odporności i Chorób Autozapalnych (ang. Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network);* ***SNV*** *– wariant pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide variant);* ***SRNS*** *– steroidoporny zespół nerczycowy (ang. steroid-resistant nephrotic syndrome);* ***STR*** *– krótkie sekwencje tandemowe (ang. short tandem repeat);* ***TREAT-NMD*** *– Sieć ds. Chorób Nerwowo-Mięśniowych (ang. Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disorders);* ***VASCern*** *– Europejska Sieć Chorób Naczyniowych (ang. European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases);* ***VUS*** *– wariant o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. variant of uncertain significance);* ***WES*** *– sekwencjonowanie całego eksomu (ang. whole-exome sequencing);* ***WGS*** *– sekwencjonowanie całego genomu (ang. whole-genome sequencing).*

Załącznik 5. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 76. Opinie ekspertów klinicznych – kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenie powinno/nie powinno być finansowane ze środków publicznych w określonych wskazaniach

Ekspert	TAK | NIE	Opinia ekspercka uzasadnienie
		Wnioskowane świadczenie we wskazanym poniżej zakresie powinno być finansowane ze środków publicznych
Małe panele celowane NGS		
dr hab. Edyta Borkowska	TAK	○ Stanowią obecnie najefektywniejszą metodę diagnostyczną u pacjentów z podejrzeniem chorób monogenowych o znanym lub silnie podejrzewanym podłożu genetycznym. Umożliwiają jednoczesną analizę wielu genów powiązanych z fenotypem, co zwiększa szansę na szybką i trafną diagnozę w porównaniu z sekwencjonowaniem metodą Sangera, które jest czasochłonne, kosztowne i mniej wydajne. ○ Skraca czas diagnostyki, ogranicza liczbę badań i obniża koszty, zastępując wiele pojedynczych testów jednym badaniem o wysokiej wartości diagnostycznej. Ma to szczególne znaczenie w chorobach rzadkich, z których większość ma podłoże genetyczne, ponieważ umożliwia szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia, unikanie zbędnych procedur oraz właściwe poradnictwo genetyczne. ○ Dodatkowo wykrywają mniej wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS) oraz ograniczają ryzyko przypadkowych znalezisk. Takie podejście jest zgodne z rekomendacjami ACMG i ESHG, które wskazują panele celowane jako metodę pierwszego wyboru w diagnostyce chorób o dobrze poznanym podłożu molekularnym. ○ W wielu krajach Europy Zachodniej badania te są finansowane ze środków publicznych, co potwierdza ich wysoką wartość kliniczną i ekonomiczną.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	TAK	○ „Ukierunkowane są na choroby powiązane z dobrze zdefiniowanym fenotypem klinicznym lub określone grupy chorób charakteryzujących się podobieństwem fenotypowym, ale heterogennych genetycznie, np. niedokrwistość Fanconiego (co najmniej 23 geny), zespół Bardeta i Biedla (co najmniej 26 genów), Epidermolysis Bullosa (pęcherzowe oddzielanie się naskórka (co najmniej 19 genów). ○ Umożliwiają jednoczesną analizę kilku / kilkunastu genów związanych z określoną chorobą rzadką lub grupą chorób rzadkich. ○ Mają także zastosowanie do analizy pojedynczych genów o bardzo dużych rozmiarach, których analiza klasyczną metodą wg. Sangera jest nieefektywna i nieopłacalna. ○ Są powszechnie stosowane do celów diagnostycznych, ponieważ są bardzo opłacalne i generują łatwe do zarządzania ilości danych, bez ryzyka uzyskania nieoczekiwanych wyników. ○ Są znacznie tańsze niż WES (optymalizacja kosztów). ○ Pomagają skrócić „odyseję diagnostyczną" w przypadku chorób ze złożonymi fenotypami poprzez szybszą identyfikację wariantów patogennych. ○ Szybsze ustalenie rozpoznania choroby usprawnia proces podejmowania decyzji klinicznych, poprawia wyniki leczenia pacjentów i ułatwia stosowanie spersonalizowanych strategii terapeutycznych, co ostatecznie prowadzi do zapewnienia kompleksowej opieki medycznej. ○ Ustalenie podłoża choroby pozwala na udzielenie pełnej porady genetycznej pacjentowi i rodzinie". *
[redacted]	TAK	○ „Skrócenie odysei diagnostycznej. ○ Po ustaleniu rozpoznania możliwość zastosowania celowanego leczenia (np. celowane leczenie w krzywicy hipofosfatemicznej). ○ Celowana porada genetyczna. ○ Małe panele celowane NGS, selektywnie ukierunkowane na choroby o wysokiej homegenności genetycznej, są wystarczające do diagnostyki określonych grup rzadkich chorób genetycznych, zapewniając wysoką skuteczność/wydajność diagnostyczną (ang. diagnostic yield), np. mnogie kostniakochrzęstniaki), choroba Fahra, wielotorbielowatość nerek, wrodzona łamliwość kości, zapalenie trzustki dziedziczne, krzywica hipofosfatemiczna, choroba Denta, ceroidolipofuscynoza, hipertermia złośliwa, stwardnienie guzowate, albinizm oczno-skórny, choroba Stargardta.

Ekspert	TAK | NIE	Opinia ekspercka uzasadnienie
		Wnioskowane świadczenie we wskazanym poniżej zakresie powinno być finansowane ze środków publicznych
		○ Są znacznie tańsze i szybsze niż sekwencjonowanie eksomowe / genomowe, co sprzyja optymalizacji kosztów diagnostyki genetycznej. ○ Połączenie wielu próbek w jednym cyklu sekwencjonowania znacznie obniża koszt jednostkowy poprzez redukcję kosztów pracy oraz zużycie materiałów eksploatacyjnych".
[redacted]	TAK	○ „Małe panele zgodnie z definicją obejmują relatywnie niewielką liczbę genów i są wykorzystywane w diagnostyce chorób genetycznych o heterogennym podłożu, np. jedna choroba powiązana jest z kilkudziesięcioma genami (RAS-o-patie, zespół Bardeta-Biedla, cukrzyca noworodkowa, hipercholesterolemia itp.). ○ Wysoka wartość diagnostyczna. W przypadku chorób rzadkich aż do około 80% z nich ma podłoże genetyczne – najczęściej mutacje w pojedynczych genach lub grupach genów. Małe panele NGS pozwalają jednocześnie analizować wiele genów odpowiedzialnych za różne jednostki chorobowe, co znacznie zwiększa skuteczność diagnostyczną w porównaniu z metodami sekwencjonowania metod Sangera. ○ Usprawnienie ścieżki diagnostycznej. Dzięki możliwości przeprowadzenia paneli genetycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej pacjent nie jest zmuszony do hospitalizacji tylko po to, by wykonać badanie – to skrócenie czasu do diagnozy i leczenia, co ma kluczowe znaczenie w chorobach rzadkich. ○ Efektywność kosztowa. Analiza panelowa wielu genów jednocześnie redukuje potrzebę kolejnych badań, co w dłuższej perspektywie może dawać oszczędności systemowi opieki zdrowotnej. Szybkie i trafne ustalenie rozpoznania genetycznego pozwala na lepsze planowanie opieki medycznej oraz potencjalnie wcześniejsze wdrożenie terapii celowanej. ○ Równość dostępu. Obecny brak uregulowań i ograniczony dostęp do paneli NGS powoduje, że pacjenci często muszą finansować je samodzielnie, albo są finansowane z grantów naukowych, do których mają dostęp głównie mieszkańcy dużych miast, co stwarza nierówności dostępu do nowoczesnej diagnostyki".
Średnie panele celowane NGS		
dr hab. Edyta Borkowska	TAK	○ Są optymalnym rozwiązaniem diagnostycznym u pacjentów z niespecyficznym lub złożonym obrazem klinicznym i umożliwiają jednoczesną analizę wielu genów, co zwiększa szansę na trafne rozpoznanie i skraca czas diagnostyki, zapobiegając wieloletniej „odysei diagnostycznej". ○ Zastępują liczne pojedyncze badania genetyczne, ograniczając koszty, hospitalizacje i zbędne procedury, w tym inwazyjne. Szybkie postawienie diagnozy za ich pomocą pozwala na wdrożenie celowanego leczenia, kwalifikację do badań klinicznych oraz właściwe planowanie opieki. ○ Są rekomendowane przez międzynarodowe towarzystwa naukowe (m.in. ACMG, ESHG, ERN) i finansowane w wielu krajach europejskich, np. w systemie NHS w Wielkiej Brytanii. Z perspektywy klinicznej i ekonomicznej ich finansowanie jest uzasadnione, gdyż zwiększa skuteczność diagnostyki i poprawia efektywność systemu ochrony zdrowia.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	TAK	○ „Ukierunkowane są na choroby/grupy chorób charakteryzujące się złożonym/ zmiennym fenotypem i obrazem klinicznym oraz znaczną heterogennością genetyczną, takie jak np.: dysplazje układu kostnego, choroby tkanki łącznej, zaburzenia nerwowomięśniowe, padaczki/ zespoły padaczkowe, retinopatie, choroby metaboliczne, kardiomiopatie i kanałopatie. ○ Dobrze ukierunkowane i skonstruowane panele kliniczne NGS umożliwiają jednoczesną analizę znacznie większej liczby genów związanych z określonymi chorobami / grupami chorób rzadkich, zapewniając jednocześnie wysoką efektywność diagnostyczną w odniesieniu do generowanych kosztów. ○ Umożliwiają szybką i skuteczną diagnostykę w krótszym czasie niż analiza WES (optymalizacja kosztów). ○ Pomagają skrócić „odyseję diagnostyczną" w przypadku chorób ze złożonymi fenotypami poprzez szybszą identyfikację wariantów patogennych. ○ Szybsze ustalenie rozpoznania choroby usprawnia proces podejmowania decyzji klinicznych, poprawia wyniki leczenia pacjentów i ułatwia stosowanie spersonalizowanych strategii terapeutycznych, co ostatecznie prowadzi do zapewnienia kompleksowej opieki medycznej. ○ Ustalenie podłoża choroby pozwala na udzielenie pełnej porady genetycznej pacjentowi i rodzinie". *
[redacted]	TAK	○ „Skrócenie odysei diagnostycznej. ○ Po ustaleniu rozpoznania możliwość zastosowania celowanego leczenia (np. terapia substytucyjna/dietetyczna w chorobach metabolicznych, farmakoterapia we wrodzonych zaburzeniach rytmu serca, kardiomiopatiach, cukrzycach monogenowych, postępowania profilaktycznego (wrodzone arytmie i kardiomiopatie). ○ Celowana porada genetyczna.

Ekspert	TAK | NIE	Opinia ekspercka uzasadnienie
		Wnioskowane świadczenie we wskazanym poniżej zakresie powinno być finansowane ze środków publicznych
		○ Dzięki uwzględnieniu szerokiej gamy genów średnie panele genetyczne umożliwiają jednoczasową analizę różnych przyczyn genetycznych schorzeń o niecharakterystycznym fenotypie, złożonym obrazie klinicznym i heterogennym podłożu genetycznym (np. choroby tkanki łącznej, neuropatie, cholestaza, retinopatie, kardiomiopatie). ○ Są znacznie tańsze i szybsze niż sekwencjonowanie eksomowe / genomowe, co sprzyja optymalizacji kosztów diagnostyki genetycznej. ○ Połączenie wielu próbek w jednym cyklu sekwencjonowania znacznie obniża koszt jednostkowy poprzez redukcję kosztów pracy oraz zużycie materiałów eksploatacyjnych". *
[redacted]	TAK	○ „Średnie panele zgodnie z definicją analizują kilkadziesiąt do kilkuset genów w kontekście określonych objawów klinicznych, np. jeden objaw powiązany z wieloma chorobami (niepełnosprawność intelektualna, autyzm, małogłowie, niskorosłość, niedosłuch, kardiomiopatie, wrodzone niedobory odporności itp.) ○ Znaczenie diagnostyczne w chorobach rzadkich powiązanych z konkretnym, szeroko rozpowszechnionym objawem. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, co sprawia, że diagnostyka molekularna – w tym NGS – jest kluczowa dla ustalenia rozpoznania. ○ Średnie panele NGS obejmują ponad 40 genów powiązanych z określonymi zespołami klinicznymi, co znacząco zwiększa szansę trafnego ustalenia przyczyny klinicznej w porównaniu z sekwencjonowaniem pojedynczych genów lub testami metodami klasycznymi. ○ Skrócenie „odysei diagnostycznej". Brak szybkiej diagnozy często prowadzi do długich lat poszukiwań przyczyny choroby (tzw. diagnostic odyssey), co obciąża pacjentów, rodziny i system opieki zdrowotnej. Wczesne i trafne rozpoznanie umożliwia lepsze planowanie opieki medycznej, wdrożenie odpowiedniej terapii, unikanie niepotrzebnych badań i konsultacji oraz – w niektórych przypadkach – udział w badaniach klinicznych lub terapii celowanej. ○ Zwiększenie jakości opieki i równości dostępu. Refundacja średnich paneli NGS wyrównuje dostęp do nowoczesnej diagnostyki genetycznej niezależnie od statusu ekonomicznego pacjenta. Obecnie brak publicznej refundacji powoduje, że tylko pacjenci, którzy mogą sobie pozwolić na prywatne badania, uzyskują pełną diagnostykę genetyczną, co jest sprzeczne z zasadą równego dostępu do świadczeń zdrowotnych. ○ Potencjalna efektywność kosztowa. Choć pojedyncze panele NGS mogą mieć wyższy koszt jednostkowy niż klasyczne testy genetyczne, to ich szeroki zakres analizy zmniejsza konieczność wykonywania wielu oddzielnych badań, co może obniżyć całkowite koszty diagnostyczne w dłuższej perspektywie. Trafna diagnoza wcześniej oznacza lepsze dostosowanie opieki medycznej i potencjalnie zmniejszenie hospitalizacji lub niepotrzebnych procedur diagnostycznych".

* *Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał piśmiennictwo*

Tabela 77. Opinie ekspertów – aktualne postępowanie terapeutyczne stosowane w Polsce we wskazaniach w zakresie wnioskowanego świadczenia

Ekspert	Aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce
	Małe panele celowane NGS
dr hab. Edyta Borkowska	○ „sekwencjonowanie techniką klasyczną Sangera (identyfikacja wariantów o charakterze SNVs); ○ technika MLPA (identyfikacja wariantów o charakterze wewnątrzgenowych delecji/duplikacji); ○ inne testy oparte o technikę PCR oraz jej modyfikacje (np. Q-PCR, PCR multipleks) do wariantów znanych, szybkiego potwierdzania, przesiewu rodzinnego lub prostych układów; ○ panelowe, celowane sekwencjonowanie NGS (jednoczesna analiza kilku–kilkudziesięciu genów związanych z fenotypem; często jako „pierwszy wybór" przy dobrze zdefiniowanym fenotypie); ○ badania cytogenetyczne klasyczne i ukierunkowane (kariotyp, FISH, jeśli podejrzenie aberracji chromosomowej/zespołów mikrodelecji lub translokacji); ○ badania wariantów specyficznych dla mechanizmu choroby (analiza ekspansji powtórzeń, badania metylacji / imprintingu np. MLPA metylacyjna w określonych zespołach, badania wariantów mitochondrialnych)".
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Lekarze kierujący na badania NGS (głównie genetycy kliniczni) zatrudnieni w jednostce publicznej mają do dyspozycji dwie opcje:

Ekspert	Aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce
	○ działając w ośrodku genetycznym posiadającym laboratorium w lokalizacji z reguły mają do dyspozycji panele NGS, opracowane we współpracy ze specjalistami z innych dziedzin medycyny, z uwzględnieniem spektrum chorób pacjentów trafiających do danej jednostki. Takie panele są regularnie modyfikowane / aktualizowane dzięki czemu diagnostyka jest i efektywna, i ekonomiczna; ○ ponadto, w przypadku braku dostępności odpowiedniego panelu we własnym laboratorium (większość ośrodków nie ma możliwości udostepnienia diagnostyki wszystkich znanych genów) mogą skorzystać z paneli dostępnych w innych ośrodkach publicznej służby zdrowia lub w laboratoriach komercyjnych".
[redacted]	○ „Małe panele NGS są szeroko stosowane w laboratoriach genetyki medycznej na terenie całego kraju, poszczególne laboratoria oferują własny zestaw takich paneli. Koszt pokrywany jest przez pacjenta (ścieżka komercyjna) lub przez NFZ (w ramach puli przeznaczonej na diagnostykę genetyczną w poradniach genetycznych wynoszącą 2 023 PLN na wizytę – świadczenie odrębnie kontraktowane). Małe panele celowane NGS nie zostały dotychczas ujęte w koszyku świadczeń gwarantowanych. ○ Ponieważ małe panele celowane NGS nie są ujęte w koszyku świadczeń pacjent decydujący się na komercyjną ścieżkę diagnostyki genetycznej często wybiera droższe sekwencjonowanie eksomowe (WES), aby w razie niepowodzenia diagnostyki nie ponosić dodatkowych kosztów badania WES. Przy niedostępności paneli w koszyku świadczeń gwarantowanych istnieje generalna tendencja do zlecenia badania WES, także w tych chorobach, w których panel NGS byłby wystarczający do ustalenia rozpoznania. ○ W niektórych chorobach genetycznie uwarunkowanych znane są miejsca hot spot mutacji (achondroplazja, ceroidolipofucynoza typu 3, choroba Krabbego, LCHAD, zespół Gilberta, hipercholesterolemia rodzinna, niektóre trombofilie) – w tych chorobach nadal klinicznie i ekonomicznie uzasadnione jest rozpoczynanie diagnostyki od analizy mutacji hot spot metodą Sangera (SNV, single nucleotide variant) lub za pomocą testu MLPA (CNV, copy numer variation), a w razie nieuzyskania diagnozy – rozszerzenie diagnostyki i badanie panelowe NGS. ○ Mało efektywne i niezwykle kosztowne jest zastosowanie etapowego badania metodą Sangera dużych genów– wciąż oferowane przez niektóre laboratoria".
[redacted]	○ Sekwencjonowanie metoda Sangera fragmentów pojedynczych genów lub pojedynczych genów w chorobach heterogennych. Np. w grupie chorób RAS-o-patii sekwencjonowanie rozpoczyna się od fragmentu genu PTPN11, następnie, podczas kolejnej procedury, sekwencjonowany jest kolejny fragment tego samego genu (po 2-3 m-cach i przy kosztach badania ok. 700 zł), kolejno (trzeci krok) następny gen, w sumie jest ich około 17.
Średnie panele celowane NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	○ „sekwencjonowanie techniką klasyczną Sangera (identyfikacja wariantów o charakterze SNVs); ○ technika MLPA (identyfikacja wariantów o charakterze wewnątrzgenowych delecji/duplikacji); ○ inne testy oparte o technikę PCR oraz jej modyfikacje (np. Q-PCR, PCR multipleks); ○ panelowe, celowane sekwencjonowanie NGS; ○ WES (Whole Exome Sequencing); ○ RNA-badania uzupełniające (RNA-seq / analiza splicingu / ekspresji) – selektywnie, gdy potrzebna jest ocena skutku funkcjonalnego wariantu".
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Tak jak w przypadku małego panelu celowanego NGS.
[redacted]	○ „Średnie NGS są szeroko stosowane w laboratoriach genetyki medycznej na terenie całego kraju, poszczególne laboratoria oferują własny zestaw takich paneli. Koszt pokrywany jest przez pacjenta (ścieżka komercyjna) lub przez NFZ (w ramach puli przeznaczonej na diagnostykę genetyczną wynoszącą 2023 PLN na wizytę). Średnie panele celowane NGS nie zostały dotychczas ujęte w koszyku świadczeń gwarantowanych. ○ Ponieważ średnie panele celowane NGS nie są ujęte w koszyku świadczeń pacjent decydujący się na komercyjną ścieżkę diagnostyki genetycznej często wybiera droższe sekwencjonowanie eksomowe (WES), aby w razie niepowodzenia diagnostyki nie ponosić dodatkowych kosztów badania WES. Przy niedostępności paneli w koszyku świadczeń gwarantowanych istnieje generalna tendencja do zlecenia badania WES, także w tych chorobach, w których panel NGS byłby wystarczający do ustalenia rozpoznania. ○ W diagnostyce zaburzeń neurorozwojowych, które stanowią ogromny odsetek genetycznie uwarunkowanych chorób rzadkich u dzieci, etapowa diagnostyka, rozłożona w czasie, wciąż obejmuje sekwencyjnie zlecane testy MLPA ukierunkowane na kilka-kilkanaście wybranych schorzeń (np. zespół Retta, autyzm, niepełnosprawnośc intelektualną sprzężoną z płcią), które można z powodzeniem zastąpić panelem NGS o dobrej rozdzielczości umożliwiającym ocenę CNV, który zlecany byłby np. po badaniu aCGH czy FraX, w zależności od wskazań klinicznych".

Ekspert	Aktualne postępowanie terapeutyczne w Polsce
[redacted]	○ Tak jak w przypadku podanym w małych panelach – „ta sama ścieżka, ale dotyczy to jeszcze bardziej heterogennego klinicznie problemu np. niepełnosprawności intelektualnej (setki genów)”.

** Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał piśmiennictwo*

Tabela 78. Opinie ekspertów klinicznych – wskaźniki epidemiologiczne dla chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi dla populacji w Polsce

Ekspert	Chorobowość	Zapadalność	Umieralność	Śmiertelność
Małe i średnie panele celowane NGS				
dr hab. Edyta Borkowska	“w przybliżeniu 5% populacji” „(wartości szacunkowe)” *	„brak jednego, kompletnego źródła”	„nie ma jednolitej, publicznie raportowanej „umieralności ogółem z powodu chorób rzadkich”	Brak odp
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„może sięgać 2-3 milionów” *	Brak odp	Brak odp	Brak odp
[redacted]	„6-8% osób w populacji (…) – od 2 do 3 milionów osób” *	Trudne do określenia, ponieważ brak centralnego rejestru, niepełne kodowanie ICD-10, rozproszone i wycinkowe dane oraz duża heterogenność tych schorzeń uniemożliwiają rzetelną agregację i analizę informacji epidemiologicznych.	Trudne do określenia	Trudne do określenia
[redacted]	“(…) Z definicji są to choroby rzadkie: < 5/10 000 osób w populacji (UE), często: 1: 10 000 – 11:100 000, a w chorobach ulultrarzadkichawet < 1: 1 000 000. Łącznie choroby rzadkie dotyczą **ok. 6–8% populacji**, ale każda jednostka osobno ma bardzo niską chorobowość”.	„(…) zapadalność wynosi **kilka–kilkadziesiąt przypadków na milion urodzeń** lub osób rocznie, w chorobach wrodzonych zapadalność często liczona jest na 100 000 żywych urodzeń. (…) Problem systemowy: rzeczywista zapadalność jest niedoszacowana z powodu braku rozpoznania, błędnych diagnoz, braku dostępu do badań genetycznych”.	„(…) **bardzo niska** ze względu na rzadkość chorób. Jednak: **w niektórych grupach (np. noworodki, dzieci) udział chorób genetycznych w zgonach jest istotny.** Choroby rzadkie odpowiadają za: znaczący odsetek zgonów niemowląt, istotne obciążenie oddziałów intensywnej terapii pediatrycznej”.	„(…) bardzo zróżnicowana: **od kilku procent, do kilkudziesięciu procent** w ciężkich postaciach. Najwyższa w: nieleczonych wrodzonych chorobach metabolicznych, ciężkich pierwotnych niedoborach odporności, ciężkich encefalopatiach genetycznych. Istotnie obniżana przez wczesną diagnozę, wdrożenie leczenia, monitorowanie, prewencję powikłań”.

** Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał piśmiennictwo*

Tabela 79. Opinia ekspertów klinicznych – roczna liczba pacjentów w Polsce, którzy będą kwalifikować się do diagnostyki za pomocą małych i średnich paneli celowanych NGS

Ekspert	Roczna liczba pacjentów w Polsce kwalifikujących się do wnioskowanych świadczeń
Małe i średnie panele celowane NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	„Szacunkowo zakłada się, że 10–15% pacjentów z trudną do ustalenia diagnozą kliniczną rocznie zostaje skierowanych na panele NGS co daje 160 000 – 360 000 pacjentów/rok kwalifikowanych do paneli NGS (małych/średnich).”

Ekspert	Roczna liczba pacjentów w Polsce kwalifikujących się do wnioskowanych świadczeń
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„(..) mogę przekazać informację o liczbie badań metodą NGS w Pracowni Genetyki Molekularnej (Rare.Genome): rocznie jest to ogólnie około 1 000 badań, w tym około 700 średnich paneli oraz 300 analiz WES.”
[redacted]	„Z szacunkowych danych publikowanych na stronie Biotechnologia.pl wynika, że w 2024 roku wykonano w Polsce około 20 tys. badań NGS. Nie posiadam wiedzy o liczbie laboratoriów genetycznych w Polsce (zarówno niekomercyjnych jak i komercyjnych), które wykonują NGS. Nie posiadam także wiedzy, ile badań NGS rocznie wykonują laboratoria, które jestem w stanie wskazać z nazwy – wiedza ta może nie być publicznie dostępna. Wiedzę taką może posiadać Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych oraz konsultanci krajowi/wojewódzcy w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej. W dużym ośrodku genetycznym działającym w ramach państwowej ochrony zdrowia, który reprezentuję, pracownia genetyki molekularnej rocznie wykonuje około 1 000 badań NGS (700 – średnie panele, 300 – sekwencjonowanie eksomowe).”.
[redacted]	“Wg mojej oceny 4 000-5 000 panele małe”. „Wg mojej oceny 5 000-6 000 panele średnie”.

Tabela 80. Opinie ekspertów klinicznych – porównanie aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych w chorobach rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi

Ekspert	Postepowanie terapeutyczne uważane za najtańsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postępowanie terapeutyczne uważane za najskuteczniejsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postepowanie terapeutyczne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej zostanie zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane świadczenie, jeżeli zostanie ono objęte refundacją w analizowanym wskazaniu
Małe panele celowane NGS			
dr hab. Edyta Borkowska	○ sekwencjonowanie metodą Sangera (wykrywanie wariantów typu SNV); ○ MLPA (identyfikacja wewnątrzgenowych delecji i duplikacji); ○ testy oparte na PCR i jej modyfikacje (np. Q-PCR, PCR multipleks). Strategia ta jest kosztowo efektywna jedynie w wybranych chorobach genetycznych (np. achondroplazja, hipochondroplazja, fenyloketonuria), w których występują częste warianty założycielskie lub mutacje typu „hot spot”, a także w diagnostyce rodzinnej, gdy patogenny wariant został wcześniej zidentyfikowany.	○ panele celowane NGS. Strategia ta jest już szeroko stosowana w Polsce ze względu na wysoką skuteczność diagnostyczną. W przypadku dużych genów (>10 eksonów) lub analizy wielu genów jednocześnie jest bardziej opłacalna niż sekwencjonowanie metodą Sangera. Wczesne jej zastosowanie może skrócić „odyseję diagnostyczną” i ograniczyć liczbę kolejnych badań.	○ „sekwencjonowanie techniką klasyczną Sangera (stopień zastąpienia: 70%); ○ technika MLPA (stopień zastąpienia: 30%); ○ ukierunkowane testy PCR/real-time PCR na pojedyncze warianty / małe hot spoty (gdy obraz nie jest jednoznaczny)” (stopień zastąpienia: 60%). Refundacja paneli NGS zastąpi sekwencjonowanie Sangera i małe panele klasyczne (60–70%) oraz część testów PCR na pojedyncze warianty (50–60%), dzięki możliwości jednoczesnej analizy wielu genów i większej skuteczności diagnostycznej. Częściowo ograniczy też MLPA/qPCR do wykrywania CNV (20–30%) i klasyczny kariotyp (10–30%), które pozostaną metodami potwierdzającymi lub stosowanymi w wybranych wskazaniach. Natomiast aCGH/CMA, badania ekspansji powtórzeń i metylacji (np. FMR1) oraz testy funkcjonalne będą w niewielkim stopniu zastępowane, gdyż NGS ma wobec nich rolę głównie uzupełniającą.

Ekspert	Postepowanie terapeutyczne uważane za najtańsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postępowanie terapeutyczne uważane za najskuteczniejsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postepowanie terapeutyczne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej zostanie zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane świadczenie, jeżeli zostanie ono objęte refundacją w analizowanym wskazaniu
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Finansowanie badań genetycznych przez NFZ w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w poradni genetycznej jako tzw. świadczenie odrębnie kontraktowane (SOK); aktualna wartość punktowa wynosi 1 065, 1pkt = 1,9 PLN, co daje kwotę 2 023 PLN na badanie/a możliwe do zlecenia pacjentowi w ramach jednej wizyty w poradni genetycznej. Ustalona kwota pozwala na zlecenie pacjentowi analizy pojedynczego genu NGS czy ew. małego panelu NGS; nie jest wystarczająca do zlecenia średniego panelu ani tym bardziej badania WES. Niedostateczne finansowanie badań metodą NGS prowadzi do zadłużania się szpitali albo do podejmowania prób obejścia tej sytuacji”.	Brak ustawy regulującej testy genetyczne utrudnia egzekwowanie standardów, takich jak obowiązkowa porada genetyczna przed i po badaniu oraz właściwa interpretacja wyniku przez kompetentnego lekarza. W efekcie pojawiają się trudności w interpretacji licznych wariantów genetycznych, przeciążenie poradni genetycznych i wydłużenie procesu diagnostycznego. W chorobach rzadkich kluczowe jest jak najwcześniejsze skierowanie pacjenta do specjalisty. Opóźnienia zwiększają koszty, wydłużają tzw. odyseję diagnostyczną i obciążają system ochrony zdrowia. Najskuteczniejsze postępowanie obejmuje szybkie kierowanie do ośrodków eksperckich, udział lekarza genetyka klinicznego w interpretacji wyników, stosowanie systemów wspomagania decyzji diagnostycznych oraz uporządkowanie zasad wykonywania i interpretacji testów genetycznych. Takie działania skracają proces diagnostyczny, obniżają koszty i umożliwiają wcześniejsze wdrożenie odpowiedniego leczenia, poprawiając jakość życia pacjentów.	○ „Sekwencjonowanie pojedynczego genu metodą wg Sangera ukierunkowane na „hot spots” (wyjątkowe sytuacje)” (stopień zastąpienia: 90%); ○ „Sekwencjonowanie kaskadowe pojedynczego dużego genu” (stopień zastąpienia: 100 %); ○ „MLPA ukierunkowane na wykrycie CNV w jednym lub kilku genach w przypadku podejrzenia konkretnej choroby” (stopień zastąpienia: 80%); ○ „Sekwencjonowanie pojedynczego genu metodą NGS w sytuacji heterogenności genetycznej” (prawdopodobny stopień zastąpienia: 100%)
[redacted]	„Finansowanie badań genetycznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przez NFZ odbywa się w ramach tzw. świadczeń odrębnie kontraktowanych – wartość punktowa 1 065, 1 pkt – 1,9 PLN, co daje 2 023 PLN na badania możliwe do zlecenia pacjentowi w ramach jednej wizyty w poradni genetycznej. Kwota ta jest w stanie pokryć co najwyżej koszt wykonania analizy pojedynczego genu metodą NGS lub małego panelu, nie pokrywa kosztu średniego panelu i badania WES. Przy dużej liczbie zlecanych badań generuje to długi dla placówek publicznej ochrony zdrowia, które takie badania wykonują, pomimo że nie ma ich w koszyku. Niemniej takie postępowania jest najbardziej efektywne kosztowo i pozwala skrócić odyseję diagnostyczną pacjentów z chorobami rzadkimi”.	„Wiele laboratoriów posiada w swej ofercie sekwencjonowanie dużych, pojedynczych genów metodą NGS (co jest korzystniejsze pod względem jakości, ceny, obciążenia pracą i czasu do uzyskania wyniku w porównaniu np. ze starszą metodą Sangera), panelowe badania NGS (w tym panele odpowiadające definicji paneli „małych” i „średnich”), a także badanie WES. W/w badania dostępne są w ramach ścieżki komercyjnej, z której w warunkach braku finansowania badań NGS korzysta wielu pacjentów. Placówki publicznej ochrony zdrowia mogą zawierać umowy na wykonywanie konkretnych badań w laboratoriach komercyjnych, zwykle po przeprowadzeniu procedury przetargowej”.	○ „Etapowe sekwencjonowanie dużych genów metodą Sangera” (stopień zastąpienia: 100%); ○ „MLPA ukierunkowane na CNV w jednym/kilku genach” (będzie zastąpione w 100% pod warunkiem odpowiedniej czułości panelowego NGS); ○ „Analiza metodą Sangera ukierunkowana na hot spot w genie sprawczym” (stopień zastąpienia: 80-100%, „gdy analiza już na wstępnym etapie ma objąć cały gen, a nie tylko mutacje hot spot”); ○ Sekwencjonowanie pojedynczego genu metodą NGS (stopień zastąpienia: 100%, „gdy znanych jest kilka genów odpowiedzialnych za daną jednostkę chorobową, np. z. Marfana, stwardnienie guzowate, z. Fahra”);
[redacted]	*“Sekwencjonowanie fragmentów genów (sekwencjonowanie jednego fragmentu ok 600-800 zł)”.	*“Sekwencjonowanie fragmentów genów”.	“WES trio lub nawet WGS trio (w ok. 50%)”.

Ekspert	Postepowanie terapeutyczne uważane za najtańsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postępowanie terapeutyczne uważane za najskuteczniejsze w Polsce w analizowanym wskazaniu	Postepowanie terapeutyczne, które w rzeczywistej praktyce klinicznej najprawdopodobniej zostanie zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowane świadczenie, jeżeli zostanie ono objęte refundacją w analizowanym wskazaniu
Średnie panele celowane NGS			
dr hab. Edyta Borkowska	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	„Sekwencjonowanie wielu genów w przypadku heterogenności genetycznej lub klinicznej" (stopień zastąpienia: 100%).
[redacted]	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	„Sekwencjonowanie pojedynczego genu metodą NGS" (stopień zastąpienia: 100%, „gdy na wstępnym etapie prawidłowo wytypowano gen sprawczy, ale pomimo to nie ustalono rozpoznania").
[redacted]	„Sekwencjonowanie fragmentów genów" *.	„Sekwencjonowanie fragmentów genów" *.	„WES trio lub nawet WGS trio (w ok. 80%)".

* *Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 81. Zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi – wytyczne praktyki klinicznej

Ekspert	Wytyczne praktyki klinicznej
Zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi	
dr hab. Edyta Borkowska	Podano 3 referencje (ACMG 2013 EuroGentest i ESHG 2016 oraz EuroGentest i Solve-RD 2022 (Souche 2022)) *
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Niezbędne są krajowe wytyczne ułatwiające lekarzom, zarówno genetykom klinicznych jak i specjalistom w innych dziedzinach medycyny w ośrodkach eksperckich, poruszanie się w obszarze wskazań do diagnostyki genetycznej oraz dostosowania / wyboru odpowiednich metod i ich zakresu w odniesieniu do fenotypu klinicznego pacjenta. W ramach Planu dla Chorób Rzadkich zespół ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka (PTGC) przygotował „Rekomendacje w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich". Dokument jest w końcowej fazie redakcyjnej do publikacji". Ponadto podano 2 referencje (Mendez-Vidal 2025; De Stefano 2026) *
[redacted]	„Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Klinicznej w ramach Planu dla Chorób Rzadkich przygotował „Rekomendacje w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich" – aktualnie trwają ostatnie prace nad ukończeniem dokumentu przed jego publikacją (nie jest rozpoznane dotychczas źródło finansowania tej publikacji). Rekomendacje wskażą, jaki zakres NGS będzie najbardziej odpowiedni w poszczególnych jednostkach chorobowych / grupach schorzeń".
[redacted]	"Wiele towarzystw lekarskich, polskich i międzynarodowych określiło rekomendacje (wytyczne) dot stosowania paneli NGS w konkretnych chorobach rzadkich heterogennych genetycznie oraz objawach chorobowych wynikających z mutacji w wielu genach". Podano referencje. *

* *Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 82. Opinia ekspertów – zastosowanie małych i średnich paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi – finansowanie w innych krajach

Ekspert	Kraje, w których wg opinii eksperta świadczenie jest wykonywane i finansowane ze środków publicznych
Małe i średnie panele celowane NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	Ekspert wymienia 10 krajów (w tym uwzględniając panele wirtualne z WES lub WGS i polityki dotyczące chorób rzadkich): o Wielka Brytania – National Health Service (NHS); National Genomic Test Directory + PanelApp (mniejsze panele lub WGS z interpretacją panelową); o Dania – Danish National Genome Center; publiczny system oferuje WGS w chorobach rzadkich, zwykle analiza panelowa według fenotypu; o Niemcy – Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE); o Szwecja – Narodowy program chorób rzadkich (w trakcie wdrażania); o Finlandia – National programme for rare diseases 2024–2028. o Holandia – Dutch Society for Clinical Genetic Laboratory Diagnostics (VKGL); wytyczne do stosowania NGS w diagnostyce genomowej; o Belgia – Belgian Plan for Rare Diseases (od 2013). o Francja – Genomic Medicine France 2025. o Australia – refundowane panele genowe w ramach Medicare (MBS), np. dla chorób nerwowo-mięśniowych; o Kanada – analiza panelowa zależna od fenotypu.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Ekspert wymienia 7 krajów*: o Niemcy: „obecnie w Niemczech ze środków publicznych refundowany jest koszt analizy paneli NGS, jeśli pacjent spełnia kryteria kliniczne i diagnostyczne (prywatne ubezpieczenie może pokryć wyższe koszty procedur). Od 1 stycznia 2024 r. realizowany jest 5-letni projekt pilotażowy ukierunkowany na sformalizowanie podejścia do medycyny genomowej. W tym czasie sekwencjonowanie całego genomu (WGS) będzie refundowane pacjentom w wybranych szpitalach referencyjnych w całych Niemczech w ramach programu pilotażowego opisanego w SGB V §64e, który obejmuje w szczególności choroby onkologiczne i choroby rzadkie. Program jest częścią genomDE, niemieckiej krajowej strategii w zakresie medycyny spersonalizowanej i, jeśli zakończy się sukcesem (odpowiednie wskaźniki efektywności), zostanie rozszerzony na cały kraj" *. o Francja: „od około 15 lat refundacją ze środków publicznych objęte są małe i duże panele NGS. Kwalifikacja do diagnostyki jest uzależniona od wskazań klinicznych (głównie w onkologii i chorobach rzadkich). Poziom finansowania zależy od wielkości panelu NGS. Jednocześnie Francja jest jednym z pierwszych krajów, obok UK, Szwecji i Danii, które wdrożyły sekwencjonowanie genomu (WGS) do praktyki klinicznej na poziomie krajowym w celu zapewnienia precyzyjnej diagnostyki i spersonalizowanego leczenia. Od 2016 r. rząd francuski zainwestował 239 mln euro we francuską inicjatywę Plan France Médecine Génomique 2025 – PFMG2025) ukierunkowany na pacjentów cierpiących na choroby rzadkie (RD), predyspozycje genetyczne do nowotworów (CGP) oraz na nowotwory. Po 7 latach od wprowadzenia programu PFMG2025 udało się zintegrować GS z francuskim systemem opieki zdrowotnej. Priorytety PFMG2025 na przyszłość obejmują zapewnienie stabilności ekonomicznej, wzmocnienie powiązań z badaniami naukowymi, wzmocnienie pozycji pacjentów i lekarzy oraz wspieranie współpracy z partnerami europejskimi" *. o Wielka Brytania (UK): „Przełomowy projekt rządowy został ogłoszony w grudniu 2012 r jako naukowe zadanie badawcze (WGS), do realizacji którego powołano nową spółkę nadzorującą projekt (Genomics England 100,000 Genomes Project [100KGP]). Badania były ukierunkowane na choroby rzadkie, nowotwory i choroby zakaźne. Jego realizację umożliwiło wsparcie Narodowego Instytutu Badań nad Zdrowiem i Opieką (NIHR), NHS England, Public Health England oraz Health Education England. W grudniu 20218 r. ogłoszono pełne zsekwencjonowanie 100 000 genomów a w lipcu 2019 r. opublikowano pełne dane medyczne i genomowe, które udostępniono naukowcom w celu poprawy dostępu do diagnostyki, leczenia i opieki nad pacjentami. Projekt był współfinansowany z inwestycji publicznych i prywatnych (koszt 300 mln GBP). Obecnie krajowy system opieki zdrowotnej (NHS) korzysta z opracowanego krajowego katalogu testów genomowych, który obejmuje kosztowne, specjalistyczne testy NGS w kierunku chorób rzadkich i nowotworów" *. o Dania: „Dania ma jeden z najwyższych wskaźników publicznego refundowania NGS w Europie. Publiczne systemy zdrowotne w szerokim zakresie pokrywają koszty diagnostyki NGS, szczególnie w onkologii i chorobach rzadkich; w przypadku tych ostatnich powołano 2 Centra dla Chorób Rzadkich, w szpitalu uniwersyteckim w Kopenhadze i w Aarhus, które zapewniają profesjonalną diagnostykę i opiekę". o Czechy: „na obecnym etapie refundacja testów NGS jest ograniczona, dotyczy określonych wskazań klinicznych (onkologia / choroby rzadkie); część badań wykonywana jest w ramach projektów badawczych. W porównaniu z krajami Europy Zachodniej publiczne pokrycie kosztów jest na niższym poziomie".

Ekspert	Kraje, w których wg opinii eksperta świadczenie jest wykonywane i finansowane ze środków publicznych
	○ Estonia: „dostępna refundacja publiczna obejmuje NGS w zakresie diagnostyki chorób nowotworowych i wybranych innych wskazań klinicznych, m.in. chorób rzadkich w pediatrii. Estonia jest jednym z krajów UE z relatywnie wysokim udziałem publicznych płatności za diagnostykę molekularną, w tym NGS". ○ Litwa: „system publiczny częściowo finansuje testy NGS, ale zakres i dostępność są ograniczone. Często pacjenci muszą pokrywać część kosztów lub testy są refundowane w wybranych wskazanych klinicznych".
[redacted]	Ekspert wymienia ponad 4 kraje*: ○ „Francja: Plan France Médecine Génomique 2025 — finansowany ze środków publicznych przez francuski rząd; ○ Wielka Brytania: w Wielkiej Brytanii publiczny system zdrowia NHS finansuje sekwencjonowanie genomowe, w tym dla pacjentów z podejrzeniem chorób genetycznych lub rzadkich, po spełnieniu określonych kryteriów klinicznych i skierowaniu przez specjalistę genetyka. Wcześniejszy projekt 100000 Genomes (rząd/NHS) koncentrował się m.in. na rzadkich chorobach i położył fundament pod kliniczne programy medycyny genomowej. ○ Niemcy: NGS (panele genowe) jest refundowane przez niemieckie gesetzliche Krankenversicherung jako część diagnostyki genetycznej dla określonych wskazań klinicznych (np. podejrzenie chorób monogenowych). Refundacja odbywa się przez statutory health insurance (SHI) – publiczne ubezpieczenie pokrywa diagnostykę, jeśli spełnione są kryteria medyczne i diagnostyczne. ○ Holandia i kraje skandynawskie: Publiczne systemy zdrowia pokrywają koszty diagnostyki genetycznej, w tym sekwencjonowania w kontekście rzadkich chorób, jako część standardowych świadczeń medycznych".
[redacted]	"We wszystkich krajach Unii Europejskiej, USA, Kanada, niektóre kraje Azji (Japonia, Chiny). Kraje o wysokim i średnim dochodzie".

** Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 83. Opinie ekspertów klinicznych – wskazanie zalet i wad małych i średnich paneli NGS, w porównaniu ze standardowymi technologiami wykorzystywanymi w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi.

Ekspert	Zalety wnioskowanego świadczenia	Wady wnioskowanego świadczenia
Małe panele celowane NGS		
dr hab. Edyta Borkowska	○ „większe szanse na postawienie szybkiej i trafnej diagnozy; ○ większe szanse na szybkie wdrożenie leczenia, uniknięcie powikłań, brak konieczności wykonywania dodatkowej diagnostyki; ○ zaplanowanie poradnictwa genetycznego w rodzinie pacjenta; ○ analiza bioinformatyczną w zakresie ograniczonym do genów korelujących z fenotypem pacjenta (zminimalizowanie trudności interpretacyjnych); ○ lepsza relacja koszt–efekt przy dobrze zdefiniowanym fenotypie (mniej danych, krótszy czas realizacji badania, mniej VUS); ○ lepsza standaryzacja: jedna procedura i jedna ścieżka walidacji zamiast wielu badań klasycznych; ○ dobra skalowalność i możliwość łatwej aktualizacji paneli (dodawanie genów bez zmiany platformy)."	○ „stosunkowo wysoki koszt diagnostyki w przypadku niewielkiej liczby pacjentów diagnozowanych danym panelem; ○ konieczność „zbierania" pacjentów diagnozowanych danym panelem; ○ ograniczenia typów wariantów – panele NGS (short-read) słabo wykrywają m.in. ekspansje powtórzeń, zmiany metylacji/imprintingu/UPD, zrównoważone rearanżacje, część SV i CNV, dlatego nadal potrzebne są metody uzupełniające (TP-PCR, Southern, metylacja, kariotyp/FISH, aCGH/CMA, MLPA/qPCR); ○ panele się „starzeją", wymagają aktualizacji i reanalizy wyników, co jest organizacyjnie trudne w systemie refundacji."
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	○ „Wysokie pokrycie genów (>99%, >200-500x); ○ generują łatwe do zarządzania ilości wysokiej jakości danych; ○ mniej wariantów o nieznanym znaczeniu (VUS);	○ „Nie pozwalają na wykrycie patogennych wariantów w genach poza panelem; ○ interpretacja może być trudniejsza w przypadku nietypowego fenotypu pacjenta; ○ wymagają systematycznej aktualizacji panelu, zgodnie z nową wiedzą" *.

Ekspert	Zalety wnioskowanego świadczenia	Wady wnioskowanego świadczenia
	○ łatwiejsza interpretacja i użyteczność kliniczna danych; ○ krótszy czas uzyskania wyniku; ○ niższy koszt niż WES; ○ stanowią tzw. złoty standard pierwszego etapu diagnostyki wielu chorób rzadkich" *.	
[redacted]	○ „Efektywne jakościowo, czasowo i kosztowo w przypadku diagnostyki schorzeń o małej heterogenności genetycznej, w których na podstawie obrazu klinicznego łatwo jest postawić wstępne rozpoznanie".	○ „W przypadku, gdy wstępne rozpoznanie kliniczne jest nietrafione, konieczne jest poszerzenie diagnostyki o szerszy panel NGS lub WES – co ostatecznie podraża koszty diagnostyki. ○ Rutynowe badanie NGS nie zawsze pozwala na wykrycie zmian typu CNV (copy numer variation), czyli delecji/duplikacji. W przypadku gdy analizie poddawany jest jeden/kilka genów potencjalnie sprawczych, niezwykle ważne jest, aby analiza jednoczasowo uwzględniała zarówno SNV (single nucleotide variants), jak i CNV".
[redacted]	○ „Wysoka przepustowość i kompleksowość. Umożliwiają analizę od kilku do kilkuset fragmentów genu / genów w jednej reakcji, co znacząco zwiększa szanse identyfikacji przyczyny choroby; a także umożliwiają analizowanie zmian w określonym obszarze genomu u wielu pacjentów naraz, co pozwala na obniżenie kosztów badania i kosztów analizy. ○ Wysoka czułość i dokładność. Wykrywają zarówno warianty pojedynczych nukleotydów (tzw. mutacje punktowe), jak również małe delecje / insercje, oraz umożliwiają analizę predykcyjną pod kątem zmian liczby kopii (CNV), przy czym te ostatnie wymagają potwierdzenia metodą cytogenetyki molekularnej. ○ Szybsza diagnostyka chorób o heterogennym podłożu genetycznym. Szczególnie przydatne jest stosowanie paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich wykazujących heterogenność genetyczną, uwarunkowanych obecnością wariantów patogennych, często indywidualnych (prywatnych, wcześniej nie opisanych), nie wskazujących na obecność hot-spot w danym genie, zastosowanie paneli NGS skraca ścieżkę diagnostyczną ("diagnostic odyssey") pacjentów z genetycznymi chorobami rzadkimi, które mogą być zakwalifikowane do określonych grup chorób (np. genetyczne choroby tkanki łącznej, kanałopatie itp.) i ich podstawy genetyczne mogą być badane razem w jednym oznaczeniu zamiast wykonywania wielu różnych testów o małym zakresie po kolei. ○ Oszczędność czasu i kosztów przy szerokich analizach. W porównaniu z klasycznymi metodami (np. sekwencjonowanie Sangera), panele NGS są bardziej efektywne kosztowo i mniej czasochłonne od strony laboratoryjnej w przypadku jednoczesnego badania wielu genów lub genów składających się z >10 eksonów. Umożliwiają także analizę wielu pacjentów naraz, co dodatkowo skraca czas niezbędny na wykonanie badania. ○ Zastosowanie w medycynie spersonalizowanej. Ustalenie rozpoznania przyczynowego i wskazanie zmiany genetycznej leżącej u podłoża molekularnego choroby rzadkiej u danego pacjenta, umożliwia wskazanie optymalnej opieki medycznej, a w niektórych przypadkach zastosowanie odpowiedniej terapii celowanej, dobranej do rodzaju zmiany genetycznej. W genetycznych chorobach	○ „Wyższa złożoność danych niż w przypadku molekularnych analiz celowanych, potrzeba zaawansowanej analizy bioinformatycznej i interpretacja uzyskanego wyniku. ○ Wykrywanie wariantów o niepewnym znaczeniu klinicznym (ang. *variants of unknown significance*, VUS). ○ Ograniczenia techniczne. zastosowanie NGS jest nieskuteczne dla badania niektórych regionów genomu: powtórzeń tandemowych (np. mutacje dynamiczne, regiony minisatelitarne), sekwencji o wysokiej homologii sekwencji nukleotydowej (np. geny z pseudogenami), dużych rearanżacji strukturalnych (czasem potrzebne uzupełnienie metodami cytogenetyki molekularnej jak MLPA lub aCGH). NGS z wykorzystaniem krótkich odczytów nie umożliwia identyfikacji zmian epigenetycznych, np. zmian poziomu metylacji DNA, w tym zaburzeń rodzicielskiego piętna genomowego (konieczne zastosowanie innych technik). Zależnie od zaplanowanego zakresu sekwencjonowania metodą NGS konieczny jest zakup aparatu o odpowiedniej przepustowości (im większy zakres badania i liczba pacjentów, tym bardziej konieczny jest zakup aparatu o większej przepustowości). ○ Problemy z walidacją wyników. W przypadku istotnych wariantów klinicznych często wymagane jest potwierdzenie metodą sekwencjonowania Sangera lub inną niezależną metodą, chociaż wraz ze zwiększającą się powszechnością stosowania techniki NGS, potwierdzenie najczęściej odbywa się w momencie analizy segregacji wariantu w rodzinie (dziedziczenie od rodziców). Jest ono obligatoryjne wtedy, gdy zmiana dotyczy regionów zawierających sekwencje powtórzone lub mające sekwencje o wysokiej homologii w genomie. ○ Aspekty prawne i etyczne. Testy NGS generują dane wrażliwe (w szczególności dotyczy to badania całego genomu/eksomu, w mniejszym stopniu paneli celowanych NGS), co wiąże się z koniecznością szczególnej świadomej zgody pacjenta i zabezpieczenia danych. Oznacza to, że uzyskany wynik jest indywidualny dla danego pacjenta i dostarcza na jego temat licznych informacji, które mogą być niewłaściwie wykorzystane, jeśli nie są chronione. Zastosowanie sekwencjonowania panelowego (celowanego) jest badaniem ograniczonym do wyselekcjonowanych regionów

Ekspert	Zalety wnioskowanego świadczenia	Wady wnioskowanego świadczenia
	rzadkich ustalenie rozpoznania przyczynowego umożliwia precyzyjne poradnictwo genetyczne, także w zakresie planów prokreacyjnych oraz badanie innych członków rodziny prostymi metodami zaraz na początku ich drogi diagnostycznej".	genomowych. Jeśli w badanym regionie nie zostanie zidentyfikowany wariant potencjalnie związany z chorobą, nie oznacza to automatycznie wykluczenia genetycznej przyczyny choroby, zwłaszcza w przypadku chorób o nakładających się objawach klinicznych. W przypadku silnego podejrzenia podłoża genetycznego określonego fenotypu, należy poszerzyć zakres badań molekularnych i wykonać sekwencjonowanie eksomu / genomu".
Średnie panele celowane NGS		
dr hab. Edyta Borkowska	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	○ „Szerszy zakres wykrywalności niż przy użyciu małego panelu; ○ niższy koszt i krótszy czas analizy niż w przypadku WES; ○ lepsza kontrola jakości niż WES (pokrycie 100-300x); ○ łatwiejsza interpretacja niż WES; ○ możliwość wykrywania CNV (zależnie od rodzaju platformy)" *.	○ „Więcej wariantów VUS niż w małym panelu; ○ brak możliwości wykrycia zmian w genach poza panelem; ○ bardziej wymagająca Interpretacja korelacji genotyp-fenotyp; ○ wymagają systematycznej aktualizacji panelu, zgodnie z nowymi doniesieniami (badania kliniczne i naukowe)" *.
[redacted]	○ „Dobrze sprawdzają się w przypadku schorzeń o większej heterogenności genetycznej, ale o wyższym diagnostic yield (choroby narządowo specyficzne, gdzie funkcja poszczególnych genów/białek jest dobrze określona, np. arytmie, kardiomiopatie, choroby narządu wzroku, niedosłuch)".	○ „W przypadku niewykrycia wariantu sprawczego w badaniu panelowym diagnostykę należy rozszerzyć, np. o WES. Koszt średniego panelu jest niemały, zatem konieczność wykonania WES w kolejnym etapie diagnostyki znacząco wpływa na całościowy koszt diagnostyki. ○ Panelowe NGS słabo sprawdzi się w przypadku grup chorób o niskim diagnostic yield (choroby neurorozwojowe, wady ośrodkowego układu nerwowego, padaczka, choroby mitochondrialne), w których dużo bardziej efektywne diagnostycznie i kosztowo jest zastosowanie WES już na wczesnych etapach diagnostyki".
[redacted]	○ Tak jak w przypadku małych paneli NGS. ○ „Wysoka czułość i dokładność". Opis tak jak w przypadku małych paneli NGS, ponadto „pozwalają na wykrycie mozaikowatości, przy czym wymagana jest większa głębokość sekwencjonowania".	○ Tak jak w przypadku małych paneli NGS.

* *Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 84. Opinie ekspertów klinicznych – szczególne grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania wnioskowanych świadczeń w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi.

Ekspert	Szczególne grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania wnioskowanych świadczeń w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi
Małe panele NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	○ „pacjenci z dysplazjami kostnymi; ○ pacjenci z chorobami metabolicznymi; ○ pacjenci z objawami o charakterze zaburzeń neuromięśniowych; ○ pacjenci z RASopatiami;

Ekspert	Szczególne grupy pacjentów, które mogą odnieść największą korzyść z zastosowania wnioskowanych świadczeń w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi
	○ dziedziczne choroby serca (kardiomiopatie, kanałopatie, aortopatie – dobrze opisane zestawy genów, wysoka użyteczność kliniczna); ○ wrodzone wady słuchu i choroby narządu wzroku (np. niedosłuch przedjęzykowy, dystrofie siatkówki – klasyczne panele kliniczne); ○ choroby nerwowo-mięśniowe (np. dystrofie określonego typu, wybrane miopatie) ○ dziedziczne choroby nerek (np. steroidooporny zespół nerczycowy, niektóre tubulopatie)."
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Umożliwiają analizę zarówno dużego pojedynczego genu, jak i kilku do kilkunastu genów związanych z dobrze zdefiniowanym fenotypem lub charakteryzujące się podobnym fenotypem, ale jednocześnie także (małą lub umiarkowaną) heterogennością genetyczną. W tych panelach geny mają wysokie pokrycie i generują łatwe do zarządzania ilości danych wysokiej jakości (mniej wariantów o nieznanym znaczeniu (VUS) i łatwiejsza interpretacja). Duże efektywność diagnostyczna i ekonomiczna" *.
[redacted]	„Efektywne jakościowo, czasowo i kosztowo w przypadku diagnostyki schorzeń o małej heterogenności genetycznej, w których na podstawie obrazu klinicznego łatwo jest postawić wstępne rozpoznanie".
[redacted]	"Dzieci, szczególnie noworodki i niemowlęta, osoby z wielochorobowością, osoby z niepełnosprawnością ruchową, intelektualna lub sprzężoną."
Średnie panele NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	○ „pacjenci z cechami dysmorfii oraz zaburzeniami neurozwojowymi; ○ pacjenci z chorobami metabolicznymi; ○ pacjenci z objawami neurologicznymi; ○ pacjenci z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego; ○ padaczki rozwojowe i encefalopatie padaczkowe; ○ pierwotne niedobory odporności (PID) i ciężkie autoimmunizacje o wczesnym początku; ○ choroby nerwowo-mięśniowe o niejednoznacznym / szerokim fenotypie; ○ dziedziczne choroby nerek o niejednoznacznym obrazie klinicznym."
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Dedykowane są do diagnostyki chorób/grup chorób charakteryzujących się złożonym/ zmiennym fenotypem i obrazem klinicznym oraz znaczną heterogennością genetyczną, takich jak m.in.: dysplazje układu kostnego, choroby tkanki łącznej, zaburzenia nerwowomięśniowe, retinopatie, choroby metaboliczne, kardiomiopatie i kanałopatie. Umożliwiają szerszy zakres wykrywalności niż małe panele, a jednocześnie niższy koszt, krótszy czas analizy oraz lepszą kontrolę jakości niż w przypadku analizy WES (optymalizacja kosztów)" *.
[redacted]	„Dobrze sprawdzają się w przypadku schorzeń heterogennych genetycznie, ale o wyższym diagnostic yield (choroby narządowo specyficzne, gdzie funkcja poszczególnych genów/białek jest dobrze określona, np. arytmie, kardiomiopatie, choroby narządu wzroku, niedosłuch)".
[redacted]	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.

* *Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 85. Opinie ekspertów klinicznych – skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi, istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)

Ekspert	Skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi wraz z uzasadnieniem	Istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS) wraz z ich uzasadnieniem
dr hab. Edyta Borkowska	☒ przedwczesny zgon	☒ ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia

Ekspert	Skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi wraz z uzasadnieniem	Istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS) wraz z ich uzasadnieniem
	☒ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☒ niezdolność do pracy ☒ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☒ obniżenie jakości życia Uzasadnienie: ○ „przedwczesny zgon w wyniku braku odpowiednio wczesnej interwencji (np. choroby metaboliczne); ○ niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz podjęcia pracy wskutek niepełnosprawności (o charakterze fizycznym lub intelektualnym); ○ choroby genetyczne mają charakter zaburzeń, w przypadku których objawy mają charakter przewlekły, często postępujący związany z obniżoną jakością życia.”	☒ zapobiegające przedwczesnemu zgonowi ☒ poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: ○ Szybka i trafna diagnoza chorób genetycznych skraca odyseję diagnostyczną, pozwala zapobiegać zagrożeniom życia (np. choroby metaboliczne u noworodków), wdrażać terapie celowane (enzymatyczne, genowe, dietetyczne) oraz unikać niepotrzebnych procedur medycznych. ○ Choroba genetyczna wpływa też na rodzinę pacjenta – ogranicza możliwości zawodowe opiekunów, wymaga wsparcia psychologicznego i wpływa na decyzje prokreacyjne krewnych. ○ Małe i średnie panele NGS są szczególnie korzystne dla dzieci z wczesnym początkiem choroby i heterogennym fenotypem (np. opóźnienie rozwoju, wady wrodzone, encefalopatie padaczkowe, niedobory odporności, choroby serca, nerek, nerwowo-mięśniowe, wzroku i słuchu), ponieważ przyspieszają diagnostykę, zwiększają jej skuteczność oraz umożliwiają szybsze wdrożenie leczenia i poradnictwa rodzinnego.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	☒ przedwczesny zgon ☒ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☒ niezdolność do pracy ☒ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☒ obniżenie jakości życia Uzasadnienie: *choroby rzadkie odpowiadają za 30–50% wczesnych zgonów noworodków i niemowląt. W tej grupie dominują wrodzone wady metabolizmu (np. choroby lizosomalne, defekty cyklu mocznikowego, zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych) oraz pierwotne niedobory odporności. W wieku dziecięcym i młodzieńczym istotne znaczenie mają także kardiomiopatie, zaburzenia rytmu serca (z ryzykiem nagłych zgonów), a także choroby neurodegeneracyjne i nerwowo-mięśniowe. Do chorób rzadkich wymagających szczególnej uwagi należą schorzenia postępujące, m.in. neurodegeneracyjne, nerwowo-mięśniowe, zespoły padaczkowe oraz choroby metaboliczne (np. spichrzeniowe). Problem chorób rzadkich to nie tylko wyzwanie medyczne, ale także kwestia praw człowieka. Wczesna diagnoza zwiększa szanse na leczenie i optymalny rozwój chorego, jednak średni czas jej uzyskania w Europie wynosi 6–8 lat. Diagnostyka jest długotrwała i kosztowna — bezpośrednie koszty są średnio 7,6 razy wyższe niż w grupach kontrolnych. Opóźnienia diagnostyczne oraz obciążenia zdrowotne i finansowe znacząco obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin. Kluczowe znaczenie ma zapewnienie pełnej porady genetycznej wraz z prognozą i zaleceniami prokreacyjnymi dla całej rodziny.	☒ ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia ☒ zapobiegające przedwczesnemu zgonowi ☒ poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: „wczesne ustalenie diagnozy, potwierdzonej badaniem NGS, daje szansę na wdrożenie terapii ratujących życie i poprawiających stan zdrowia m.in. terapie enzymatyczne we wrodzonych wadach metabolizmu takich jak m.in.: (1) mukopolisacharydozy (MPS I, MPS II), choroba Gauchera, choroba Fabry’ego, choroba Pompego – leczenie enzymatyczne; (2) pierwotne niedobory odporności (PNO) jak SCID, czy zespół Wiscotta-Aldricha – przeszczep szpiku/komórek macierzystych; (3) mukowiscydoza. Terapie poprawiające jakość życia, jak m.in leczenie hormonem wzrostu (achondroplazja, hipochondroplazja), celowane terapie padaczek/zespołów padaczkowych”.
[redacted]	☒ przedwczesny zgon ☒ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☒ niezdolność do pracy	☒ ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia ☒ zapobiegające przedwczesnemu zgonowi ☒ poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Ekspert	Skutki następstw chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi wraz z uzasadnieniem	Istotność wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS) wraz z ich uzasadnieniem
	☒ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☒ obniżenie jakości życia Uzasadnienie: „Ad. 1 Brak właściwej diagnozy, a co za tym świadomości choroby, profilaktyki i leczenia naraża pacjenta na ryzyko przedwczesnego zgonu, np. w genetycznie uwarunkowanych arytmiach czy kardiomiopatiach, w rdzeniowym zaniku mięśni typu 1, w niedoborach odporności, w zespołach z ryzykiem nowotworowym, które wymagają odpowiedniego monitorowania i nadzoru – np. zespołach niestabilności chromosomowych) Ad. 2,5 Brak właściwej diagnozy uniemożliwia skuteczne poradnictwo genetyczne. W przypadku rodzinnego obciążenia schorzeniem o ciężkim przebiegu / letalnym ograniczone jest świadome kształtowanie planów prokreacyjnych i zmniejszenie ryzyko powtórzenia choroby/niepełnosprawności u kolejnych członków rodziny. Ad. 3 Brak właściwej diagnozy uniemożliwia podjęcie właściwego leczenia i naraża pacjenta na wystąpienie następstw skutkujących niepełnosprawnością (np. genetycznie uwarunkowane zaburzenia gospodarki lipidowej i ryzyko powikłań miażdżycowych, choroby narządu wzroku prowadzące do ślepoty, w których jest już dostępne leczenie) Ad.4,5 Wynikające z samej istoty chorób genetycznie uwarunkowanych, z których większość nie ma leczenia przyczynowego. Odyseja diagnostyczna i związane z nią niedogodności i koszty, brak ostatecznej diagnozy (brak nazwania choroby), co jest udziałem wielu pacjentów w chorobami rzadkimi, stanowi znaczące obciążenie psychiczne dla chorych i ich opiekunów i dodatkowo pogarsza jakość życia”.	Uzasadnienie: „Ad. 2 Możliwość wdrożenia terapii ratującej życie i poprawiającej stan zdrowia (np. choroby metaboliczne, rdzeniowy zanik mięśni, mukowiscydoza, leukodystrofie, mukopolisacharydozy) Ad. 3 Zapobiegające przedwczesnemu zgonowi (np. genetycznie uwarunkowane kardiomiopatie / zaburzenia rytmu serca – możliwość profilaktyki, farmako- i elektroterapii, zwiększenie świadomości zagrożenia; rdzeniowy zanik mięśni typu 1 – dostępna terapia genowa, zgon bez leczenia przez 4 rż; laminopatie – profilaktyka nagłego zgonu sercowego poprzez implantację rozrusznika lub kardiowertera; mukowiscydoza – profilaktyka powikłań, terapie modyfikujące przebieg choroby; wrodzone zaburzenia lipidowe – profilaktyka powikłań miażdżycowych). Ad. 4 Poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość – działania profilaktyczne, terapie przyczynowe (gdzie dostępne) i objawowe, dopasowane do konkretnego rozpoznania – łagodzące skutki rzadkich chorób o podłożu genetycznym”,
[redacted]	☒ przedwczesny zgon ☒ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☒ niezdolność do pracy ☒ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☒ obniżenie jakości życia Uzasadnienie: „uznanie paneli celowanych NGS za świadczenie gwarantowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej finansowanej ze środków publicznych — przy spełnieniu odpowiednich kryteriów klinicznych, organizacyjnych i jakościowych: o zwiększy dostęp do nowoczesnej diagnostyki genetycznej; o poprawi jakość opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi; o ograniczy nierówności zdrowotne; o może prowadzić do efektywniejszego wykorzystania zasobów publicznych w długim okresie”.	☒ ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia ☒ zapobiegające przedwczesnemu zgonowi ☒ poprawiające jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: takie jak podano do skutków następstw chorób rzadkich.

** Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 86. Opinie ekspertów klinicznych – kryteria włączenia i wykluczenia dla wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli celowanych NGS)

Kryteria zaproponowane w KŚOZ	Ekspert	Kryteria włączenia do wnioskowanych świadczeń	Kryteria wykluczenia do wnioskowanych świadczeń
Małe panele celowane NGS			
Kryteria włączenia ○ rozpoznanie lub podejrzenie choroby genetycznej o poznanym podłożu genetycznym, spowodowanej różnymi mutacjami w określonym genie lub genach, w których nie występują regiony krytyczne (tzw. hot-spots), ○ brak możliwości rozpoznania choroby genetycznej z objawami klinicznymi lub danymi rodowodowo-klinicznymi wskazującymi na grupę chorób genetycznych, których podłoże genetyczne jest znane lub częściowo znane i jest uwarunkowane mutacjami w różnych określonych genach, ○ obciążający wywiad rodzinny wskazujący na wysokie ryzyko odziedziczenia choroby możliwej do zdiagnozowania panelem celowanym NGS - w przypadku, jeśli w rodzinie nie jest możliwa diagnostyka osoby chorej (osoba zmarła lub nie wyraża zgody na badanie). **Kryteria wykluczenia** ○ rozpoznanie lub podejrzenie choroby o znanej etiologii chromosomowej (np. trisomia 18) lub niegenetycznej, ○ rozpoznanie lub podejrzenie choroby rzadkiej, dla której badaniem z wyboru jest aCGH - w takim przypadku aCGH powinno być badaniem pierwszym, a panel NGS (lub WES) badaniem następnym, jeśli wynik aCGH jest prawidłowy, ○ rozpoznanie lub podejrzenie choroby rzadkiej, której przyczyną jest określona mutacja, występująca u wszystkich lub u większości chorych, możliwa do zbadania prostą techniką diagnostyczną (badanie panelem celowanym NGS można rozważyć dopiero w przypadku prawidłowego wyniku),	dr hab. Edyta Borkowska	○ Kryteria włączenia wg KŚOZ wydają się wg eksperta właściwe. ○ „Można rozważyć grupy pacjentów stanowiących „priorytet" w dostępności do świadczenia (np. noworodki/dzieci (do 16. roku życia) o szybko pogarszającym się stanie zdrowia; pacjenci w przypadku których diagnoza choroby konieczna jest do wdrożenia postepowania terapeutycznego, kobiety ciężarne, u których wykonywana jest diagnostyka płodu lub wykonanie diagnostyki u starszego potomstwa/biologicznych rodziców płodu jest istotne dla prowadzenia ciąży np. w kontekście decyzji o diagnostyce inwazyjnej)." ○ „(…) Należy doprecyzować je poprzez dodanie: ○ istnieje uzasadnienie kliniczne, że wynik wpłynie na postępowanie (rozpoznanie, leczenie/profilaktykę, monitorowanie, poradnictwo genetyczne, decyzje reprodukcyjne); ○ dostępne są minimalne dane kliniczne niezbędne do interpretacji wyniku oraz prawidłowy materiał biologiczny; ○ uzyskano świadomą zgodę pacjenta/opiekuna prawnego na badanie genetyczne i przetwarzanie danych."	○ Kryteria wykluczenia wg KŚOZ wydają się wg eksperta właściwe. ○ „(…) Należy doprecyzować je poprzez dodanie: ○ fenotyp jest bardzo typowy dla pojedynczego genu i istnieje prosta diagnostyka pierwszego rzutu – panel dopiero po wyniku ujemnym lub w razie niezgodności klinicznej; ○ brak świadomej zgody, brak odpowiedniej jakości materiału lub brak minimalnych danych klinicznych do interpretacji."
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.
	[redacted]	○ Kryteria włączenia wg KŚOZ są wg eksperta właściwe. ○ Dodatkowo: „zlecający lekarz specjalista danej dziedziny klinicznej podczas hospitalizacji i specjalistycznej poradni (AOS), lekarz genetyk kliniczny w poradni genetycznej".	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.

Kryteria zaproponowane w KŚOZ	Ekspert	Kryteria włączenia do wnioskowanych świadczeń	Kryteria wykluczenia do wnioskowanych świadczeń
○ podejrzenie choroby genetycznej spowodowanej zmianą genetyczną niewykrywalną metodą NGS (np. mutacją dynamiczną, błędnym wzorem metylacji), ○ podejrzenie choroby genetycznej o nieznanym podłożu molekularnym, gdy u pacjenta występują objawy wieloukładowe, ○ obciążający wywiad rodzinny wskazujący na wysokie ryzyko odziedziczenia choroby rzadkiej diagnozowanej panelem celowanym NGS - w przypadku obecności w rodzinie osoby chorej, która wyraża zgodę na diagnostykę (wówczas diagnostykę z użyciem panelu NGS należy zacząć od osoby chorej, a po znalezieniu mutacji markerowej przeprowadzić badania kaskadowe krewnych prostszymi metodami, np. sekwencjonowaniem Sangera).			
Średnie panele celowane NGS			
Kryteria włączenia i wykluczenia analogiczne jak w przypadku małych paneli celowanych NGS (patrz powyżej).	dr hab. Edyta Borkowska	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.	Tak jak w przypadku małych paneli NGS.
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.	Brak uwag do kryteriów z KŚOZ.

Tabela 87. Opinie ekspertów klinicznych – czynniki determinujące wybór małego lub średniego panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi (w tym kryteria różnicujące)

Ekspert	Czynniki determinujące wybór panelu celowanego NGS w diagnostyce chorób rzadkich spowodowanych mutacjami germinalnymi (w tym kryteria różnicujące)
Małe panele NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	„Małe panele NGS są preferowane w sytuacjach, gdy obraz kliniczny jest wąski, dobrze zdefiniowany i „książkowy", a liczba genów wchodzących w grę jest ograniczona lub umiarkowana. Sprzyja temu ograniczenie objawów do jednego układu (np. serce, nerka, mięśnie), wysoka swoistość fenotypu oraz potrzeba szybkiej, precyzyjnej odpowiedzi klinicznej. Mały panel jest szczególnie uzasadniony jako badanie pierwszego rzutu przy jasnym rozpoznaniu klinicznym, niskiej akceptacji ryzyka VUS oraz gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że przyczyna leży w wąskiej grupie genów, co zapewnia najlepszą relację koszt–efekt".
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Umożliwiają analizę zarówno dużego pojedynczego genu, jak i kilku do kilkunastu genów związanych z dobrze zdefiniowanym fenotypem lub charakteryzujące się podobnym fenotypem, ale jednocześnie także (małą lub umiarkowaną) heterogennością genetyczną. W tych panelach geny mają wysokie pokrycie i generują łatwe do zarządzania ilości danych wysokiej jakości (mniej wariantów o nieznanym znaczeniu (VUS) i łatwiejsza interpretacja). Duże efektywność diagnostyczna i ekonomiczna". *
[redacted]	„Zasadniczo małe panele mają rację bytu w analizie schorzeń o małej heterogenności genetycznej, gdzie analiza obejmuje 1 do maksymalnie 10 genów. Przykładowe schodzenia: wyrośla kostne (mnogie kostniakochrzęstniaki), choroba Fahra, wielotorbielowatość nerek, wrodzona łamliwość kości, zapalenie trzustki dziedziczne, krzywica hipofosfatemiczna, choroba Denta, ceroidolipofuscynoza, hipertermia złośliwa, stwardnienie guzowate, albinizm oczno-skórny, choroba Stargardta)".
[redacted]	„Choroby genetyczne o heterogennej etiologii monogenowej (np. RAS-o-patie, zespół Bardeta-Biedla, cukrzyca noworodkowa, hipercholesterolemia itp.). Duże pojedyncze geny powiązane z jedną chorobą np. CFTR, DMD".
Średnie panele NGS	
dr hab. Edyta Borkowska	„Średnie panele NGS znajdują zastosowanie, gdy fenotyp jest szeroki, częściowo nieswoisty, wieloukładowy lub obejmuje kilka osi klinicznych, a heterogenność genetyczna jest duża (dziesiątki–setki potencjalnych genów). Są one szczególnie zasadne u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, ciężkimi lub złożonymi obrazami klinicznymi (np. encefalopatie), a także wtedy, gdy wcześniejsza diagnostyka celowana była ujemna mimo utrzymującego się podejrzenia etiologii monogenowej. W tych sytuacjach akceptuje się większe ryzyko VUS, ponieważ szerszy zakres badania zwiększa szansę na ustalenie rozpoznania i zapobiega nieefektywnemu sekwencyjnemu testowaniu wąskich paneli".
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Dedykowane są do diagnostyki chorób/grup chorób charakteryzujących się złożonym/ zmiennym fenotypem i obrazem klinicznym oraz znaczną heterogennością genetyczną, takich jak m.in.: dysplazje układu kostnego, choroby tkanki łącznej, zaburzenia nerwowomięśniowe, retinopatie, choroby metaboliczne, kardiomiopatie i kanałopatie. Umożliwiają szerszy zakres wykrywalności niż małe panele, a jednocześnie niższy koszt, krótszy czas analizy oraz lepszą kontrolę jakości niż w przypadku analizy WES (optymalizacja kosztów)". *
[redacted]	„Wszystkie panele liczące powyżej 10 genów można kwalifikować do grupy paneli średnich (bardziej optymalnie do grupy NGS panel – wyjaśnienie w dalszych sekcjach dokumentu). Proponowane wyodrębnienie paneli tzw. „dużych" (trudno wskazać graniczną liczbę genów, ale na pewno liczące więcej niż 200-250) nie ma uzasadnienia klinicznego i finansowego – mogą i powinny być zastąpione przez coraz szerzej dostępny WES, tym bardziej że tzw. „duże" panele stosowane są w diagnostyce chorób o skomplikowanej naturze klinicznej i heterogennym podłożu genetycznym, a diagnostic yield badania NGS jest w ich przypadku niski (15-25%), dotyczy to np. niepełnosprawności intelektualnej, padaczek, wad ośrodkowego układu nerwowego, chorób mitochondrialnych".
[redacted]	„Objawy chorobowe powiązane z chorobami rzadkimi o heterogennej etiologii monogenowej (np. niepełnosprawność intelektualna, autyzm, małogłowie, niskorosłość, niedosłuch, kardiomiopatie, wrodzone niedobory odporności itp.)".

**Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 88. Opinie ekspertów klinicznych – uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń (małych i średnich paneli NGS)

Opis wymagań z KŚOZ– małe i średnie panele celowane NGS	Ekspert	Uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń (małe i średnie panele NGS)
Wymagania formalne		
Medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych z pracownią genetyczną, które posiada pozytywny wynik zewnętrznej kontroli jakości w zakresie identyfikacji germinalnych mutacji punktowych (SNV i insercje lub delecje) z zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji (NGS), przeprowadzonej przez Europejską Agencję Kontroli Jakości Badań Genetycznych (ang. European Molecular Genetics Quality Network, EMQN) lub Agencję Oceny Genomu (ang. Genomic Quality Assessment, GenQA), lub inną organizację posiadającą certyfikat ISO 17043; wydany w okresie ostatnich 24 miesięcy.	dr hab. Edyta Borkowska	Oprócz wymagań sformułowanych w KŚOZ, ekspert wskazał dodatkowo następujące kwestie: o „medyczne laboratorium diagnostyczne (MLD) powinno spełniać wskazane wymagania „dla każdej procedury diagnostycznej, w zakresie której oferuje diagnostykę; o MLD powinno współpracować z poradnią genetyczną lub ośrodkiem klinicznym prowadzącym pacjentów z chorobami rzadkimi, posiadać system zarządzania jakością zgodny z ISO 15189”.
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Brak uwag do KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do KŚOZ.
Personel		
1) diagnosta laboratoryjny ze specjalizacją w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS lub 2) specjalista w dziedzinie medycznej genetyki molekularnej z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS 3) diagnosta laboratoryjny z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badań techniką NGS 4) osoba posiadająca tytuł zawodowy magistra lub magistra inżyniera, lub równorzędny uzyskany na kierunku studiów w zakresie: biomedycyny, biotechnologii, biologii, genetyki – z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w wykonywaniu badania techniką NGS lub	dr hab. Edyta Borkowska	Oprócz wymagań sformułowanych w KŚOZ, ekspert wskazał dodatkowo następujące kwestie: o „wydaje się zasadnym podkreślenie, iż osoby wymienione w punktach 1. oraz 2. powinny dokonywać autoryzacji wyniku; o osoby wymienione w punktach 3., 4. oraz 5. są osobami uprawnionymi do wykonywania badania pod nadzorem diagnosty laboratoryjnego”.
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Brak uwag do KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do KŚOZ.
	[redacted]	Brak uwag do KŚOZ.

Opis wymagań z KŚOZ– małe i średnie panele celowane NGS	Ekspert	Uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń (małe i średnie panele NGS)
5) osoba posiadająca tytuł zawodowy magistra lub magistra inżyniera, lub równorzędny uzyskany na kierunku studiów w zakresie: bioinformatyki, biotechnologii, biologii – z co najmniej 3-letnim udokumentowanym doświadczeniem w analizie bioinformatycznej.		
Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną		
1) sekwenator NGS umożliwiający sekwencjonowanie eksomu, 2) aparat do oceny stężenia i jakości kwasów nukleinowych, 3) termocyklery, 4) termocykler do real-time PCR, 5) sekwenator kapilarny, 6) aparat do automatycznej elektroforezy żelowej DNA i RNA, 7) aparat / system do izolacji DNA, 8) serwer obliczeniowy, 9) macierz dyskowa do przechowywania danych z sekwencjonowania wysokoprzepustowego, 10) komputer wyposażony w oprogramowanie do analizy danych uzyskanych z sekwencjonowania, 11) dostęp do baz danych genowych.	dr hab. Edyta Borkowska	Oprócz wymagań sformułowanych w KŚOZ, ekspert wskazał dodatkowo następujące kwestie: o „do badań o charakterze panelowym całkowicie wystarczający jest sekwenator małej/ średniej przepustowości. Może wystarczy to określenie; o nie wszystkie wymienione sprzęty wymagane są w przypadku diagnostyki techniką NGS (np. w tym termocykler do real-time PCR); o warto zaznaczyć i wskazać kto może rozliczać świadczenie – powinna to być jednostka, która ma doświadczenie praktyczne w zakresie technologii NGS, posiada surowe dane (pliki FastQ, VCF), dokonuje ich bioinformatycznej analizy oraz interpretacji klinicznej i wydaje wynik badania diagnostycznego; o placówki medyczne niejednokrotnie posiadają stacje pipetujące do przygotowania bibliotek i zaplecze molekularne jednak nie dysponują samym sekwenatorem (o odpowiedniej przepustowości) i korzystają z podwykonawców w zakresie procesu przygotowywania bibliotek i/lub samego sekwencjonowania bibliotek; o sprzęt do diagnostyki powinien posiadać certyfikat CE IVD; o każda procedura diagnostyczna powinna być zwalidowana; o warto wskazać, że podmioty stanowiące podwykonawcę nie powinny być uprawnione do rozliczania świadczenia ze środków publicznych”.
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Brak uwag do KŚOZ.
	[redacted]	„Wymóg posiadania sekwenatora NGS z zastrzeżeniem, że przy spełnieniu innych warunków ośrodek uzyska dofinansowanie zakupu urządzenia ze środków publicznych z przeznaczeniem do wykonywania rutynowej diagnostyki genetycznej – tak jak stanowi Plan dla Chorób Rzadkich w sekcji dotyczącej doposażenia jednostek wykonujących diagnostykę genetyczną u chorych na choroby rzadkie”.
	[redacted]	Brak uwag do KŚOZ.
Pozostałe wymagania		
1) Laboratorium musi mieć udokumentowaną walidację dla wykonywanych badań i prowadzoną kontrolę reakcji sekwencjonowania zapewniającą właściwy standard badań.	dr hab. Edyta Borkowska	Oprócz wymagań sformułowanych w KŚOZ, ekspert wskazał dodatkowo następujące kwestie: o „wydaje się, iż zaproponowany czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania: do 60 dni roboczych nie jest „realny” do realizacji, jeśli chodzi o warianty germinalne biorąc pod uwagę ilość wykwalifikowanego personelu w stosunku do liczby wykonywanych badań i zapotrzebowania klinicznego (tym bardziej, iż priorytet w zakresie wykonywania diagnostyki stanowią niejednokrotnie pacjenci onkologiczni, których diagnostyka prowadzona jest przez te same zespoły genetyków);

Opis wymagań z KŚOZ– małe i średnie panele celowane NGS	Ekspert	Uwagi lub propozycje modyfikacji warunków realizacji wnioskowanych świadczeń (małe i średnie panele NGS)
2) Czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania: do 60 dni roboczych oraz do 20 dni roboczych dla badań w trybie cito. 3) Skierowanie na badanie jest wystawiane przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej. Obowiązuje porada genetyczna przed i po badaniu panelem NGS udzielana przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej.		○ w tym kontekście może warto rozważyć grupy stanowiące „priorytet" w dostępności do świadczenia i wskazać różne okresy jego realizacji" (propozycja wskazana w jednym z wcześniejszych pytań).
	prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	Oprócz wymagań sformułowanych w KŚOZ, ekspert wskazał dodatkowo następujące kwestie: ○ czas od przyjęcia materiału do wydania wyniku badania: do 60 dni roboczych oraz do 20 dni roboczych dla badań w trybie cito – „w obecnej sytuacji kadrowej w ośrodkach publicznej służby zdrowia to warunek trudny do spełnienia z uwagi na dużą fluktuację kadr związaną z niższymi wynagrodzeniami niż w sektorze prywatnym. Absolwenci chętnie rozpoczynają szkolenie specjalizacyjne w dobrym ośrodku, ale po zdaniu egzaminu końcowego dość szybko przechodzą do sektora prywatnego. Z tym wiąże się konieczność prowadzenia praktycznie ciągłej rekrutacji nowych kandydatów, którym trzeba poświęcić dużo czasu. Jednocześnie jest coraz większe zapotrzebowanie na diagnostykę finansowaną przez NFZ. Oczywiście musimy dążyć do skrócenia czasu oczekiwania na wynik badania. W dużym stopniu zależy to do typu badania: panele NGS do 3 m-cy, WES do 6 m-cy"; ○ „tryb cito wymagałby innego finansowania z uwagi na konieczność wykonania badania niezależnie od wypełnienia slotu sekwenatora"; ○ skierowanie na badanie jest wystawiane przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej. Obowiązuje porada genetyczna przed i po badaniu panelem NGS udzielana przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej lub lekarza w trakcie specjalizacji z genetyki klinicznej – „absolutnie obowiązujący w placówkach publicznych. Powinien także obowiązywać w prywatnych ośrodkach, ale nadal brak ustawy o testach genetycznych w medycynie".
	[redacted]	○ „Ze względu na ograniczone zasoby kadrowe wielu ośrodków, rotacje kadry wynikające z niekonkurencyjności zarobków w publicznej ochronie zdrowia w porównaniu z oferowanymi przez jednostki komercyjne, duży odsetek diagnostów na początku ścieżki zawodowej, a co za tym idzie konieczność ich wyszkolenia, ogólne obciążenie pracą w laboratoriach genetycznych ze względu na rosnące zapotrzebowanie na analizy genetyczne, dotrzymanie czasu od przyjęcia materiału do wydania wyniku na poziomie 60 dni (2 miesiące), wydaje się mało realne. Realny czas to około 6-9 miesięcy dla trybu zwykłego, 4-8 tygodni dla trybu cito. W publicznej ochronie zdrowia krajów zachodnich czas ten również jest dłuższy niż 60 dni (np. na wynik WGS w Belgii czas oczekiwania wynosi około 1 rok – informacja własna). ○ „Wymóg konieczny. Specjaliści innych dziedzin, także z ośrodków eksperckich, nie są w stanie zinterpretować wszystkich informacji, które potencjalnie mogą być zawarte w wyniku badania genetycznego i przekazać pełnej porady genetycznej dla pacjenta i członków jego rodziny. Coraz częściej badanie NGS wykrywa warianty w genach istotnych dla zdrowia i życia (m.in. związanych z chorobami nowotworowymi, kardiologicznymi, dostępna jest pełna lista tzw. secondary findings ACMG). Nieprawidłowy wynik nie powinien być wydany bez pisemnego komentarza, porady genetycznej oraz zaleceń dotyczących dalszej opieki oraz sposobu postępowania u pacjenta i członków jego rodziny – konsultacja genetyka klinicznego zawsze kończy się wydaniem takiego dokumentu. Możliwość zlecania kosztownych badań NGS przez lekarzy nie-genetyków spowoduje, że staną się one badaniem pierwszego wyboru, także u tych pacjentów, którzy odnieśliby większa korzyść z zastosowania testu innego niż NGS, np. aCGH, MS-MLPA, testu w kierunku mutacji dynamicznych".
	[redacted]	○ „Zgadzam się z określonymi wymogami w punktach 1 i 2. ○ Uważam, że panele NGS w konkretnych problemach klinicznych powinny być zlecane nie tylko przez lekarzy genetyków klinicznych, ale i lekarzy specjalistów danej dziedziny (np. panel kardiomiopatia – specjalista kardiolog, panele diabetologiczne czy endokrynologiczne – specjalista endokrynologii i diabetologii czy to dziecięcej czy dorosłej)".

**Komentarz analityka AOTMiT: ekspert wskazał w opinii piśmiennictwo*

Tabela 89. Potencjalny koszt jednostkowy wnioskowanych świadczeń (małe i średnie panele celowane NGS)

<table>
<tr><th>Ekspert</th><th colspan="3">Stanowisko eksperckie</th></tr>
<tr><td colspan="4">Małe panele celowane NGS</td></tr>
<tr><td>dr hab. Edyta Borkowska</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>„liczba analizowanych genów (im więcej genów tym wyższy koszt)”</td><td rowspan="9">„Koszt realizacji małych paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich w Polsce orientacyjnie wynosi około 2 000–2 500 zł”</td></tr>
<tr><td>„zakres interpretacji klinicznej (czy raport zawiera interpretację i konsultację)”</td></tr>
<tr><td>„zakres analiz dodatkowych (np. CNV w obrębie panelu)”</td></tr>
<tr><td>„czasu realizacji i priorytetów (np. pilne raporty mogą kosztować więcej)”</td></tr>
<tr><td>„materiałów zużywalnych i reagentów (największa składowa)”</td></tr>
<tr><td>„pracy personelu i analizy bioinformatycznej”</td></tr>
<tr><td>„amortyzacji sprzętu i infrastruktury”</td></tr>
<tr><td>„ewentualnych badań potwierdzających (np. Sanger/MLPA)”</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td></tr>
</table>
1.</td></tr>
<tr><td>prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td>„Koszt analizy tzw. „mokrej” (w tym odczynniki, drobny sprzęt laboratoryjny)”</td><td>1 100 zł</td><td rowspan="4">Oszacowano na podstawie danych z ośrodka macierzystego eksperta.
Uwaga: „koszt paneli jest oszacowany na dolnej granicy opłacalności. Laboratoria prywatne podają ceny dumpingowe, ponieważ najczęściej korzystają usługi sekwencjonowania w dużych ośrodkach zagranicznych. Brak ustawy o testach genetycznych niestety powoduje, że nie ma krajowych regulacji ochrony genomów Polaków (możliwość bankowania materiału genetycznego w innych krajach), co może stanowić zagrożenie ich nieuprawnionego wykorzystania w innych celach”.</td></tr>
<tr><td>„Praca ludzka (diagnosta, bioinformatyk)”</td><td>500 zł</td></tr>
<tr><td>„Narzuty instytucji, w tym koszt serwisowania i amortyzacji sprzętu”</td><td>500 zł</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td><td>2 100 zł</td></tr>
</table>
2.</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th><th>Uwagi</th></tr>
<tr><td>„Koszt analizy tzw. „mokrej” (w tym odczynniki, drobny sprzęt laboratoryjny)”</td><td>1 100 zł</td><td rowspan="4">„Koszt paneli NGS, wykonywanych w polskich instytucjach posiadających własne sekwenatory, będzie zawsze wyższy niż z laboratoriach prywatnych, które nie posiadają własnych urządzeń, a usługę sekwencjonowania kupują na zewnątrz, w tym poza Polską, w tym w krajach, które mogą mieć inne standardy ochrony danych osobowych oraz gdzie nie ma pełnej kontroli nad zakresem i jakością analizy, a także nad bankowaniem i wykorzystaniem przesyłanego DNA polskich pacjentów”.</td></tr>
<tr><td>„Praca ludzka (diagnosta, bioinformatyk)”</td><td>500 zł</td></tr>
<tr><td>„Narzuty instytucji, w tym koszt serwisowania i amortyzacji sprzętu”</td><td>500 zł</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td><td>2 100 zł</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>„Koszty bezpośrednie: materiały jednorazowe, odczynniki”</td><td rowspan="2">„Szacunkowy koszt realizacji świadczenia: 2 500 zł”</td></tr>
<tr><td>„Koszt wykonania badania”</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Ekspert</th><th colspan="3">Stanowisko eksperckie</th></tr>
<tr><td></td><td colspan="3"><table>
<tr><td>„Koszty dodatkowe (np.: weryfikacja wyniku badania – sekwencjonowanie metodą Sangera)”</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>„Koszty pośrednie”</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td colspan="4">Średnie panele celowane NGS</td></tr>
<tr><td>dr hab. Edyta Borkowska</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>Kategorie kosztów takie same jak przy małych panelach celowanych NGS</td><td rowspan="2">„Koszt średnich paneli NGS wynosi około 3 200–3 600 zł za badanie, w zależności od liczby analizowanych genów, zakresu interpretacji oraz dodatkowych usług analitycznych. Niektóre bardziej rozbudowane panele (np. >50 genów) osiągają ceny około 4 000 zł. Ceny te opierają się na aktualnych ofertach komercyjnych laboratoriów w Polsce”</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td>„Koszt analizy tzw. „mokrej” (w tym odczynniki, drobny sprzęt laboratoryjny)”</td><td>2 100 zł</td><td rowspan="4">Oszacowano na podstawie danych z ośrodka macierzystego eksperta.
Uwaga: „koszt paneli jest oszacowany na dolnej granicy opłacalności. Laboratoria prywatne podają ceny dumpingowe, ponieważ najczęściej korzystają usługi sekwencjonowania w dużych ośrodkach zagranicznych. Brak ustawy o testach genetycznych niestety powoduje, że nie ma krajowych regulacji ochrony genomów Polaków (możliwość bankowania materiału genetycznego w innych krajach), co może stanowić zagrożenie ich nieuprawnionego wykorzystania w innych celach”.</td></tr>
<tr><td>„Praca ludzka (diagnosta, bioinformatyk)”</td><td>900 zł</td></tr>
<tr><td>„Narzuty instytucji, w tym koszt serwisowania i amortyzacji sprzętu”</td><td>600 zł</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td><td>3 000 zł</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th><th>Uwagi</th></tr>
<tr><td>„Koszt analizy tzw. „mokrej” (w tym odczynniki, drobny sprzęt laboratoryjny)”</td><td>1 500 zł</td><td rowspan="4">„Koszt paneli NGS, wykonywanych w polskich instytucjach posiadających własne sekwenatory, będzie zawsze wyższy niż z laboratoriach prywatnych, które nie posiadają własnych urządzeń, a usługę sekwencjonowania kupują na zewnątrz, w tym poza Polską, w tym w krajach, które mogą mieć inne standardy ochrony danych osobowych oraz gdzie nie ma pełnej kontroli nad zakresem i jakością analizy, a także nad bankowaniem i wykorzystaniem przesyłanego DNA polskich pacjentów”.</td></tr>
<tr><td>„Praca ludzka (diagnosta, bioinformatyk)”</td><td>900 zł</td></tr>
<tr><td>„Narzuty instytucji, w tym koszt serwisowania i amortyzacji sprzętu”</td><td>600 zł</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td><td>3 000 zł</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td colspan="3"><table>
<tr><th>Kategoria kosztów</th><th>Wartość</th></tr>
<tr><td>„Koszty bezpośrednie: materiały jednorazowe, odczynniki”</td><td rowspan="5">„Szacunkowy koszt realizacji świadczenia: 4 000 zł”</td></tr>
<tr><td>„Koszt wykonania badania”</td></tr>
<tr><td>„Koszty dodatkowe (np.: weryfikacja wyniku badania – sekwencjonowanie metodą Sangera)”</td></tr>
<tr><td>„Koszty pośrednie”</td></tr>
<tr><td>Łącznie</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Tabela 90. Potencjał wykonawczy polskiego systemu opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS – małe i średnie panele celowane w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej (liczba i rozmieszczenie ośrodków, szacunkowa liczba możliwych do wykonania badań NGS)

Ekspert	Potencjał wykonawczy polskiego systemu opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS – małe i średnie panele celowane w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej
dr hab. Edyta Borkowska	„Z dostępnych danych publicznych wynika, że zdolności wykonywania paneli NGS są skoncentrowane w kilkudziesięciu dużych ośrodkach akademickich i sieciach laboratoryjnych w miastach wojewódzkich, przy szerokiej sieci poradni pełniących głównie rolę punktów kierowania i pobrań. Na podstawie typowej organizacji pracy laboratoriów NGS można oszacować, że w skali kraju działa ok. 20–40 ośrodków zdolnych do rutynowego wykonywania paneli germinalnych, co przekłada się na łączną roczną przepustowość rzędu ok. 25–160 tys. badań, przy czym najbardziej realistyczny przedział planistyczny to ok. 50–100 tys. paneli rocznie. Większą część tego potencjału stanowią małe panele (ok. 60–75%), które są łatwiejsze do standaryzacji i interpretacji, natomiast średnie panele (ok. 25–40%) są ograniczane głównie przez zasoby bioinformatyczne i interpretacyjne, a nie przez samą przepustowość sekwenatorów. Należy jednocześnie podkreślić, że baza sprzętowa (liczba zainstalowanych sekwenatorów) może być w kraju istotnie większa, gdyż urządzenia te znajdują się również m.in. w zakładach patomorfologii lub jednostkach badawczych; jednak ośrodki te, o ile nie mają w swojej strukturze medycznego laboratorium diagnostycznego (MLD) zarejestrowanego w rejestrze KIDL, nie są uprawnione do wykonywania czynności diagnostyki laboratoryjnej zgodnie z ustawą o medycynie laboratoryjnej, a więc nie mogą stanowić części formalnego potencjału świadczeniodawców”.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	„Nie mam wiedzy na temat potencjału wykonawczego polskiego systemu opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS i nie wiem, czy istnieje jakaś instytucja, która posiada zbiorcze dane na temat liczby sekwenatorów w ośrodkach opieki zdrowotnej (może KIDL?), ich rozmieszczenia na mapie kraju oraz efektywności ich wykorzystania. Uważam, że czas najwyższy, jeśli takie dane są, aby zostały upublicznione. Część ośrodków pozyskuje sekwenatory w ramach konkursów na projekty naukowe, ale obowiązuje kilkuletni okres karencji, podczas którego nie wolno równolegle wykonywać badań diagnostycznych, na które jest coraz większe zapotrzebowanie, ale trudno zdobyć sekwenator stricte tylko do takich celów. Brak w tym logiki i ekonomicznych kalkulacji”.
[redacted]	„Wiele instytucji w Polsce posiada sekwenatory NGS, jednak wiele z nich przeznaczonych jest, przynajmniej przez określony czas, wyłącznie do badań naukowych, jako że pozyskane zostały ze środków na badania naukowe. Generalnie pozyskanie sekwenatora NGS ze środków na badania naukowe było dotychczas łatwiejsze niż ze środków na opiekę zdrowotną. Nie jest możliwe wykorzystywanie urządzeń „For research use only” do rutynowej diagnostyki genetycznej, na którą jest ogromne zapotrzebowanie. Taka sytuacja skutkuje nieoptymalnym wykorzystaniem w/w urządzeń. Przy niepełnym obłożeniu sekwenatora jednostkowy koszt analizy próbki jest bardzo wysoki. Koszty utrzymania urządzenia (tzw. maintenance) są w zasadzie stałe i porównywalne przy jego pełnym i niepełnym obłożeniu. Wykorzystanie odczynników jest także bardziej optymalne przy analizie większej liczby próbek. Niektóre laboratoria komercyjne nie posiadają własnych sekwenatorów, a usługę sekwencjonowania, w często też analizy bioinformatycznej, kupują na zewnątrz, w tym poza Polską, w tym w krajach, które mogą mieć inne standardy ochrony danych osobowych oraz gdzie nie ma pełnej kontroli nad zakresem i jakością analizy, a także nad bankowaniem i wykorzystaniem przesyłanego DNA polskich pacjentów”.
[redacted]	„Według mojej oceny polski system opieki zdrowotnej w zakresie wykonywania badań NGS (małe i średnie panele celowane w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej) ma potencjał wykonawczy. Takie ośrodki funkcjonują prawie we wszystkich miastach uniwersyteckich. Np. Warszawa – 3-4 ośrodki, Łódź - dwa, Gdańsk, jeden, Wrocław – jeden/dwa, Katowice – jeden, Kraków – jeden/dwa, Białystok – jeden, Poznań – dwa, Szczecin – jeden, Lublin - jeden. Brak różnic odnośnie potencjału do wykonywania małych i średnich paneli”.

Tabela 91. Opinie ekspertów klinicznych – dodatkowe uwagi wskazane przez ekspertów

Ekspert	Opis
dr hab. Edyta Borkowska	Brak uwag.
prof. dr hab. Krystyna Chrzanowska	○ „Mimo szybkiego postępu w rozwoju możliwości diagnostycznych minie jeszcze sporo czasu zanim będziemy mogli korzystać z sekwencjonowania całogenomowego (WGS), które staje się standardem w kolejnych krajach europejskich (Wielka Brytania, Francja, Niemcy), co wymaga jednak ogromnych nakładów finansowych na zbudowanie takiego systemu dla publicznej służby zdrowia. Bardziej prawdopodobne byłoby to w ramach partnerstwa publiczno-prywatnego. Nie mamy nawet sekwencjonowania całoeksomowego (WES) w koszyku świadczeń gwarantowanych.

Ekspert	Opis
	○ Jednocześnie, w większości krajów europejskich nadal równolegle wykorzystywane są panele kliniczne, ale z przeglądu piśmiennictwa wynika, że z reguły mają one większe rozmiary niż proponowane w obecnym formularzu. W związku z powyższym warto byłoby na razie zracjonalizować podejście do tzw. paneli klinicznych. ○ Tzw. „małe panele celowane" są dedykowane do diagnostyki fenotypów o znanym podłożu genetycznym, powiązanych z ograniczoną liczbą genów lub chorób jednogenowych powiązanych z mutacjami w pojedynczym genie zawierającym przynajmniej 10 eksonów (np. mukowiscydoza (CFTR), wrodzone wady metabolizmu np. galaktozemia, acyduria glutarowa, RASopatie, zespół Bardeta-Biedla, niedokrwistość Fanconiego, hipercholesterolemia, hipogammaglobulinemia)". Uwaga: Niektóre z ww. chorób są uwarunkowane nawet kilkudziesięcioma genami, których liczba systematycznie wzrasta, jak np. RASopatie (wg różnych baz od 25 do 34 genów) niedokrwistość Fanconiego (co najmniej 23 geny), czy zespół Bardeta i Biedla (co najmniej 26 genów). Powstaje pytanie, czy diagnostyka tych chorób nadal mieści się w małym panelu. ○ Tzw. „średnie panele celowane" dedykowane są do diagnostyki pacjentów z objawami klinicznymi, które mogą wystąpić w przebiegu wielu chorób monogenowych (np. niepełnosprawność intelektualna, autyzm, małogłowie, niskorosłość, hipermobilność stawów, niedosłuch, kardiomiopatie, wrodzone niedobory odporności)." Uwaga: należałoby uaktualnić nomenklaturę: hipermobilność stawów to jest objaw, a nie choroba; ten objaw występuje w kolagenopatiach (defekty tkanki łącznej), które stanowią znacznie szerszą grupę chorób. Z przeglądu piśmiennictwa (…) wynika, że z dobrym efektem wykorzystywane są panele nawet dużych rozmiarów (ponad 300 genów), ponieważ generują łatwe do zarządzania ilości danych, bez ryzyka uzyskania nieoczekiwanych wyników i mieszczą się w granicach opłacalności. Dotyczy to szczególnie w chorób/grup chorób o bardzo dużej heterogenności genetycznej, takich jak padaczki i zespoły padaczkowe, niedosłuch, retinopatie, choroby nerwowo-mięśniowe i wiele innych. Takie panele wymagają regularnej aktualizacji, dzięki czemu umożliwiają wychwycenie pojawiających się nowych korelacji między genotypem a fenotypem, co jest niezbędne do nadążania za bieżącymi odkryciami w medycynie genomowej. Proces ten gwarantuje, że dane genetyczne zachowują znaczenie kliniczne w miarę odkrywania nowych informacji w dziedzinie genomiki i medycyny precyzyjnej. Podkreśla się również znaczenie zespołów multidyscyplinarnych w interpretacji znaczenia klinicznego nowo zidentyfikowanych wariantów, co zasadniczo wpływa na pomyślne wdrażanie medycyny precyzyjnej w systemach opieki zdrowotnej. Moim zdaniem warto przemyśleć ew. przeskalowanie obu typów paneli z uwagi na nasze obecne możliwości techniczne i osobowe, ale to oczywiście jest do dyskusji w szerszym gronie". ○ W przypadkach niepewności diagnostycznej wybór odpowiedniego panelu może stanowić wyzwanie; w takich okolicznościach WES zapewnia wyższą skuteczność diagnostyczną, skraca proces diagnostyczny i jest bardziej opłacalne. ○ Sekwencjonowanie całogenomowe (WGS) jest na razie dostępne w Polsce tylko na zasadach naukowych i w laboratoriach prywatnych, które najczęściej zlecają usługę poza granicami kraju i jeszcze długo będzie poza zasięgiem możliwości publicznej służby zdrowia". *
[redacted]	○ „Biorąc pod uwagę szybki postęp w dziedzinie diagnostyki genetycznej, optymalnym rozwiązaniem jest w mojej opinii utrzymanie idei tzw. „małych" paneli NGS (do 10 genów). Pozostałe badania NGS (inne niż WES i WGS) należałoby określić po prostu nazwą „NGS panel" – tu weszłaby większość paneli genowych wykorzystywanych w diagnostyce schorzeń z poszczególnych dziedzin medycyny (np. arytmia, RAS-opatie, kolagenopatie, kardiomiopatie, niedosłuch, choroby siatkówki, cholestaza) – górna granica liczby genów w panelu – ok. 200–250 genów. Przy większej liczbie genów bardziej optymalne będzie zastosowanie WES już na wczesnych etapach diagnostyki. ○ Podkreślić należy, że w krajach Europy Zachodniej standardem w diagnostyce genetycznej staje się sekwencjonowanie genomowe na long reads (koszt porównywalny z WES+aCGH), w Polsce dostępne w nielicznych ośrodkach komercyjnie lub (być może) w ramach badań naukowych – konieczne jest posiadanie sekwenatora o dużej wydajności, umożliwiającego wykonanie sekwencjonowania całogenomowego. W Polsce jesteśmy tuż przed erą-WES, którego również nie ma w koszyku świadczeń. Obecna opinia dotyczy zaledwie sekwencjonowania NGS panelowego".
[redacted]	Brak uwag.

Załącznik 6. Opis rekomendacji refundacyjnych

Tabela 92. Opis wytycznych refundacyjnych dotyczących sekwencjonowania nowej generacji w diagnostyce chorób rzadkich

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
CMS 2025[311] **USA**	**Dokument dotyczy rozliczania i kodowania analizy paneli sekwencji genomowej w leczeniu nowotworów narządów miąższowych (w tym rzadkich) w Medicare.** o Panele analizy sekwencji genomowych 5-50 genów (kody CPT 81445/81449) są akceptowane, jeśli: o obejmują co najmniej 5 genów istotnych klinicznie i spełniają kryteria Medicare. o wynik testu może wpłynąć na leczenie danego schorzenia. o Testy dotyczące chorób dziedzicznych można wykonać tylko raz w życiu, natomiast testy dla chorób nabytych (np. nowotworów) mogą być powtarzane, jeśli są klinicznie uzasadnione. o Badania przesiewowe oraz testy wykrywające predyspozycje bez istniejącej choroby nie są objęte ubezpieczeniem Medicare. o Ocena ryzyka jest refundowana tylko wtedy, gdy ma bezpośredni i jasno wykazany wpływ na leczenie pacjenta.
CMS 2025a[312] **USA**	**Dokument dotyczy rozliczenia i kodowania analizy paneli sekwencji genomowej w leczeniu chorób układu krwiotwórczego i limfoidalnego (w tym rzadkich) w Medicare.** o W przypadku ostrej białaczki szpikowej *(ang. acute myelogenous leukemia*, AML), zespołów mielodysplastycznych *(ang. myelodysplastic syndromes*, MDS) i nowotworów mieloproliferacyjnych *(ang. myeloproliferative neoplasms,* MPN) obowiązują następujące wytyczne: o panele sekwencjonowania DNA/RNA obejmujące 5–50 genów (CPT 81450/81451) lub ≥51 genów (CPT 81455/81456) mogą być stosowane, jeśli zawierają co najmniej 5 genów biomarkerów spełniających kryteria pokrycia Medicare; o wskazania do refundacji są zgodne z zaleceniami National Comprehensive Cancer Network (NCCN); o możliwe jest uwzględnianie dodatkowych genów niewymienionych w wytycznych.
CMS 2020[313] **USA**	**Dokument dotyczy rozliczenia i kodowania badań z zastosowaniem metody NGS w Medicare.** o W przypadku nowotworów germinalnych testy NGS są objęte ubezpieczeniem, jeśli są wykonywane na zlecenie lekarza prowadzącego w laboratorium posiadającym certyfikat *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) i pacjent spełnia wszystkie poniższe kryteria: o jakąkolwiek diagnozę nowotworu; o wskazanie kliniczne do badania linii zarodkowej (dziedzicznej) w kierunku nowotworów dziedzicznych; o czynnik ryzyka zachorowania na nowotwór dziedziczny; o nie był wcześniej badany tym samym testem z zastosowaniem NGS pod kątem tej samej zawartości genetycznej linii zarodkowej.
Aetna 2026[314] **USA**	**Dokument dotyczy zakresu pokrycia przez ubezpieczenie Aetna kosztów testów genetycznych (w tym paneli genowych NGS).** Zakres objęty ubezpieczeniem: o Aetna uznaje badania genetyczne za medycznie konieczne w celu postawienia diagnozy molekularnej choroby dziedzicznej, jeżeli spełnione są wszystkie poniższe kryteria: o pacjent ma objawy kliniczne lub jest w bezpośrednim ryzyku odziedziczenia mutacji (badanie przedobjawowe); o wynik badania wpłynie bezpośrednio na sposób leczenia;

[311] *CMS. (2025). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Solid Organ Neoplasms. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56867&ver=42&=, dostęp z 12.01.2026 r.*

[312] *CMS. (2025a). Billing and Coding: Genomic Sequence Analysis Panels in the Treatment of Hematolymphoid Diseases. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/article.aspx?articleid=56793&ver=34&keyword=Minimal+Residual+Disease&keywordType=starts&areaId=all&docType=NCA%2CCAL%2CNCD%2CMEDCAC%2CTA%2CMCD%2C6%2C3%2C5%2C1%2CF%2CP&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1, dostęp z 12.01.2026 r.*

[313] *CMS. (2020). Next Generation Sequencing (NGS). 90.2. Pozyskano z: https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/ncd.aspx?NCDId=372&NCDver=2, dostęp z 12.01.2026 r.*

[314] *Aetna. (2026). Genetic Testing. Number: 0140. Pozyskano z: https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0140.html, dostęp z 13.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ mimo standardowej diagnostyki (wywiad, badanie fizykalne, rodowód, konsultacja genetyczna, badania) nie udało się ustalić jednoznacznego rozpoznania, a podejrzewa się jedną z ok. 118 (lista niezamknięta) chorób, głównie rzadkich; oraz ○ spełnione są określone kryteria diagnostyczne dla danej choroby. ○ Aetna pokrywa koszty badania nosicielstwa genetycznego przed poczęciem i w ciąży, bez wskazania konkretnej techniki badania (np. NGS, aCGH itp.), jeśli spełnione są następujące kryteria: ○ rozszerzony panel nosicielstwa genetycznego: (jeśli wcześniej niewykonany) musi obejmować mukowiscydozę (ang. *cystic fibrosis*, CF), rdzeniowy zanik mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) i/lub hemoglobinopatie; oraz ○ wyniki będą wykorzystane w celu zarządzania przebiegiem ciąży, opieką nad potencjalnie dotkniętym zmianami płodem lub planowania rodziny. ○ Uwagi: ○ zgodnie z wytycznymi *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) z 2021 r. jednorazowe panele nosicielstwa ≥15 genów dla chorób dziedziczonych recesywnie o częstości ≥1/200 są uznane za medycznie konieczne; ○ celowane badania są medycznie konieczne tylko w przypadku znanej mutacji rodzinnej lub na podstawie historii rodzinnej konkretnej choroby; ○ inne wskazania do badań celowanych są uznawane za medycznie niekonieczne; ○ testy nosicielstwa genetycznego oraz powtórne badania poza powyższymi wskazaniami są uznawane za eksperymentalne / badawcze / niepotwierdzone. ○ Aetna pokrywa również koszty celowanych testów genetycznych dla wybranych schorzeń (62, głównie rzadkie) jeśli: ○ pacjent ma objawy choroby, a wynik badania może zmienić leczenie lub ○ w rodzinie osób planujących ciążę wystąpiło dane schorzenie lub ○ gdy badanie prenatalne dotyczy dziecka, którego rodzic ma potwierdzoną mutację wskazującą na dane schorzenie. ○ Aetna może pokryć badania genetyczne u osób niebędących ubezpieczonymi, jeśli informacje są potrzebne do oceny ryzyka i planu leczenia osoby ubezpieczonej w Aetna i zostanie przedstawiony dowód odmowy pokrycia przez inne ubezpieczenie. Poza zakresem ubezpieczenia: ○ Aetna nie pokrywa celowanych testów genetycznych: ○ w populacji ogólnej, ○ ani w innych wskazaniach, które nie mają wystarczającego uzasadnienia naukowego. Traktuje się je wtedy jako eksperymentalne. ○ Aetna uważa testy genetyczne za eksperymentalne, badawcze lub niepotwierdzone (ze względu na brak ustalonej wartości klinicznej lub braku dowodów naukowych potwierdzających ich skuteczność) w przypadku: ○ ok. 50 schorzeń/sytuacji (w tym co najmniej 9 z nich dotyczy zastosowania paneli genowych); ○ ok. 28 określonych testów genetycznych (część również stanowią panele genowe), ○ analizy mRNA; ○ analizy mutacji DNA allelu czynnika V HR2; ○ badań genetycznych w kierunku miopatii typu *central core* (ang. *central core disease*, CCD).
Cigna 2025[315] **USA**	**Dokument dotyczy zakresu pokrycia przez ubezpieczenie Cigna kosztów badań genetycznych (w tym paneli NGS) w kierunku chorób dziedzicznych i wieloczynnikowych.** ○ Badania genetyczne (także panele genowe), są klinicznie uzasadnione, gdy spełnione są wszystkie poniższe kryteria: ○ zatwierdzone przez Food and Drug Administration (FDA) lub wykonywane w laboratorium akredytowanym zgodnie z CLIA; ○ odpowiednie dla wskazań/rozpoznań określonych przez Cigna; ○ ich wyniki będą miały bezpośredni wpływ na decyzje kliniczne. ○ Badania genetyczne chorób dziedzicznych z użyciem paneli wielogenowych (w dokumencie wskazano, że wykonuje się je głównie metodą NGS) są uzasadnione, gdy spełnione są wszystkie poniższe kryteria: ○ wyniki wpłyną na postępowanie medyczne; ○ obraz kliniczny sugeruje etiologię genetyczną; ○ fenotyp wskazuje na konieczność badania wielu genów i istnieje udokumentowana lista rozpoznań różnicowych;

[315] *Cigna. (2025). Medical Coverage Policy. Genetic Testing for Hereditary and Multifactorial Conditions. Pozyskano z: https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0052_coveragepositioncriteria_genetic_testing.pdf, dostęp z 13.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ badanie może ograniczyć potrzebę licznych lub inwazyjnych procedur diagnostycznych. ○ Badania chorób wieloczynnikowych (panele, klasyfikatory ekspresji genów, wielogenowe oceny ryzyka) są uzasadnione, gdy spełniony jest <u>którykolwiek</u> z poniższych warunków: ○ występują objawy choroby wieloczynnikowej; lub ○ istnieje bezpośredni czynnik ryzyka (np. na podstawie wywiadu rodzinnego lub analizy rodowodu) rozwoju choroby; oraz <u>jednocześnie</u>: ○ wykazano, że badanie poprawia wyniki kliniczne; ○ wyniki będą wpływać na decyzje kliniczne i wynik leczenia; ○ wykrywane warianty są silnie predykcyjne dla rozwoju choroby.
Cigna EviCore 2025[316] **USA**	**Dokument to wytyczne kliniczne dotyczące zarządzania badaniami laboratoryjnymi, głównie badaniami genetycznymi. Określa, kiedy dane badanie laboratoryjne (w tym genetyczne) jest klinicznie uzasadnione i może zostać zatwierdzone do refundacji przez ubezpieczyciela Cigna.** ○ Refundacja paneli wielogenowych NGS jest zazwyczaj oparta na ocenie klinicznej zasadności, gdy: ○ przyczyna danej choroby może być powiązana z wieloma genami, a ograniczony panel genetyczny bada tylko wybrane geny lub konkretne mutacje, więc nie byłby odpowiedni w tym przypadku; ○ obraz kliniczny silnie wskazuje na chorobę genetyczną, lecz dane z wywiadu nie pozwalają zawęzić diagnostyki do jednego rozpoznania lub wąskiej grupy chorób. ○ Zasady ogólne: ○ szerokie panele (np. kompleksowy panel w kierunku ataksji) nie są uzasadnione, jeśli istnieje możliwość wykonania węższego panelu genetycznego, adekwatnego do obrazu klinicznego (np. panel ataksji autosomalnej dominującej); ○ nie powinno wykonywać się kilku paneli wielogenowych jednocześnie; testowanie prowadzi się etapowo, a każdy panel musi mieć niezależne uzasadnienie; ○ badania genetyczne dziedziczne (mutacji germinalnych) wykonuje się zasadniczo raz w życiu, a ponowne testowanie tego samego genu lub panelu może nie podlegać refundacji, chyba że nowsza technologia przynosi istotną wartość diagnostyczną.
BSC 2025[317] **USA**	**Dokument dotyczy m.in. kryteriów kwalifikacji pacjentów do paneli genetycznych (w tym NGS) w towarzystwie ubezpieczeniowym Blue Shield of California (BSC).** ○ Panele genetyczne (NGS/aCGH) mogą być uznane za klinicznie uzasadnione, jeśli mieszczą się w jednej z poniższych kategorii i spełniają wszystkie dodatkowe kryteria (wskazane poniżej): ○ panele chorób dziedzicznych lub genetycznych: ○ diagnostyka germinalna w celu potwierdzenia podejrzewanej diagnozy u pacjentów, którzy mają objawy choroby i/lub jej cechy kliniczne lub w celu ustalenia przyczynowej etiologii zespołu klinicznego, dla którego istnieje wiele możliwych chorób podstawowych ○ testowanie osób bezobjawowych pod kątem oceny przyszłego ryzyka choroby; ○ panele onkologiczne: ○ ocena ryzyka nowotworów u osób bezobjawowych; ○ analiza komórek nowotworowych celem doboru leczenia celowanego; ○ panele reprodukcyjne; ○ testy przedkoncepcyjne (nosicielstwo u rodziców); ○ testy prenatalne (nosicielstwo, badanie płodu, aneuploidie, warianty rodzinne, diagnostyka przedimplantacyjna); ○ Panele niespełniające kryteriów ww. kategorii są uznawane za eksperymentalne. ○ Poradnictwo genetyczne: zalecane osobom z ryzykiem chorób dziedzicznych; wspiera interpretację wyników, ocenę ryzyka i podejmowanie decyzji oraz ogranicza badania nieuzasadnione. Powinno być prowadzone przez specjalistę genetyki medycznej i testów genetycznych. ○ Wszystkie ww. kategorie paneli muszą (kryteria dodatkowe): ○ wykazywać użyteczność kliniczną lub brak ryzyka szkody, ○ być wykonywane w laboratoriach CLIA, ○ mieć trafność zbliżoną do sekwencjonowania bezpośredniego, ○ być bardziej efektywne niż pojedyncze sekwencyjne badania genów.

[316] *EviCore. (2025). Cigna: Lab management guidelines (Version 1.1.2025). Evernorth. Pozyskano z: https://www.evicore.com/sites/default/files/clinical-guidelines/2025-02/Cigna_LabMgmt_V1.1.2025_Eff02.10.2025_pub02.07.2025.pdf, dostęp z 13.01.2026 r.*

[317] *Blue Shield of California (BSC). (2025). General Approach to Evaluating the Utility of Genetic Panels. Pozyskano z: https://www.blueshieldca.com/content/dam/bsca/en/provider/docs/medical-policies/General-Approach-Evaluating-Utility-Genetic-Panels.pdf, dostęp z: 29.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o Uwzględnione jednostki chorobowe przez ubezpieczyciela BSC w kodach dla paneli NGS to: aortopatie, kanałopatie serca, padaczka, niedosłuch, dziedziczne nowotwory, dziedziczne choroby siatkówki, rak jelita grubego, guzy neuroendokrynne dziedziczne, kardiomiopatie dziedziczne, mitochondrialne, zespół Noonan, zespoły niewydolności szpiku i zaburzenia hematologiczne, ciężkie choroby dziedziczne u dzieci (np. mukowiscydoza, zespół Blooma, choroba Gauchera, fenyloketonuria, galaktozemia itd.), zaburzenia intelektualne sprzężone z chromosomem X.

UH 2026[318]
 	
USA
	Dokument dotyczy polityki zwrotu kosztów z ubezpieczenia zdrowotnego United Healthcare dla badań genetycznych w kierunku zaburzeń neurologicznych.
	
	o Ukierunkowane wielogenowe panele genetyczne obejmujące ≥5 genów są uznawane za skuteczne i klinicznie uzasadnione, jeśli spełnione są wszystkie poniższe warunki:
	  o pacjent wykazuje objawy dziedzicznego zaburzenia neurologicznego, a wynik badania wpłynie na dalsze leczenie;
	  o badanie zostało zlecone lub skonsultowane z lekarzem genetykiem, pediatrą lub neurologiem (nerwowo-mięśniowym lub neurogenetykiem);
	  o celem jest identyfikacja genetycznej przyczyny jednego z następujących schorzeń: miopatia wrodzona/metaboliczna, ataksja, neuropatia obwodowa, dziedziczna paraplegia spastyczna lub dystrofia mięśniowa.
	o Kompleksowe panele obejmujące geny związane z różnymi, odrębnymi klinicznie zaburzeniami neurologicznymi są uznawane za niepotwierdzone i medycznie niekonieczne z powodu braku dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności.

NHS 2025[319] **i NHS 2025a**[320] **Wielka Brytania**	**Dokument dotyczy Krajowego Rejestru Badań Genomicznych (ang. *National Genomic Test Directory)* i kryteriów kwalifikacji do badań w chorobach rzadkich i dziedzicznych.** o Finansowaniem ze środków NHS objęte są wyłącznie badania ujęte w Krajowym Wykazie Badań Genomicznych (ang. *National Genomic Test Directory*, NGTD) realizowane przez Genomiczne Ośrodki Laboratoryjne (ang. *Genomic Laboratory Hubs*) lub ich podwykonawców. o NGTD określa właściwe badanie i metodykę dla danego wskazania klinicznego. o Badania genomiczne należy zlecać tylko wtedy, gdy wynik z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na postępowanie kliniczne wobec pacjenta lub rodziny (diagnostyka, leczenie, nadzór, decyzje reprodukcyjne). **Małe panele genowe** o Finansowane w ok. 88 wskazaniach w 14 obszarach klinicznych (m.in. kardiologia, endokrynologia, okulistyka, hematologia, neurologia, onkologia dziedziczna). Przykłady: wrodzona hipoplazja nadnerczy, zespół Sticklera, rzadka niedokrwistość. o Małe panele genowe lub WES (zależnie od decyzji genetyka klinicznego) są finansowane przez NHS w 7 wskazaniach, m.in.: trombofilia o prawdopodobnej monogenowej przyczynie, choroba mitochondrialna z niedoborem kompleksu II itd. **Średnie panele genowe** o Finansowane w 4 wskazaniach: hipogonadyzm hipogonadotropowy, rodzinne włóknienie płuc, ostra rabdomioliza, mozaikowe zaburzenia skóry. o Średnie panele lub WES (zależnie od decyzji genetyka klinicznego) finansowane w ok. 47 wskazaniach w 14 obszarach (jak przy małych panelach, dodatkowo immunologia). Przykłady: nagła niewyjaśniona śmierć/ciężkie zdarzenia sercowe, albinizm, zaburzenia krzepnięcia, wrodzone dystrofie mięśniowe, nowotwory lite u dzieci.
APL 2025[321] **i APL 2025a**[322] **Kanada**	**Dokument to wytyczne dotyczące finansowania badań nosicielstwa z zakresu genetyki i genomiki w prowincji Alberta w Kanadzie. Obejmują wszystkich świadczeniodawców opieki zdrowotnej, którzy koordynują publicznie finansowane badania nosicielstwa dla pacjentów objętych ubezpieczeniem zdrowotnym w Albercie.**

[318] *United Healthcare. (2026). Genetic Testing for Neurological Disorders. Pozyskano z: https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/comm-medical-drug/genetic-testing-neuromuscular-disorders.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.*

[319] *NHS. (2025). National Genomic Test Directory. Testing Criteria for Rare and Inherited Disease. Version 8.1 July 2025 (Official). Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inherited-disease-eligibility-criteria-V8.1.pdf, dostęp z 14.01.2026 r.*

[320] *NHS. (2025a). National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Explanatory note for 2025/26 National Genomic Test Directory for rare and inherited disease. Pozyskano z: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/08/rare-and-inheriteddisease-nationa-genomics-test-directory-V8.1.xlsx, dostęp z 14.01.2026 r.*

[321] *Alberta Precision Laboratories. (2025). Genetics & Genomics Carrier Testing Funding Guideline. GGPCR-00.016 Rev. 3.01. 11 Jun 2025. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/if-lab-hc-gls-genetics-and-genomics-carrier-testing-funding-guideline.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.*

[322] *Alberta Precision Laboratories. (2025). Next Generation Sequencing (NGS) Panels: Information for Ordering Providers. Pozyskano z: https://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-gls-ngs-panels-infomation-for%20ordering-providers.pdf, dostęp z 19.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ Badania nosicielstwa to testy genetyczne wykrywające bezobjawowych nosicieli chorób autosomalnych recesywnych (ang. *autosomal recessive*, AR), zwykle wykonywane w kontekście planowania potomstwa. Mogą obejmować m.in. panele NGS. Wytyczne nie obejmują badań chorób autosomalnych dominujących, sprzężonych z chromosomem X ani diagnostyki osób objawowych. ○ Rozszerzone panele przesiewowe (obejmujące wiele AR chorób w populacji ogólnej) zasadniczo nie są finansowane publicznie. ○ W celu uzyskania publicznie finansowanych badań nosicielstwa, wszystkie poniższe warunki muszą być spełnione: ○ osoba poddawana badaniu musi spełniać <u>jedno</u> z poniższych kryteriów: ○ potwierdzony w wywiadzie rodzinnym patogenny/ prawdopodobnie patogenny wariant AR (zgodnie z wytycznymi *American College of Medical Genetics and Genomics*, ACMG). Finansowane jest wtedy ukierunkowane badanie danego wariantu; zalecane jest badanie kaskadowe i dostarczenie raportu rodzinnego; ○ przy braku wywiadu rodzinnego w kierunku choroby AR badanie finansowane wyłącznie wtedy, gdy ryzyko reprodukcyjne dla danej choroby wynosi ≥1:600. ○ osoby z wywiadem rodzinnym silnie sugerującym znaną chorobę AR przy braku możliwości przebadania chorego krewnego lub uzyskania jego wyników mimo podjęcia uzasadnionych prób – finansowane może być badanie pojedynczego genu lub panelu wielogenowego w celu określenia statusu nosicielstwa. Może to obejmować pary z dwiema lub więcej stratami prenatalnymi lub postnatalnymi, gdy dostępna dokumentacja (w tym wcześniejsze badania lub testy biochemiczne) sugeruje AR; ○ badania nosicielstwa w przypadku ciąży z cechami sugerującymi chorobę AR u płodu są finansowane, jeśli: procedura inwazyjna jest przeciwwskazana, wynik nosicielstwa rodziców wpłynie na decyzje diagnostyczne, terapeutyczne lub dotyczące kontynuacji ciąży; ○ częstość nosicielstwa danej choroby musi być znana przynajmniej w jednej dobrze zdefiniowanej populacji. Ponieważ pacjenci mogą nie znać swojego pochodzenia, osoba badana nie musi pochodzić z populacji, dla której ustalono częstość nosicielstwa; ○ czułość kliniczna testu musi wynosić ≥70% w takiej populacji; ○ choroba musi mieć dobrze zdefiniowany fenotyp i pełną penetrację; ○ choroba musi być istotna klinicznie, tzn. wiązać się z upośledzeniem fizycznym lub poznawczym, negatywnym wpływem na jakość życia lub koniecznością interwencji medycznej bądź chirurgicznej; ○ choroba musi mieć początek prenatalny lub w dzieciństwie; ○ wyjątki mogą dotyczyć osób pochodzących z populacji izolowanych lub należących do grup etnicznych, dla których brak danych dotyczących częstości nosicielstwa i wykrywalności. Dodatkowo wyjątki mogą dotyczyć par spokrewnionych. <u>Zalecenia w zakresie paneli genowych NGS:</u> ○ Jeśli w rodzinie znany jest konkretny wariant patogenny, nie należy rozpoczynać diagnostyki od panelu NGS. W pierwszej kolejności należy wykonać badanie ukierunkowane na konkretny wariant.
ECHO Project 2026[323] **Kanada**	**Dokument dotyczy informacji na temat programu testów genetycznych padaczki w prowincji Ontario w Kanadzie.** ○ Od 1 października 2020 r. badania panelowe w kierunku padaczki, w tym jej rzadkich form, są finansowane publicznie dla pacjentów spełniających kryteria Ministerstwa Zdrowia Ontario (ang. Ontario Ministry Health, MOH). ○ Zgodnie z rekomendacjami doradczej grupy ds. genetyki padaczki, program testów genetycznych padaczki w Ontario (ang. *Ontario Epilepsy Genetics Testing Program*, OEGTP) zapewnia oparte na dowodach panele genetyczne dla odpowiednio kwalifikowanych pacjentów.
PHSA BC 2021[324] **Kanada**	**Dokument to polityka i wytyczne stosowane przy rozpatrywaniu publicznego finansowania przez Provincial Health Services Authority (PHSA) British Columbia badań laboratoryjnych i genetycznych wykonywanych poza prowincją lub poza krajem (ang. *Out of Province/Out of Country*, OOP/OOC) (<u>dotyczy to również testów paneli genowych NGS</u>).** ○ PHSA ocenia wnioski o finansowanie składane przez lekarzy zlecających w imieniu pacjentów z Kolumbii Brytyjskiej w zakresie medycznie uzasadnionych usług laboratoryjnych i/lub genetycznych, które nie są dostępne w prowincji. Jeśli pacjent wymaga wykonania usługi laboratoryjnej poza Kolumbią Brytyjską, ponieważ nie jest ona dostępna w prowincji, może ubiegać się o publiczne finansowanie przed wysłaniem próbki do laboratorium znajdującego się w innym miejscu w Kanadzie lub za granicą.

[323] *ECHO Project. (2026). The Ontario Epilepsy Genetic Testing Program [OEGTP]. Pozyskano z: https://oen.echoontario.ca/genetic-testing-program/, dostęp z 19.01.2026 r.*

[324] *Provincial Health Services Authority, & British Columbia Ministry of Health (PHSA BC). (2021). Out of Province/Out of Country Laboratory and Genetic Testing (Version 1.0). Pharmaceutical, Laboratory & Blood Services Division, Therapeutic Assessment and Access Branch. Pozyskano z: https://www.phsa.ca/plms/Documents/Policy-guidelines-OOP-OOC-Lab-Genetic-Testing.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o Program OOP/OOC bierze pod uwagę następujące kryteria dodatkowe: o znane istnienie przyczyny genetycznej dla badanego schorzenia; o wniosek złożony przez lekarza specjalistę posiadającego odpowiednie kwalifikacje do uzyskania świadomej zgody oraz zakres uprawnień do interpretacji i monitorowania wyników testu; o udział doradcy genetycznego lub genetyka medycznego; o wyraźna korzyść dla pacjenta (np. wpływ na leczenie); o przeprowadzenie odpowiednich konsultacji i wstępnych badań wykonywanych w prowincji. o Badania genetyczne mające na celu którykolwiek z poniższych celów nie kwalifikują się do finansowania w ramach OOP/OOC: o brak wpływu wyniku na opiekę lub leczenie pacjenta; o test genetyczny o charakterze jedynie predykcyjnym i niekonieczny do ustalenia lub zmiany sposobu leczenia; o podejrzenie wyraźnie niegenetycznej przyczyny; o diagnostyka/preselekcja genetyczna przedimplantacyjna zarodka; o testy, które są już obecnie dostępne i finansowane w prowincji w ramach innych programów finansowanych publicznie; o rozpoznanie kliniczne zostało już postawione na podstawie oceny lub innych badań i potwierdzenie genetyczne nie zmieni leczenia lub postępowania; o rozpoznanie genetyczne zostało już ustalone i wyjaśnia prezentację kliniczną.
NSO 2025[325], NSO 2025a[326], NSO 2026[327], NSO 2026a[328] **Kanada**	**Dokumenty dotyczą badań molekularnych oferowanych przez Newborn Screening Ontario (NSO) w kierunku genów związanych z chorobami objętymi badaniami przesiewowymi noworodków.** o NSO to program koordynujący badania przesiewowe noworodków w prowincji Ontario. Oferuje m.in. badania molekularne: panele NGS umożliwiające analizę genów, w tym badanie genów jądrowych powiązanych z chorobami mitochondrialnymi. o Panele, w zależności od wskazania, obejmują zróżnicowaną liczbę genów (od pojedynczych do ponad 100, a w niektórych przypadkach do ponad 250 genów). Przykładowe wskazania dla paneli NGS: homocystynuria, niedobory tetrahydrobiopteryny, choroby cyklu mocznikowego, zespół Aicardiego-Goutièresa, choroby mitochondrialne, choroba Leigha, postępujące zewnętrzne porażenie mięśni oczu i atrofia nerwu wzrokowego, niedobór kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej, itd. o Badania molekularne są dostępne nie tylko dla niemowląt z pozytywnym wynikiem standardowego testu przesiewowego noworodków, ale również dla: każdej osoby ze wskazaniami do diagnostyki lub objawami chorób, badań na nosicielstwo (w tym badania wariantów rodzinnych i pełne sekwencjonowanie genów u partnerów reprodukcyjnych), badania prenatalne, gdy warianty rodzinne zostały już wcześniej zidentyfikowane lub istnieje kliniczne podejrzenie choroby.
Quebec 2025[329], Quebec 2025a[330] **Kanada**	**Dokumenty zawierają katalog procedur diagnostyki molekularnej, w tym klasycznych i wirtualnych paneli NGS, które są finansowane ze środków publicznych w prowincji Quebec.** o Kody procedur związanych z NGS obejmują sekwencjonowanie paneli kilka genów z eksomu, transkryptomu lub całego genomu (panele wirtualne), albo wspólnego panelu kilkudziesięciu genów. Panele te mogą być używane w różnych wskazaniach klinicznych. o Kody kompilacji (przypisanie danej analizy do konkretnego wskazania) dla diagnostyki molekularnej chorób dziedzicznych: o kod 55318: choroby dziedziczne, mutacja rodzinna do potwierdzenia lub badań przesiewowych rodziny (sekwencjonowanie Sangera); o kod 55319: choroby dziedziczne, mutacja rodzinna do potwierdzenia lub badań przesiewowych rodziny (metoda NGS).

[325] *Newborn Screening Ontario. (2025). Molecular Diagnostics. Requisition and gene lists. Turnaround times. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[326] *Newborn Screening Ontario. (2025a). Gene and Variant List for Panels Offered at NSO. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/media/05nni5sk/gene_lists_v13_dec-2025_cftr-variants-with-updated-nomenclature.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[327] *Newborn Screening Ontario. (2026). Molecular Diagnostics FAQ. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/molecular/molecular-diagnostics-faq/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[328] *Newborn Screening Ontario. (2026a). Diagnostic Testing. Pozyskano z: https://www.newbornscreening.on.ca/en/health-care-providers/diagnostic-testing/, dostęp z 20.01.2026 r.*

[329] *Gouvernement du Québec. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale, 2025–2026 (Édition 2025–2026). Ministère de la Santé et des Services sociaux. Pozyskano z: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-01W.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.*

[330] *Gouvernement du Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2025). Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2025-2026 : Les annexes (Édition 2025-2026). Bibliothèque et Archives nationales du Québec. Pozyskano z: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2025/25-922-02W_Annexes.pdf, dostęp z 02.02.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o Kody te powinny być używane wyłącznie do sekwencjonowania mutacji w genach, dla których nie istnieje już inny kod badań przesiewowych rodzinnych. o Wirtualne panele genowe stosuje się we: wrodzonych niedoborach odporności, chorobach neuromięśniowych (dystrofie, miopatie, zespoły miasteniczne, hipertermia złośliwa, rabdomiolizy), chorobach mitochondrialnych, zaburzeniach neurorozwojowych i neurodegeneracyjnych (m.in. upośledzenia intelektualne, ALS i inne), chorobach autozapalnych i innych rzadkich chorobach immunologicznych, rzadkich chorobach metabolicznych, rzadkich nowotworach. *Komentarz analityka AOTMiT: w prowincji Quebec w diagnostyce chorób rzadkich stosuje się w większości przypadków wirtualne panele genowe NGS oparte głównie o WES, jednak zasady rozliczania paneli NGS dotyczą też rozliczania paneli NGS klasycznych (nie wirtualnych). W praktyce stosowanie paneli wirtualnych opartych na WES (pomimo, że jest opcją bardziej kosztowną od klasycznych paneli NGS) pozwala na reinterpretację wyników bez pobierania ponownie materiału biologicznego.*
INESSS 2024[331] **Kanada**	**Dokument dotyczy zasad i kryteriów stosowania sekwencjonowania obejmującego cały genom w porównaniu z sekwencjonowaniem ukierunkowanym na ograniczoną liczbę genów w poszukiwaniu wariantów germinalnych. Analiza została przygotowana przez INESSS (publiczna instytucja rządowa prowincji Quebec, zajmująca się oceną technologii medycznych, leków oraz praktyk klinicznych).** o Zgodnie z literaturą naukową oraz stanowiskami towarzystw naukowych, stosowanie ukierunkowanego NGS jest zalecane w przypadku wyraźnego i specyficznego fenotypu, którego geny lub warianty przyczynowe są łatwe do określenia. Jest ono również zalecane w schorzeniach o niskiej do umiarkowanej heterogeniczności fenotypowej lub genetycznej oraz w chorobach należących do jednej kategorii klinicznej, dla których specyficzny panel jest bardziej opłacalny niż WES. o Analiza kosztów podejść sekwencjonowania ukierunkowanego i genomowego w Quebecu pokazuje, że nie można wiarygodnie oszacować precyzyjnych kryteriów ilościowych (liczba kilobaz lub genów do sekwencjonowania), przy których bardziej opłacalne byłoby przejście z podejścia ukierunkowanego na podejście genomowe. o WES jest już szeroko stosowane w diagnostyce chorób rzadkich, a wraz ze spadkiem kosztów i wzrostem efektywności zestawów do wychwytywania eksomu i przygotowania bibliotek, częściowo zastępuje stosowanie sekwencjonowania ukierunkowanego w wielu okolicznościach.
INESSS 2023[332] **Kanada**	**Dokument dotyczy zasad i kryteriów doboru genów do diagnostyki molekularnej konstytucyjnych chorób genetycznych metodą NGS w celu jej wdrożenia. Analiza została przygotowana przez INESSS w prowincji Quebec w Kanadzie.** o Geny włączane do panelu NGS diagnostycznego zgodnie z zaleceniami American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) rekomenduje się włączenie wszystkich genów związanych z daną chorobą Mendla (ang. *genes associated with a given Mendelian disease*, GAD), dla których wiarygodność związku z chorobą jest definitywna, silna lub umiarkowana. Z kolei według Genomics England PanelApp oraz Gene2Phenotyp (G2P, *European Bioinformatics Institute*) zaleca się włączanie wyłącznie genów o definitywnej lub silnej wiarygodności dowodów. Zaleca się również, w stosownych przypadkach, uwzględnianie GAD zaangażowanych w diagnostykę różnicową w celu maksymalizacji czułości testu. Ponadto niektóre towarzystwa naukowe sugerują, że geny o niepełnej penetracji oraz niektóre geny o niepewnym znaczeniu (ang. *genes of uncertain significance*, GUS) z ograniczoną wiarygodnością, dla których pojawiły się nowe dowody naukowe, mogą być również włączane, z zachowaniem ostrożności. W takim przypadku od pacjenta należy wcześniej uzyskać świadomą zgodę na ujawnienie wyników, wyjaśniając możliwość uzyskania wyników niejednoznacznych, a wyniki te powinny być jasno opisane i przedstawione w raporcie klinicznym w sekcji odrębnej od GAD. Przy tworzeniu i utrzymywaniu list genów należy uwzględniać dowody naukowe wskazujące na kliniczny związek genów z chorobą, udokumentowane w różnych zasobach (np. GenCC, OMIM, ClinGen, DECIPHER oraz PanelApp). o Zawartość paneli diagnostycznych powinna być regularnie monitorowana i często aktualizowana. ClinGen proponuje interwały czasowe dla procedur ponownej oceny w zależności od poziomu wiarygodności dowodów wskazujących na kliniczną asocjację gen–choroba, natomiast ACMG zaleca ręczny przegląd co sześć miesięcy. o Nie ma wymogu rutynowej ponownej analizy danych sekwencjonowania przez laboratoria. Jednakże, jeśli status określonego wariantu został przeklasyfikowany, dobrą praktyką kliniczną jest zidentyfikowanie przez laboratorium zainteresowanych pacjentów i sporządzenie raportu uzupełnionego dla lekarza zlecającego.

[331] *INESSS. (2024b). Principes et critères permettant de baliser le recours au séquençage pangénomique par rapport au séquençage ciblé d'un nombre limité de gènes pour la recherche de variants germinaux. Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Approche_SNG_genetique_germinale_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[332] *INESSS. (2023a). Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération (SNG). Rapport en soutien aux travaux du RQDM. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Choix_genes_SNG_EC.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
INESSS 2024a[333], INESSS 2024b[334], INESSS 2023a[335], INESSS 2022[336] **Kanada**	**Dokumenty dotyczą rekomendacji dla zastosowania paneli NGS w diagnostyce chorób rzadkich.** Pozytywne rekomendacje dotyczą następujących wskazań: o niepełnosprawności intelektualnej lub globalnych opóźnień rozwojowych (chorób mitochondrialnych) – INESSS 2024a: o zaleca się stosowanie równoległych masowych technik NGS; o WES należy rozważyć w przypadku negatywnych wyników z panelu celowanego. o wrodzonych wad odporności (ang. *inborn errors of immunity*, IEI) – INESSS 2024b: o proponowana analiza genetyczna opiera się na 12 wirtualnych panelach wykorzystujących dane uzyskane z WES: 11 paneli wirtualnych ukierunkowanych (zawierających od 9 do 228 genów) oraz 1 szeroki panel dla IEI (497 genów); o celem stosowania paneli wirtualnych jest ograniczenie ryzyka wykrycia wariantów o nieokreślonym znaczeniu oraz przyspieszenie analizy wyników o chorób mieloidalnych – INESSS 2023a: o zaleca się stosowanie panelu 143 genów związanych z nowotworami mieloidalnymi, obejmującego trzy grupy schorzeń: zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS), nowotwory mieloproliferacyjne (ang. *myeloproliferative neoplasms*, MPN) oraz klonalne cytopenie o nieokreślonym znaczeniu (ang. *clonal cytopenias of undetermined significance*, CCUS); o chorób sercowo-naczyniowych o podłożu dziedzicznym (kardiomiopatii, arytmii i aortopatii) – INESSS 2022: o zalecane jest wdrożenie 17 wirtualnych paneli genowych opartych na sekwencjonowaniu 445 genów, z których do 97 będzie raportowanych zgodnie z aktualną wiedzą.
HAS 2024[337] **Francja**	**Dokument dotyczy panelu NGS do leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour*, GIST). Analiza została przygotowana przez Haute Autorité de Santé (HAS) we Francji.** o HAS uznaje, że finansowanie procedury panelu genów NGS u pacjentów z GIST jest uzasadnione w następujących sytuacjach: o w zakresie sekwencjonowania i analizy genów KIT i PDGFRA: o w przypadkach miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych GIST o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu; o w przypadkach podejrzenia GIST u pacjenta, u którego badanie histopatologiczne nie pozwoliło jednoznacznie ustalić rozpoznania (przypadki złożone); o w zakresie sekwencjonowania i analizy genów NTRK1/2/3 (RNA): o w przypadkach opornych na leczenie lub nawrotowych, miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych pediatrycznych GIST typu *wild-type*. o HAS uznaje, że sekwencjonowanie NGS powinno być wykonywane na materiale z biopsji tkankowej lub na materiale operacyjnym, jeśli jest on dostępny.
HAS 2025[338] **Francja**	**Dokument dotyczy stosowania ukierunkowanego NGS oraz analizy paneli genów (panel 18 genów do diagnostyki kardiomiopatii przerostowej i panel 48 genów do diagnostyki różnych postaci kardiomiopatii) w celu identyfikacji zmian molekularnych odpowiedzialnych za dziedziczne kardiomiopatie w rutynowej praktyce klinicznej.**

[333] *INESSS. (2024). Next-generation sequencing (NGS) panels for intellectual disability or global developmental delays. Québec, INESSS. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_maladies_mitochondriales_SNG_Summary.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[334] *INESSS. (2024a). Panel des erreurs innées de l'immunité par séquençage de nouvelle generation. Rapport d'évaluation sur le rapatriement d'analyses réalisées hors Québec Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panel_EII_EC_VF.pdf, dostęp z 20.01.2026 r.*

[335] *INESSS. (2023). Gene panel for the identification of myeloid mutations by NGS. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English Summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_mutations_myeloides_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.*

[336] *INESSS. (2022). Hereditary Cardiovascular diseases NGS Panel. Evaluation report on the repatriation of an analysis carried out outside of the province of Québec. English summary. Pozyskano z: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/INESSS_Panels_Cardiogenetique_Summary.pdf. dostęp z 20.01.2026 r.*

[337] *HAS. (2024). Next generation sequencing gene panel for gastrointestinal stromal tumour care (INAHTA Brief Issue 2024). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-10/next_generation_sequencing_gene_panel_for_gastrointestinal_stromal_tumour_care.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

[338] *HAS. (2025). Next-generation sequencing of targeted gene panels in the diagnosis of hereditary cardiomyopathies (INAHTA Brief Issue 2025). HAS, French National Authority for Health. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/next-generation_sequencing_of_targeted_gene_panels_in_the_diagnosis_of_hereditary_cardiomyopathies_-_inahta_brief.pdf, dostęp z 21.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o HAS zaleca refundację ukierunkowanego wysokoprzepustowego sekwencjonowania paneli genów u pacjentów z podejrzeniem dziedzicznych kardiomiopatii. o HAS uznaje, że analiza ukierunkowanych paneli genów metodą NGS ma istotną użyteczność kliniczną, ponieważ umożliwia: o jednoczesną identyfikację zmian w wielu genach; o wykrywanie rzadkich lub mnogich wariantów niewykrywalnych metodami bardziej ukierunkowanymi; o identyfikację przypadków złożonych z towarzyszącymi zespołami chorobowymi; o ukierunkowanie i personalizację postępowania z pacjentem; o badania przesiewowe krewnych w celu oceny ryzyka genetycznego, wdrożenia odpowiedniego nadzoru kardiologicznego oraz zastosowania działań profilaktycznych.
HAS 2025a[339] **Francja**	**Dokument dotyczy finansowania paneli genowych NGS w postnatalnej genetyce konstytucyjnej obejmującej najczęstsze aminoacydopatie (hiperfenyloalaninemia, zaburzenia cyklu mocznikowego, leucynoza, tyrozynemia typu 1, homocystynuria spowodowana niedoborem CBS (syntazy β-cystationinowej)).** o Panele NGS są wskazane dla następujących pacjentów: o z anomalią biologiczną sugerującą etiologię genetyczną; o dla których wstępna ocena kliniczna nie pozwoliła na postawienie dokładnej diagnozy ze względu na nietypowy lub niepełny obraz kliniczny; o W ww. przypadkach możliwe jest wykonanie analizy obejmującej wiele genów. Wskazano także, że NGS pozwala na jednoczesną analizę kilku genów zaangażowanych w podobne lub nakładające się objawy kliniczne. o HAS podkreśla potrzebę przeprowadzania analiz paneli genetycznych w laboratoriach, które rozwinęły wiedzę specjalistyczną w zakresie rozpatrywanych wskazań i są powiązane z ośrodkami referencyjnymi zajmującymi się chorobami rzadkimi, odpowiadającymi tym wskazaniom.
BVDH 2023[340] **Niemcy**	**Dokument to oświadczenie/komunikat *Berufsverband Deutscher Humangenetiker* e. V. dotyczący polityki zdrowotnej: NGS w opiece ambulatoryjnej i szpitalnej.** o Diagnostyka genetyczna (w tym panele genów NGS) jest w dużej mierze realizowana w centrach medycznych (niem. *Medizinisches Versorgungszentrum*, MVZ) w ramach opieki kontraktowej i powinna być dostępna zarówno dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i hospitalizowanych. Wszystkie laboratoria są akredytowane, stosują standardy jakościowe i rutynowo analizują panele genów oraz badania eksomu. o NGS jest rekomendowane i wykonywane jako pierwsze badanie, np. u poważnie chorych dzieci, zapewniając wysoką wykrywalność wariantów patogennych. o Usługi NGS są rozliczane w Niemczech za pomocą stawek w niemieckim systemie rozliczeń medycznych (niem. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab*, EB) GOP 11513 (procedura „poszukiwania mutacji postnatalnych w celu wykrycia lub wykluczenia klinicznie istotnej lub wywołującej chorobę konstytucjonalnej mutacji genomowej"). o W 2020 r. zakres badań NGS objęty finansowaniem ze środków publicznych został znacząco poszerzony. Wskazuje się przy tym, że w diagnostyce genetycznej rzadkich chorób niejasne warianty sekwencji muszą być oceniane interdyscyplinarnie w indywidualnym kontekście klinicznym. o W przypadku prywatnych ubezpieczeń konieczne są wnioski o pokrycie kosztów, które często są akceptowane tylko, jeśli wynik diagnostyczny od razu prowadzi do bezpośredniej decyzji terapeutycznej. W większości przypadków nie jest możliwe przewidzenie terapii przed diagnozą.
KBV 2026[341] **Niemcy**	**Dokument dotyczy Jednolitej Skali Oceny Świadczeń Medycznych (niem. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab*, EB), czyli oficjalnego katalogu i systemu punktowej wyceny świadczeń ambulatoryjnych, który obowiązuje w systemie ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego w Niemczech.** Zakres świadczeń objętych finansowaniem ze środków publicznych: o Sekcja 11.4 katalogu obejmuje diagnostykę in vitro konstytucyjnych zmian genetycznych w tkankach i narządach (w tym w chorobach rzadkich). Rozliczenie pozycji taryfy opłat sekcji 11.4.2 (genetyczna diagnostyka in vitro chorób monogenowych) i 11.4.3 (diagnostyka in vitro konstytucyjnych zmian genetycznych w chorobach syndromalnych lub rzadkich) wymaga podania czy badanie jest diagnostyczne, predykcyjne czy prenatalne.

[339] *HAS. (2025a). Séquençage haut débit ciblant un panel de gènes dans la prise en charge médicale des aminoacidopathies les plus fréquentes - rapport d'évaluation. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639045/fr/sequencage-haut-debit-ciblant-un-panel-de-genes-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-aminoacidopathies-les-plus-frequentes-rapport-d-evaluation, dostęp z 21.01.2026 r.*

[340] *BVDH-Verbandsmitteilungen. (2023). Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung. medizinische genetik, 35(1), 83–87. https://doi.org/10.1515/medgen-2023-2011.*

[341] *Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). (2026). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EB): Stand 1. Quartal 2026. Pozyskano z: https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ Katalog świadczeń obejmuje m.in. pozycje (nr 11511–11513, 11516 i 11517), które mogą być rozliczane tylko w przypadku podejrzenia rzadkiej choroby genetycznej o częstości ≤ 5:10 000. Kod 11513 Poszukiwanie mutacji po urodzeniu w celu wykrycia lub wykluczenia konstytucyjnej mutacji genomowej istotnej lub wywołującej chorobę uwzględnia: ○ pełną analizę sekwencji, ○ bioinformatyczną analiza uzyskanych danych sekwencyjnych, ○ fakultatywny zakres świadczenia obejmuje badanie niekodujących elementów genetycznych, ○ Pełne badanie genu obejmuje co najmniej analizę sekwencji kodujących (eksomów) oraz sekwencji sygnałowych istotnych dla transkrypcji i translacji. Badania kontrolne (kontrola amplifikacji, kontaminacji, identyfikacja) nie podlegają odrębnemu rozliczeniu. ○ Kody, które odnoszą się do rozliczania badań paneli genów metodą NGS to głównie 11513, ale również 11302, 11303 i kody/badania, które mogą być realizowane metodą NGS poprzez zdefiniowany już panel genów: 11448 (poszukiwanie mutacji w genach wywołujących poszerzenie aorty piersiowej i wiążących się z ryzykiem rozwarstwienia aorty), 11356 (zespół Noonan – dodatkowe geny). ○ Pozycje taryfy opłat z zakresu 11.4 (diagnostyka in vitro konstytucyjnych zmian genetycznych) mogą być rozliczane wyłącznie przez: ○ lekarzy specjalistów w dziedzinie genetyki człowieka; ○ lekarzy posiadających dodatkową specjalizację z zakresu „genetyka medyczna"; ○ lekarzy realizujących świadczenia zlecone określone w rozdziale 11 (świadczenia z zakresu genetyki człowieka) oraz posiadających zgodę na rozliczanie badań z zakresu genetyki człowieka. Wycena świadczeń: ○ Za każde ukończone 250 kodujących zasad wycena wynosi 69,05 €, 542 punkty (od 21. usługi w ramach jednego przypadku chorobowego wycena wynosi 271 punkty za każde 250 kodujących zasad). Maksymalna wartość punktowa: 24 914 punktów w przypadku choroby. ○ Wycena interpretacji wyników analizy NGS (kod 11302): 118,10 €, 927 punktów; ○ Badanie jednej lub kilku konstytucjonalnych mutacji znanych w rodzinie (kod 11518): ○ za każdą sekwencję docelową: 84,98 €, 667 punktów; ○ maksymalna liczba punktów dla jednego przypadku chorobowego: 2 668.
RIZIV 2026[342], RIZIV 2026a[343] **Belgia**	**Dokumenty dotyczą warunków zwrotu kosztów przez *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering* (RIZIV) badań wykonanych przez laboratorium w Belgii.** ○ Obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne pokrywa koszty badań wykonywanych przez m.in. pracownię genetyki, pod warunkiem, że badania te wykonywane są w akredytowanych laboratoriach i przez wykwalifikowanych świadczeniodawców. ○ Oficjalna lista badań genetycznych objętych refundacją w Belgii (RIZIV/INAMI, art. 33) uwzględnia m.in. panele genowe NGS. Refundacją objęte są wskazania z następujących obszarów: ○ neurologia (np. niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia ruchowe, choroby nerwowo-mięśniowe, dziedziczne paraplegie spastyczne), ○ kardiologia (np. dziedziczne choroby serca, rodzinny tętniak aorty piersiowej, kardiomiopatia przerostowa), ○ choroby metaboliczne (np. lizosomalne choroby spichrzeniowe, choroby mitochondrialne, choroby metaboliczne), ○ immunologia (np. atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy, pierwotne niedobory odporności, dziedziczne niedokrwistości hemolityczne), ○ nefrologia (np. wady nerek i dróg moczowych, dziedziczne choroby nerek, zespół nerczycowy), ○ okulistyka i audiologia (np. dystrofie rogówki, wrodzony niedosłuch, dystrofie siatkówki, zespół Waardenburga), ○ dermatologia (np. zespół Ehlersa-Danlosa, pęcherzowe oddzielanie się naskórka) ○ ortopedia (np. wrodzona łamliwość kości, osteoporoza genetyczna), ○ endokrynologia (np. cukrzyca monogenowa, hipogonadyzm hipogonadotropowy), ○ onkogenetyka (np. rodzinna polipowatość jelita grubego, niedokrwistość Fanconiego, zespoły mielodysplastyczne i białaczki z predyspozycją germinalną).

[342] *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026). De terugbetalingsvoorwaarden van onderzoeken die door een laboratorium zijn uitgevoerd. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen-en-diensten/laboratoria, dostęp z 22.01.2026 r.*

[343] *Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). (2026a). Limitatieve lijst. Annexe 1 – Bijlage 1. Pozyskano z: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijst_laboratoria_terugbetaling_artikel_33.pdf, dostęp z 22.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
NZA 2026[344] **Królestwo Niderlandów**	**Dokument dotyczy tabeli taryf Holenderskiego Urzędu ds. Opieki Zdrowotnej (nl. *Nederlandse Zorgautoriteit*, NZA) obowiązującej od 1 stycznia 2026 r. dla produktów obejmujących diagnozę i leczenie oraz pozostałych produktów opieki zdrowotnej publicznie dostępnych w Królestwie Niderlandów.** o Badanie molekularne defektów genowych w określonym zestawie genów (kod 191145 – panel genowy NGS) jest finansowane do maksymalnej kwoty 1872,64 EUR na pacjenta.
MBS 2025[345]**, AGDHDA 2025**[346] **Australia**	**Dokumenty dotyczą listy usług dostępnych w Medicare Benefits Schedule (MBS) oraz aktualnego wykazu świadczeń MBS dostępnych dla ubezpieczonych w Australii.** o Wśród usług genetycznych (kategoria 6., grupa P7 Genetyka) dostępne są usługi związane z panelami genowymi: o kod 73398 – analiza wariantów w ≥8 genach (JAK2, CALR, MPL) w diagnostyce czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 420,00 AUD; refundacja: 315,00 / 357,00 AUD; o kod 73399 – analiza wariantów w ≥20 genach (JAK2, CALR, MPL) w diagnostyce pierwotnej mielofibrozy kwalifikowanej do przeszczepienia; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 700,00 AUD; refundacja: 525,00 / 595,50 AUD; o kod 73416 – wykrywanie germinalnych wariantów w dziedzicznych zaburzeniach rytmu serca / kanałopatiach (m.in. KCNQ1, KCNH2, SCN5A, RYR2); 1× w ciągu życia; opłata: 1 200,00 AUD; refundacja: 900,00 / 1 095,50 AUD; o kod 73422 – panel genów w diagnostyce dziedzicznych chorób nerwowo-mięśniowych; 1× w ciągu życia; opłata: 1 200,00 AUD; refundacja: 900,00 / 1 095,50 AUD; o kod 73425 – prenatalny panel genowy w podejrzeniu genetycznej choroby nerwowo-mięśniowej (próbka płodu); 1× na ciążę; opłata: 1 800,00 AUD; refundacja: 1 350,00 / 1 695,50 AUD; o kod 73426 – prenatalny panel genowy (płód + oboje rodzice) w podejrzeniu genetycznej choroby nerwowo-mięśniowej; 1× na ciążę; opłata: 2 400,00 AUD; refundacja: 1 800,00 / 2 295,50 AUD; o kod 73429 – panel genowy w diagnostyce glejaków (IDH1/2, 1p/19q, H3F3A, TERT, EGFR, CDKN2A/B, BRAF); 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 887,90 AUD; refundacja: 665,95 / 783,40 AUD; o kod 73440 – badanie genów związanych z wrodzoną / dziecięcą utratą słuchu; 1× w ciągu życia; opłata: 1 200,00 AUD; refundacja: 900,00 / 1 095,50 AUD; o kod 73441 – jak wyżej, z analizą próbek pacjenta i obojga rodziców; 1× w ciągu życia; opłata: 2 100,00 AUD; refundacja: 1 575,00 / 1 995,50 AUD; o kod 73445 – panel ≥25 genów (DNA+RNA) w podejrzeniu nowotworów hematologicznych mieloidalnych; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 1 100,00 AUD; refundacja: 825,00 / 995,50 AUD; o kod 73446 – panel ≥25 genów (DNA+RNA) w podejrzeniu nowotworów limfoidalnych; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 1 100,00 AUD; refundacja: 825,00 / 995,50 AUD; o kod 73447 – panel ≥25 genów (DNA) w nowotworach mieloidalnych; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 927,90 AUD; refundacja: 695,95 / 823,40 AUD; o kod 73448 – panel ≥25 genów (DNA) w nowotworach limfoidalnych; 1× na epizod diagnostyczny; opłata: 927,90 AUD; refundacja: 695,95 / 823,40 AUD.
MZCR 2026[347]**, MZCR 2026a**[348] **Czechy**	**Dokumenty dotyczą bazy danych zawierającej zestawienie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.** o Badanie metodą NGS dla zmian germinalnych jest objęte finansowaniem (kod 94363). Obejmuje celowaną analizę zmian germinalnych w ludzkim genomie z wykorzystaniem technologii NGS. Kategoria P – w pełni refundowane; tryb ambulatoryjny; ograniczenie miejsca: S – wyłącznie w wyspecjalizowanym ośrodku; ograniczenie częstotliwości: 1/życie dla danej grupy genów.

[344] *Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). (2026). Tarieventabel dbc-zorgproducten en overige zorgproducten. Pozyskano z: https://puc.overheid.nl/PUC/Handlers/DownloadDocument.ashx?identifier=PUC_807676_22&versienummer=1, dostęp z 23.01.2026 r.*

[345] *Medicare Benefits Schedule (MBS). (2025). MBS Online. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/Content/Home?Open=&utm_source=health.gov.au&utm_medium=redirect&utm_campaign=digital_transformation&utm_content=mbsonline, dostęp z 23.01.2026 r.*

[346] *Australian Government Department of Health, Disability and Ageing. (2025). Medicare Benefits Schedule Book (Operating from 1 November 2025). Commonwealth of Australia. Pozyskano z: https://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/650f3eec0dfb990fca25692100069854/928fae91a23256aaca258d0d0007eede/$FILE/MBS%20Book%201%20November%202025.pdf, dostęp z 23.01.2026 r.*

[347] *Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Databáze zdravotních výkonů. Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/, dostęp z 26.01.2026 r.*

[348] *Ministerstvo Zdravotnictvi Ceske Republiky (MZCR). (2026). Registrační list – 94363. CÍLENÁ ANALÝZA LIDSKÉHO GERMINÁLNÍHO GENOMU TECHNOLOGIÍ SEKVENACE NOVÉ GENERACE (NGS). Pozyskano z: https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/94363/, dostęp z 26.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ Metoda służy do detekcji wariantów genetycznych w dużej liczbie genów lub w wybranych obszarach genomu w trakcie jednej analizy. Istotą świadczenia jest masowo równoległe badanie wybranych fragmentów ludzkiego genomu germinalnego z wykorzystaniem technologii NGS. Badanie umożliwia identyfikację wariantów patogennych odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój określonych grup chorób dziedzicznych (np. wrodzona głuchota, niepełnosprawność intelektualna, dziedziczne choroby metaboliczne, dziedziczne choroby nowotworowe, zespoły kliniczne, kardiomiopatie). Metoda nie wykrywa niektórych typów zmian genomowych (np. dużych rearanżacji genowych lub ekspansji trójnukleotydowych) i wymaga celowanego potwierdzenia wykrytych wariantów patogennych inną metodą molekularno-genetyczną.

BAG 2026[349]
 	
Szwajcaria
	Dokument dotyczy wykazu analiz laboratoryjnych wykonywanych w ramach obowiązkowego ubezpieczenia zdrowotnego w Szwajcarii.
	
	○ Diagnostyka musi z akceptowalnym prawdopodobieństwem prowadzić do:
	  ○ podjęcia decyzji dotyczących leczenia lub
	  ○ istotnej zmiany dotychczas stosowanego leczenia lub
	  ○ istotnej zmiany koniecznych badań (itp. w celu terminowego zapobiegania, wykrywania lub leczenia typowych powikłań), lub
	  ○ rezygnacji z dalszych badań dotyczących typowo oczekiwanych objawów choroby, chorób wtórnych lub dolegliwości.
	○ Spełnienie jednego z powyższych warunków jest wystarczające do pokrycia kosztów przez obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne (niem. *Obligatorische Krankenpflegeversicherung*, OKP). Analizy, w przypadku których już w momencie zlecenia wiadomo, że wynik nie doprowadzi do żadnej z powyższych konsekwencji, są wyłączone z refundacji.
	○ W wykazie analiz panele NGS dzielą się na:
	  ○ panele chorobowo-specyficzne (kody .60) – ukierunkowane na niewielką liczbę genów (zwykle 1–10) charakterystycznych dla konkretnego schorzenia, dobierane na podstawie fenotypu pacjenta; przykłady: neurofibromatoza (6214.60), wrodzony przerost nadnerczy (6234.60), rzadkie dziedziczne zespoły nowotworowe (6247.60).
	  ○ panele szerokie / układowe (kody .61) – obejmujące zwykle 11–100 genów związanych z chorobami wieloukładowymi lub dotyczącymi określonych układów narządów; przykłady: choroba Ehlersa-Danlosa (6212.61), choroba Marfana (6210.61), dystrofie siatkówki (6283.61), a także panele szerokie dla chorób mendlowskich układu krwi i odporności (6207.61).
	  ○ panele bardzo szerokie (kody .62) – obejmujące >100 genów, stosowane w diagnostyce chorób Mendla o niejednoznacznym lub heterogennym fenotypie, zwłaszcza gdy wcześniejsze badania były negatywne; przykład: zespoły z zaburzeniem wzrostu (6273.62).
	○ W większości kodów obowiązują następujące uniwersalne zasady:
	  ○ badania NGS (panele) są diagnostyczne, nie przesiewowe;
	  ○ nie są przeznaczone do przesiewu nosicielstwa, testów predykcyjnych ani presymptomatycznych;
	  ○ mają służyć wyjaśnieniu objawów u pacjenta, nie jako badanie profilaktyczne;
	  ○ we wszystkich panelach NGS obowiązuje zasada: nie stosować panelu, jeśli znana jest mutacja rodzinna, ponieważ wtedy stosuje się test celowany;
	  ○ wynik pozytywny każdego z panelów NGS musi zostać potwierdzony sekwencjonowaniem Sangera;
	  ○ badania panelowe NGS może zlecać tylko lekarz z tytułem zgodnym ze Szwajcarską Ustawą o Zawodach Medycznych (niem. *Medizinalberufegesetz*, MedBG) (genetyka medyczna, pediatria metaboliczna, hematologia, onkologia). Zakaz zlecania przez lekarza POZ, chiropraktyków, itp.;
	  ○ badania panelowe NGS mogą wykonywać wyłącznie wyspecjalizowane laboratoria genetyczne;
	  ○ w przypadku badań rodzinnych stosuje się dodatkowo kod 6009.09 dodatkowa opłata za badanie zdrowych i/lub dotkniętych chorobą członków rodziny pacjenta indeksowego lub nienarodzonego dziecka, które jest konieczne do: pośredniego wykrycia niescharakteryzowanej, rodzinnej mutacji poprzez badanie sprzężeń, bezpośredniego wykrycia mutacji, gdy pobranie próbki od pacjenta indeksowego lub osób dotkniętych chorobą jest niemożliwe lub nie do przyjęcia;
	○ Dokument wyszczególnia szereg grup chorób rzadkich, w diagnostyce których wykonuje się panele NGS:
	  ○ choroby krwi, układu krzepnięcia lub układu odpornościowego;
	  ○ choroby skóry, tkanki łącznej, kości (np. neurofibromatoza, zespół Ehlersa – Danlosa);
	  ○ choroby metaboliczne i endokrynologiczne (np. choroba Fabry'ego i Gauchera, galaktozemia, nietolerancja fruktozy);
	  ○ choroby nowotworowe (germinalne predyspozycje, np. zespół Lyncha, rzadkie zespoły nowotworowe);
	  ○ zaburzenia motoryczne i/lub poznawcze (np. miopatie miotubularne, inne rzadkie zaburzenia neurologiczne);

[349] *Bundesamt für Gesundheit (BAG). (2026). Analysenliste (Ausgabe vom 1. Januar 2026). Schweizerische Eidgenossenschaft. Pozyskano z: https://www.bag.admin.ch/dam/de/sd-web/Tt1ZCXfTmDbd/Analysenliste%20per%201.%20Januar%202026.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	○ rzadkie choroby urogenitalne; ○ choroby narządów zmysłów (okulistyka/otologia, np. dystrofia rogówki lub siatkówki, choroby plamki żółtej); ○ inne rzadkie zespoły genetyczne.
AIHTA 2024[350] **Austria/Niemcy**	**Dokument dotyczy przeglądu (ang. *Rapid Review*) obecnie dostępnych technologii i platform masowego sekwencjonowania równoległego (w tym obejmującego NGS) przygotowanego przez Austrian Institute for Health Technology Assesment (AIHTA).** Austria: ○ Opieka medyczno-genetyczna w Austrii przypisana jest w austriackim planie strukturalnym ochrony zdrowia przede wszystkim do sześciu Centrów Medycyny Genetycznej (niem. *Zentren für medizinische Genetik*, ZMG), działających przy uniwersyteckich klinikach. Ośrodki te dysponują pełnymi strukturami ambulatoryjnymi dla diagnostyki kliniczno-genetycznej i poradnictwa genetycznego, a także laboratoriami diagnostycznymi dla wszystkich istotnych wskazań, przy czym zakres oferowanych analiz różni się w zależności od wielkości danego centrum. ○ Koszty wszystkich medycznie uzasadnionych badań genetycznych (w tym paneli NGS) w opiece ambulatoryjnej w Austrii są pokrywane przez instytucje ubezpieczeń społecznych bez udziału własnego pacjentów. ZMG pełnią także szerokie funkcje opieki klinicznej w swoich regionach, m.in. poprzez poradnictwo za pomocą łączy satelitarnych w innych szpitalach oraz wspierają interpretację i interdyscyplinarne omawianie złożonych przypadków. Ponadto odgrywają istotną rolę w diagnostyce osób z chorobami rzadkimi. ○ W austriackim katalogu świadczeń Ministerstwa Spraw Społecznych, Zdrowia, Opieki i Ochrony Konsumentów z 2023 r. diagnostyka genetyczna została ujęta pod kodem ZX840 w rozdziale badań laboratoryjnych i obejmuje farmakogenetykę, genetykę człowieka oraz genetykę hematologiczną. Niemcy: ○ Dokument wskazuje także, że w Niemczech w lipcu 2024 r. rozpoczęto pilotażowy program *Genomsequenzierung* (Projekt pilotażowy kompleksowej diagnostyki i doboru terapii z wykorzystaniem sekwencjonowania genomowego w chorobach rzadkich i onkologicznych), który, jako część Narodowej Strategii Medycyny Genomowej, ma przyczynić się do identyfikacji zmian genetycznych u osób z chorobami rzadkimi lub nowotworami. Celem jest wczesna diagnostyka i personalizowany dobór terapii. Przez okres pięciu lat sekwencjonowanie genomowe będzie jednolicie dostępne w uczestniczących klinikach uniwersyteckich i finansowane przez ustawowe kasy chorych; długofalowo ma ono zostać włączone do koszyka świadczeń gwarantowanych.
RD Action 2017[351] **Dania**	**Dokument dotyczy stanu wiedzy na temat chorób rzadkich i działań w tym zakresie w Danii (w tym na temat dostępu do diagnostyki genetycznej uwzględniającej NGS).** ○ Badania genetyczne dla chorób rzadkich są wykonywane w oddziałach genetyki klinicznej we wszystkich regionach Danii. Niektóre testy genetyczne są wykonywane przez oddziały biochemii klinicznej. Testy diagnostyczne w Danii obejmują ponad 500 genów i ponad 500 chorób uwzględnionych w bazie Orphanet, dostępne jest sekwencjonowanie NGS/eksomu. Testy genetyczne wykonywane ze wskazań medycznych są częścią krajowego systemu opieki zdrowotnej i są bezpłatne. Testy genetyczne za granicą są możliwe i organizowane przez oddziały genetyki klinicznej. Państwowy zwrot kosztów badań zagranicznych może być dokonany po zatwierdzeniu przez Duński Urząd Zdrowia.
SST 2018[352] **Dania**	**Dokument dotyczy oceny stanu oraz rekomendacji dotyczących przyszłych działań ws. narodowej strategii dotyczącej chorób rzadkich w Danii. Skupiono się głównie na rozdziale dotyczącym diagnostyki.** ○ Podczas gdy jeszcze niedawno wykonywano ukierunkowane badania genetyczne na podstawie konkretnego podejrzenia klinicznego danej choroby, wynikającego z fenotypu pacjenta, obecnie coraz częściej przeprowadza się ogólną i szeroką analizę genetyczną na wczesnym etapie diagnostyki, a następnie ocenia, czy wykryte warianty odpowiadają fenotypowi. Do niedawna konieczne było badanie pojedynczych genów lub dobieranie mniejszych lub większych paneli genowych, a w przypadku prawidłowych wyników – zlecanie diagnostycznego sekwencjonowania eksomu za granicą. Takie etapowe podejście mogło prowadzić do długiego czasu diagnostyki. Szersze zastosowanie sekwencjonowania eksomu i całego genomu w Danii przyczyni się zatem do szybszej diagnostyki oraz skierowania pacjenta do odpowiedniego ośrodka/jednostki/oddziału zajmującego się daną chorobą rzadką.

[350] *Jeindl, R., & Mayer-Ferbas, J. (2024). Massiv-parallele Sequenzierung – Technologien zur Hochdurchsatz-Analyse genetisch-genomischer Datensätze (AIHTA HTA-Informationsdienst Nr. 015). HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. Pozyskano z: https://eprints.aihta.at/1536/1/HTA-Informationsdienst_Rapid%20Review_015.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[351] *Rare Disease Action (RD Action). (2017). State of the Art of Rare Disease - Activities in EU Member States and Other European Countries. Denmark Report. Pozyskano z: https://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2017/10/Denmark-Report-06.10.2017.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[352] *Sundhedsstyrelsen (SST). (2018). National strategi for sjældne sygdomme. Statusevaluering og anbefalinger til den fremtidige indsats. Pozyskano z: https://www.sst.dk/media/02empgye/national-strategi-for-sjaeldne-sygdomme.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o Sekwencjonowanie całego genomu jest nadal stosowane głównie w kontekście badań naukowych. Oczekuje się jednak, że w nadchodzących latach jego wykorzystanie stanie się bardziej powszechne w rutynowej praktyce klinicznej, m.in. dzięki utworzeniu Krajowego Centrum Genomu.
Helsedirektoratet 2025[353], Helsedirektoratet 2020[354] **Norwegia**	**Dokument dotyczy oceny ustawy o biotechnologii 2024–2025 przeprowadzonej przez Dyrekcję Zdrowia w Norwegii (nor. *Helsedirektoratet*).** o Zgodnie z ustawą o biotechnologii osoba badana ma prawo do dostosowanego doradztwa genetycznego przy badaniach predykcyjnych, presymptomatycznych i diagnostyce nosicielskiej. Obecnie badania genetyczne są oferowane w diagnostyce i ocenie ryzyka przyszłych chorób. o Każdy lekarz może zlecić badanie genetyczne w celu diagnozy istniejącej choroby. Do badań predykcyjnych i presymptomatycznych pacjent musi być skierowany do jednej z 5 jednostek posiadających certyfikację (wyłącznie szpitale publiczne). o Obecnie coraz częściej stosuje się sekwencjonowanie całego genomu (WGS) lub eksomu (WES), które jest korzystne szczególnie w rzadkich chorobach i konieczności analizy dużej liczby genów. o Analizy całego genomu bez filtrowania według panelu wykonuje się rzadko i tylko wtedy, gdy stosowane panele genów nie przyniosły oczekiwanych wyników. o Norweski portal dla analiz medyczno-genetycznych, Genetikkportalen, pokazuje, że w Norwegii stosowanych jest ponad 200 paneli genów. Istnieją małe panele genów (3–10 genów) dla konkretnych schorzeń, na przykład dziedzicznej hipercholesterolemii czy niskorosłości. Większe panele (nawet do kilku tysięcy genów) stosowane są w chorobach o bardziej złożonej etiologii, np. chorobach mięśniowych lub zaburzeniach rozwojowych. o Panel genowy definiuje się jako: badanie zestawu genów związanych z określoną grupą chorób. Panele genowe mogą zawierać kilkaset genów i są najczęściej tworzone poprzez bioinformatyczne przetwarzanie sekwencji eksomu lub genomu. Panele są regularnie aktualizowane. Przegląd paneli genowych stosowanych w Norwegii można znaleźć na stronie www.genetikkportalen.no *Komentarz analityka AOTMiT: definicja ta przyjęta przez zmianę w ustawie o biotechnologii w Norwegii jest istotna, ponieważ klasyczne panele genowe były i są również używane w Norwegii, ale obecnie do diagnostyki stosuje się głównie panele genowe NGS wirtualne z badań WES lub WGS ze względu na narodowe strategie/priorytety ustanowione w Norwegii, związane m.in. z przystąpieniem do projektu Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022" (1+ Million Genomes). W większości opracowań/źródeł informacji z Norwegii, gdy mowa jest o panelach genowych NGS, odnosi się to do paneli tzw. wirtualnych.*
HOD 2021[355] **Norwegia**	**Dokument dotyczy krajowej strategii dotyczącej diagnostyki chorób rzadkich w Norwegii.** o NGS jest uzasadnione w przypadku konieczności wykonania szerokich badań genetycznych. Jest wykonywane jako jedna z pierwszych czynności w przypadku podejrzenia niewyjaśnionego zespołu chorobowego, ciężkiej padaczki (noworodkowej) lub niektórych zaburzeń rozwojowych.
Helsedirektoratet 2022[356] **Norwegia**	**Dokument dotyczy wykorzystanie testów genetycznych w opiece zdrowotnej w Norwegii.** o W 2022 roku w Norwegii wykonywano badania predykcyjne, presymptomatyczne i nosicielskie, z wyraźną przewagą testów ukierunkowanych na pojedyncze geny nad panelami genowymi. Najczęściej dotyczyły one dziedzicznego raka, a pozostałe grupy schorzeń miały znacznie mniejszy udział. o Stwierdzono, że w 2022 r. WGS stało się dominującą metodą, wypierając WES i ograniczając użycie analiz CNV oraz badań trio. Rosnąca przewaga WGS stanowi kluczowy trend, odróżniający Norwegię od wielu innych krajów. Duża część badań dotyczyła dorosłych, przy czym znaczący odsetek stanowili też pacjenci pediatryczni diagnozowani w kierunku chorób rzadkich.

[353] *Helsedirektoratet. (2025). Evaluering av bioteknologiloven 2024–2025 – delrapport 1. Første del av svar på oppdrag i TB2024-35. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluering-av-bioteknologiloven-20242025--delrapport-1.forste-del-av-svar-pa-oppdrag-i-tb2024-35/pdf-av-rapporten/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf/_/attachment/inline/3d15c34a-bb30-4958-9e76-e37e35c29868:93b054d8e9a25d0660477d76752f9d715017ae56/Evaluering%20av%20bioteknologiloven%202025%20%E2%80%93%20delrapport%201.%20F%C3%B8rste%20del..pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[354] *Helsedirektoratet. (2020). Genetiske undersøkelser i helsetjenesten – kapittel 5 i bioteknologiloven. 3.4. Begreper. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven/om-veilederen/begreper, dostęp z 28.01.2026 r.*

[355] *Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). (2021). Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser. Pozyskano z: https://www.regjeringen.no/contentassets/1bc4b02a80c04553ba6d95170aa0a272/no/pdfs/i-1209-b-strategi-for-sjeldne-diagnoser.pdf, dostęp z 27.01.2026 r.*

[356] *Helsedirektoratet. (2022). Bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten. Pozyskano z: https://www.helsedirektoratet.no/lov-og-forskrift/bioteknologi/genetiske-undersokelser/bruk-av-genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten, dostęp z 28.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
GMS 2025[357], GMS 2026[358] **Szwecja**	**Dokumenty dotyczą programu Genomic Medicine Sweden Rare Diseases, w tym wykorzystania NGS w 2024 r.** o Genomic Medicine Sweden (GMS) to szwedzka inicjatywa rozwijająca precyzyjną diagnostykę i medycynę spersonalizowaną opartą na genomice. Jej elementem jest program GMS Rare Diseases, którego celem jest zapewnienie wszystkim pacjentom z podejrzeniem rzadkiej choroby genetycznej dostępu do najbardziej adekwatnych badań. Za pomocą sekwencjonowania całego genomu rocznie bada się kilka tysięcy pacjentów, z planami dalszego zwiększenia liczby testów. o Panele genowe są jedną z kluczowych metod wykorzystywanych w GMS i ich zastosowanie znacząco wzrosło od momentu rozpoczęcia programu. o W diagnostyce rzadkich chorób oraz nowotworów dziedzicznych stosuje się szerokie spektrum metod: panele genowe (są najczęściej stosowaną metodą w obszarze guzów litych i w chorobach hematologicznych), WES, WGS, oraz sekwencjonowanie transkryptomu. WGS z roku na rok zyskuje na znaczeniu, podczas gdy wykorzystanie WES stopniowo maleje, a tempo wzrostu analiz panelowych stabilizuje się.
Sanidad 2025[359], Sanidad 2025a[360] **Hiszpania**	**Dokument dotyczy wspólnego katalogu testów genetycznych i genomowych Narodowego Systemu Zdrowia (hiszp. *Sistema Nacional de Salud*, SNS) w Hiszpanii oraz zasad/kryteriów korzystania ze wspólnego portfela usług SNS.** o Wspólny katalog badań genetycznych i genomowych SNS zapewnia pacjentom równy dostęp do diagnostyki genetycznej w publicznym systemie Hiszpanii, realizowanej w uprawnionych ośrodkach i uzupełnionej poradnictwem genetycznym. o Katalog obejmuje coraz szerszy zakres chorób (m.in. onkologicznych, metabolicznych, neurologicznych, kardiologicznych czy neurorozwojowych) i jest regularnie aktualizowany. o Katalog jest wspierany przez narzędzie informatyczne *Catálogo Genético y Genómico del Sistema Nacional de Salud* (CGEN), które zapewnia przejrzysty dostęp do informacji o dostępnych badaniach oraz ośrodkach je realizujących. o Użytkownicy SNS mają zagwarantowany dostęp do badań przy spełnieniu wskazań klinicznych, niezależnie od miejsca zamieszkania, a w razie braku lokalnych możliwości pacjenci są kierowani do innych ośrodków.
AETSA 2019[361] **Hiszpania**	**Dokument dotyczy analiz genetycznych wykonanych przez Wspólnoty Autonomiczne i Miasta Autonomiczne w Hiszpanii w ramach Narodowego Systemu Zdrowia (SNS) i został przygotowany przez Andaluzyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (hiszp. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*, AETSA).** o W Hiszpanii (Andaluzja, Kraj Basków, Murcja) opracowano własne plany genetyki, a technika NGS jest dostępna w 10 wspólnotach autonomicznych (Andaluzja, Aragonia, Asturia, Kastylia i León, Katalonia, La Rioja, Wspólnota Madrytu, Murcja, Nawarra, Kraj Basków). o W koszykach świadczeń regionalnych znajdują się liczne panele NGS dla chorób dziedzicznych. o Badania genetyczne dla chorób rzadkich walidowane przez NHS obejmują m.in. panele NGS dla rabdomiolizy, chorób mitochondrialnych, wrodzonej łamliwości kości, zespołów Alporta, skrzelowo-uszno-nerkowego, Ehlersa-Danlosa, Kabuki, Lyncha, Marfana, Pendreda, Sticklera, kanałopatii sercowych oraz polipowatości rodzinnej. o W Ceucie zarządzanej przez Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA), koszyk świadczeń dodatkowo obejmuje panele chorób mitochondrialnych, rabdomiolizy, kardiomiopatii przerostowej, dystonii oraz chorób neurodegeneracyjnych.
DFNsP BB 2018[362] **Słowacja**	**Dokument dotyczy wykazu świadczeń i ich wartości punktowych rozliczanych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym z Poliklinika w Bańskiej Bystrzycy (sł. *Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica*, DFNsP BB). Jest to przykład jak kodowane i rozliczane były poszczególne świadczenia zdrowotne w systemie opieki zdrowotnej na Słowacji w 2018 r.**

[357] *Genomic Medicine Sweden (GMS). (2025). Rapport. Inventering av NGS-baserade analyser I Sverige 2024. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/wp-content/uploads/2025/05/Rapport_NGS-analyser-2024_FINAL_2025-05-02.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

[358] *Genomic Medicine Sweden (GMS). (2026). Sällsynta diagnose. Pozyskano z: https://genomicmedicine.se/sallsynta-diagnoser/, dostęp z 28.01.2026 r.*

[359] *Ministerio de Sanidad. (2025). Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS. Pozyskano z: https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/mas-informacion, dostęp z 29.01.2026 r.*

[360] *Ministerio de Sanidad. (2025a). Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Pozyskano z: https://www.sanidad.gob.es/areas/carteraServicios/home.htm, dostęp z 29.01.2026 r.*

[361] *Castro Campos, J. L., & Acosta García, H. (2019). Genetic diseases in Spain: Map of genetic tests available in the National Health System. Update (Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Pozyskano z: https://www.aetsa.org/download/01_2018_Mapa-Genetico-SNS_2604.pdf, dostęp z 29.01.2026 r.*

[362] *Detská fakultná nemocnica s poliklinikou Banská Bystrica (DFNsP BB). (2018). Zoznam výkonov a ich bodové hodnoty. Pozyskano z: https://www.detskanemocnica.sk/sites/default/files/_old_data/Sites/1/userfiles/7/katal%C3%B3g-zv-dfnsp-bb.pdf, dostęp z 28.01.2026 r.*

Towarzystwo naukowe, kraj/region	Zalecenia
	o W sekcji S obejmującej badania histologiczne, cytologiczne i genetyczne, rozróżniamy rozdział III. który obejmuje badania genetyczne. W kodowaniu nie zidentyfikowano określenia panel genowy. Zamiast tego wykorzystuje się kody dla pojedynczych badań genetycznych lub złożonych procedur molekularnych. o Kod 4994 identyfikacja mutacji i polimorfizmów DNA metodą sekwencjonowania za jeden fragment i jedną reakcję sekwencyjną. *Komentarz analityka AOTMiT: nie zidentyfikowano informacji wskazujących jednoznacznie na finansowanie badań NGS ze środków publicznych na Słowacji. Należy przy tym zauważyć, że kod 4994 nie wyklucza możliwości rozliczania badań NGS, ponieważ obejmuje sekwencjonowanie fragmentu DNA.*
BM 2024[363] **Węgry**	**Dokument dotyczy Narodowego Planu ds. Chorób Rzadkich 2024–2030, ramowej strategii polityki zdrowotnej dotyczącej chorób rzadkich do 2030 roku na Węgrzech.** o Wprowadzenie działań mających na celu rozwój diagnostyki chorób rzadkich, w tym wykorzystania krajowych możliwości sekwencjonowania nowej generacji (NGS) jest jednym z priorytetów polityki zdrowotnej dotyczącej chorób rzadkich na Węgrzech. Obecnie prawie wszystkie krajowe Centra Eksperckie ds. Chorób Rzadkich dysponują możliwościami diagnostyki przy zastosowaniu NGS, ale głównie w celach badawczych i edukacyjnych. o Obecnie finansowanie analiz NGS w kraju pozostaje niejednoznaczne. Zezwolenia na molekularne badania oparte na sekwencjonowaniu całego eksomu, całego genomu lub na celowanych panelach genetycznych są wydawane przez dwie odrębne komisje ekspertów w ramach dwóch oddzielnych budżetów na badania krajowe i zagraniczne. W przypadku wyczerpania budżetu krajowego skutkuje to finansowaniem realizacji badań za granicą (pomimo możliwości ich wykonania w kraju).

[363] *Belügyminisztérium (BM). (2024). Ritka betegségek nemzeti terve 2024-2030 (RBNT): a ritka betegségekre vonatkozó 2030-ig szóló, egészségügyi szakpolitikai keretstratégia. Pozyskano z: https://download2.eurordis.org/rdpolicy/National_Plans/Hungary/Ritka_Betegsegek_Keretstrategia_2024_2030.pdf, dostęp z 26.01.2026 r.*

Załącznik 7. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych

Tabela 93. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie MEDLINE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/	**62 364**
2	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").ab,ti.	**100 166**
3	(targeted adj2 panel*).ti,ab.	**1 987**
4	("gene panel*" or "multigene panel*" or "panel sequenc*").ab,ti.	**7 181**
5	3 or 4	**8 221**
6	exp Genetic Testing/	**59 032**
7	exp Genetic Diseases, Inborn/	**770 901**
8	exp Molecular Diagnostic Techniques/	**23 125**
9	("genetic diagnos*" or "molecular diagnos*" or "diagnostic test*").ab,ti.	**100 829**
10	6 or 7 or 8 or 9	**913 601**
11	1 or 2	**131 343**
12	5 and 11	**3 253**
13	10 and 12	**1 357**
14	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,kw,ti.	**907 299**
15	13 and 14	**107**

Tabela 94. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie EMBASE via Ovid (data wyszukiwania 04.12.2025 r.)

Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp high throughput sequencing/	**237 238**
2	(ngs or "next generation sequenc*" or "next-generation sequenc*" or "massively parallel sequenc*" or "high-throughput sequenc*").ab,ti.	**158 095**
3	1 or 2	**280 352**
4	(targeted adj2 panel*).ti,ab.	**5 010**
5	("gene panel*" or "multigene panel*" or "panel sequenc*").ab,ti.	**16 668**
6	4 or 5	**19 627**
7	exp Genetic Testing/	**155 682**
8	exp Genetic Diseases, Inborn/	**1 646 410**
9	exp molecular diagnosis/	**36 286**
10	("genetic diagnos*" or "molecular diagnos*" or "diagnostic test*").ab,ti.	**149 197**
11	7 or 8 or 9 or 10	**1 880 410**
12	3 and 6	**9 078**
13	11 and 12	**3 853**
14	(economic* or economical or economics or economic or costs or costly or costing or "cost analysis" or "costs analysis" or price or prices or pricing or cost-consequences or "cost consequences" or "cca" or cost-minimisation or "cost minimisation" or cost-minimization or "cost minimization" or "cma" or cost-effectiveness or "cost effectiveness" or "cea" or cost-utility or "cost utility" or "cua" or "economic review" or "pharmacoeconomic" or "pharmacoeconomic evaluation" or "pharmacoeconomic model" or "pharmacoeconomic models" or "hta" or "health technology assessment").ab,kw,ti.	**1 184 001**
15	13 and 14	**255**

Tabela 95. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 04.12.2025 r.)

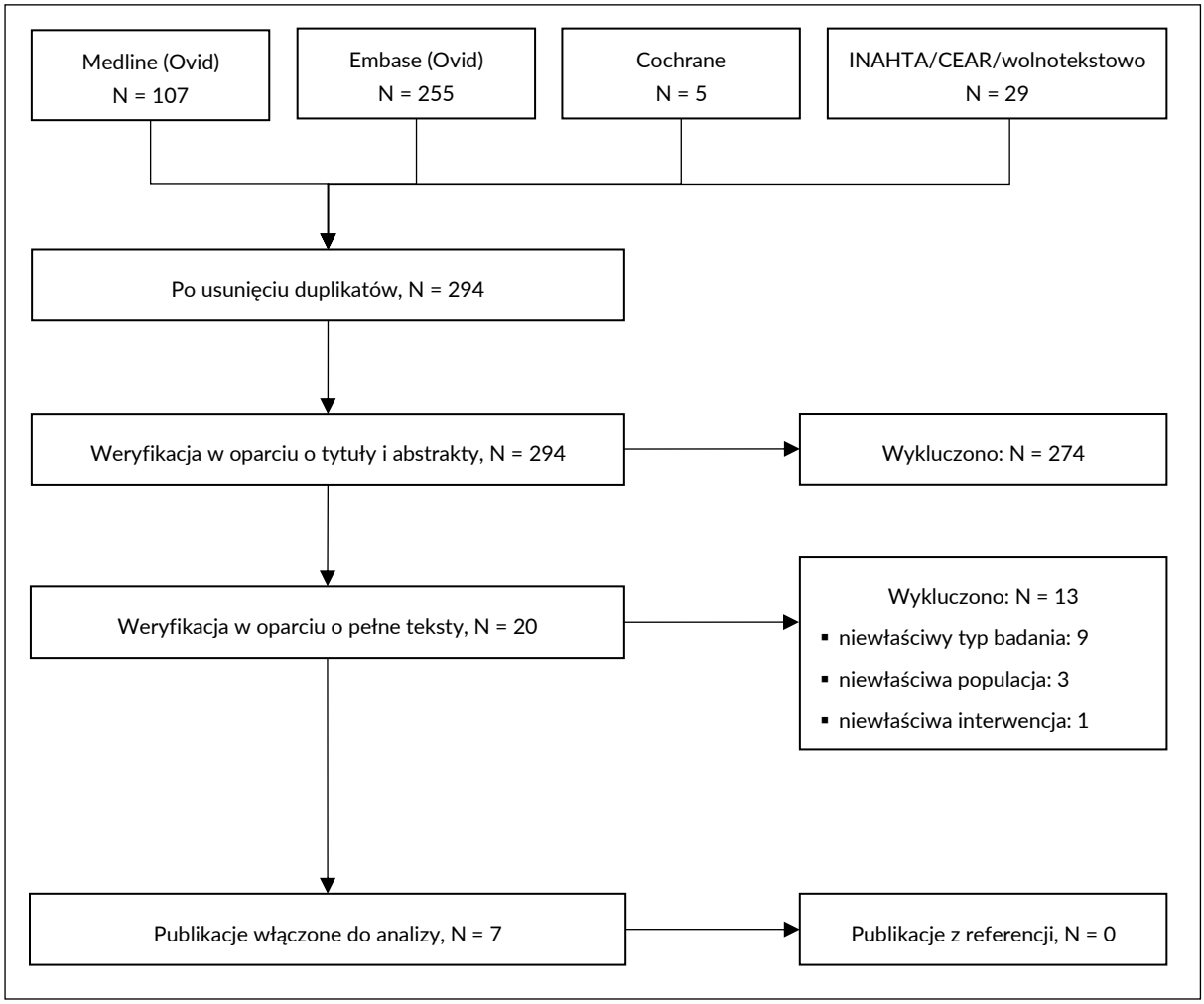
Lp.	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees	**255**
2.	ngs OR "next generation sequencing" OR "next-generation sequencing" OR "massively parallel sequencing" OR "high-throughput sequencing"	**2 919**
3.	#1 OR #2	**3 027**
4.	targeted NEAR/2 panel*	**73**
5.	"gene panel" OR "gene panels" OR "multigene panel" OR "multigene panels" OR "panel sequencing"	**252**
6.	#4 OR #5	**310**
7.	MeSH descriptor: [Genetic Testing] explode all trees	**847**
8.	MeSH descriptor: [Genetic Diseases, Inborn] explode all trees	**18 580**
9.	MeSH descriptor: [Molecular Diagnostic Techniques] explode all trees	**175**
10.	"genetic diagnosis" OR "genetic diagnostic" OR "genetic diagnostics" OR "molecular diagnosis" OR "molecular diagnostic" OR "molecular diagnostics" OR "diagnostic test" OR "diagnostic tests" OR "diagnostic testing"	**11 093**
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	**30 243**
12.	#3 AND #6	**109**
13.	#11 AND #12	**12**
14.	economic* OR economical OR economics OR economic OR costs OR costly OR costing OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR price OR prices OR pricing OR cost-consequences OR "cost consequences" OR "cca" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR "cma" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "cea" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cua" OR "economic review" OR "pharmacoeconomic" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" OR "hta" OR "health technology assessment"	**105850**
15.	#13 AND #14	**5**

Tabela 96. Słowa kluczowe i wyniki wyszukiwania doniesień naukowych w bazach INAHTA oraz CEAR (data wyszukiwania 04.12.2025 r.)

Użyte słowa kluczowe	Liczba rekordów
INAHTA (https://database.inahta.org/)	
Next generation sequence	**5**
Massively parallel sequencing	**5**
High throughput sequencing	**11**
CEAR (cear.tuftsmedicalcenter.org/)	
Next generation sequence	**1**
Massively parallel sequencing	**1**
High throughput sequencing	**0**

Załącznik 8. Diagram selekcji badań ekonomicznych

Rysunek 2. Diagram selekcji badań ekonomicznych



Załącznik 9. Charakterystyka analiz ekonomicznych

Tabela 97. Charakterystyka analiz ekonomicznych dla paneli celowanych NGS w diagnostyce chorób rzadkich

<table>
<tr><th>Publikacja</th><th>Populacja</th><th>Interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki/wnioski</th></tr>
<tr><td colspan="5">Rzadkie choroby nowotworowe</td></tr>
<tr>
<td>Lindsay 2024[364]</td>
<td>Pacjenci z nowotworami mieloidalnymi o średnim ryzyku nawrotu spełniający kryteria kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych.</td>
<td><u>Interwencja:</u>
Wykorzystanie NGS (panel 37 genów) w celu ustalenia ścieżki leczenia dla pacjentów z nowotworami mieloidalnymi o średnim ryzyku nawrotu. Pacjentów, przed podjęciem decyzji dotyczącej leczenia, poddawano badaniu genetycznemu NGS. W przypadku stwierdzenia wysokiego ryzyka nawrotu stosowano przeszczep komórek macierzystych, przy niskim ryzyku – standardową chemioterapię.
<u>Komparator:</u>
Standardowa opieka medyczna, w tym diagnostyka, dla pacjentów z nowotworami mieloidalnymi. Pacjenci, po stwierdzeniu średniego ryzyka nawrotu otrzymują przeszczep komórek macierzystych lub standardową chemioterapię.</td>
<td><u>Typ analizy</u>:
CUA – model Markowa
<u>Uwzględnione koszty:</u>
Diagnostyka (w tym panel NGS, spotkanie zespołu multidyscyplinarnego podejmującego decyzje w zakresie diagnostyki i terapii), leczenie (w tym chemioterapia i inne leki, przeszczep komórek macierzystych, opieka zdrowotna po wdrożeniu konkretnych ścieżek leczenia)
<u>Progi opłacalności:</u>
50 000 AUD/QALY
<u>Stopa dyskontowa</u>:
5%, w analizie wrażliwości 3% i 7%
<u>Koszty przeliczone na rok</u>:
2023 r.
<u>Jednostka monetarna:</u>
Dolar australijski
<u>Horyzont analizy:</u>
10 lat, w analizie wrażliwości 5 i 15 lat
<u>Perspektywa analizy:</u>
Szpital / świadczeniodawca</td>
<td><u>Średnie koszty procedur medycznych uwzględnionych w analizie [AUD]:</u>
o Panel NGS: 600
o Spotkanie zespołu multidyscyplinarnego: 106,5
o Koszt przeszczepu komórek macierzystych: 139 408
Koszt chemioterapii:
o 1 miesiąc: 2 288
o 2–12 miesiąca: 1 695/miesiąc
o >13 miesiąc: 218/miesiąc
Koszty leczenia przeszczepem komórek macierzystych:
o 1 miesiąc: 1 406
o 2-12 miesiąca: 340/miesiąc
o >13 miesiąc: 81/miesiąc
<u>Użyteczności stanu zdrowia:</u>
o leczenie indukcyjne: 0,648
o chemioterapia konsolidująca: 0,71
o faza początkowa po przeszczepie komórek macierzystych: 0,613
o 12 miesięcy po przeszczepie komórek macierzystych: 0,826

<u>Wyniki CUA w 10-letnim horyzoncie czasowym:</u>
<table>
<tr><th>Ścieżka postępowania</th><th>Koszty (perspektywa 10-letnia)</th><th>QALY</th><th>Zyskane lata życia (LYG)</th><th>ICUR (koszty/QALY)</th><th>ICER (koszty/LYG)</th></tr>
<tr><td>z NGS</td><td>125 561</td><td>4,52</td><td>7,12</td><td>153 854</td><td>210 039</td></tr>
<tr><td>bez NGS</td><td>117 045</td><td>4,46</td><td>7,08</td><td>–</td><td>–</td></tr>
</table>
<u>Analiza wrażliwości:</u>
Obejmowała prawdopodobne zmiany wartości wejściowych lub 10–20% zmiany średnich wartości takich jak:
o prawdopodobieństwo przeszczepu komórek macierzystych po badaniach paneli NGS
o horyzont czasowy</td>
</tr>
</table>

[364] *Lindsay, D., Henden, A., Nelles, R., Elliott, T. M., & Collins, L. G. (2025). Exploratory Cost-Utility Analysis of a 37-Gene Panel Versus Usual Care to Guide Therapy for Patients with Intermediate-Risk Myeloid Malignancies. Applied health economics and health policy, 23(3), 507–517. https://doi.org/10.1007/s40258-024-00927-8.*

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
				○ koszt przeszczepu komórek macierzystych ○ użyteczność stanów zdrowia Ze względu na użycie tablic prawdopodobieństwa dla wskaźników nawrotów chorób nie zostały one włączone do analizy. Zamiast tego wskaźniki nawrotów dla przeszczepu komórek macierzystych zostały skorygowane o ok. 10%. Wyniki dla przyjętych w analizie wrażliwości horyzontów czasowych i stóp dyskontowych (odpowiednio: koszt całkowity, inkrementalne QALY i współczynnik ICUR wyrażony w AUD/QALY): ○ 5-letni, stopa 5%: 122 662 AUD, 0,03 i 250 882 AUD ○ 15-letni, stopa 5%: 128 186 AUD, 0,09 i 111 829 AUD ○ 10-letni, stopa 3%: 126 667 AUD, 0,07 i 144 427 AUD ○ 10-letni, stopa 7%: 124 436 AUD, 0,06 i 199 182 AUD <u>Wnioski:</u> ○ Wdrożenie paneli NGS w celu określenia ścieżki leczenia dla pacjentów z nowotworami mieloidalnymi przynosi zysk 0,06 QALY przy dodatkowym koszcie 8 516 AUD. ○ Wyniki symulacji wskazują na brak opłacalności wdrożenia panelu NGS dla określania ścieżki leczenia dla pacjentów z nowotworami mieloidalnymi o umiarkowanym ryzyku nawrotu choroby przy przyjętym w analizie progu opłacalności. W kontekście istotnego wzrostu kosztów uzyskany przyrost QALY uznano za nieznaczny. ○ Badania paneli NGS stałyby się opłacalne w 56% symulacji pod warunkiem przyjęcia progu opłacalności na poziomie 140 000 AUD/QALY. <u>Ograniczenia:</u> ○ W przyjętym w analizie 10-letnim horyzoncie czasowym, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących przeżywalności w tym okresie, zastosowano wskaźniki dla 5-letniego przeżycia, co niesie ryzyko niedoszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotów. ○ Koszty opieki zdrowotnej opierają się na danych z dokumentacji administracyjnej kohorty 85 pacjentów z lat 1988–2015 r.
Pipitprapat 2021[365]	Pacjenci z guzem chromochłonnym lub przyzwojowym (ang. *pheochromocytomas and paragangliomas*, PPGL)	<u>Interwencja:</u> Ukierunkowane panele genów w sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS) w 2 wariantach: ○ panel celowany 17 genów związanych z dziedziczeniem PPGL,	<u>Typ analizy</u>: CMA <u>Uwzględnione koszty:</u> Bezpośrednie: ○ Koszty medyczne (badania genetyczne) ○ Koszty niemedyczne (wyżywienie,	<u>Koszty [USD]:</u> Bezpośrednie medyczne: ○ Koszt badania SGS: 66,67–300 ○ Panel NGS: 509,67 ○ Panel NGS z potwierdzeniem wyniku metodą sekwencjonowania Sangera: 543 Bezpośrednie niemedyczne: 11,22 Pośrednie: 3,1. Średni koszt badania genetycznego [USD/pacjenta]:

[365] *Pipitprapat, W., Pattanaprateep, O., Iemwimangsa, N., Sensorn, I., Panthan, B., Jiaranai, P., Chantratita, W., Sorapipatcharoen, K., Poomthavorn, P., Mahachoklertwattana, P., Sura, T., Tunteeratum, A., Srichan, K., & Sriphrapradang, C. (2021). Cost-minimization analysis of sequential genetic testing versus targeted next-generation sequencing gene panels in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Annals of medicine, 53(1), 1244–1256. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1956687.*

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
		○ podejście hybrydowe - sekwencjonowanie pojedynczego genu w przypadkach syndromowych (ang. syndromic cases; wymieniono warianty: MEN2A i VHL), w pozostałych wykorzystanie ww. panelu celowanego Wyniki badań NGS były walidowane metodą sekwencjonowania Sangera <u>Komparator:</u> Sekwencjonowanie pojedynczego genu (ang. *single-gene sequencing*, SGS)	transport, opiekunowie) Pośrednie (utracona produktywność) <u>Progi opłacalności:</u> Nie określono <u>Stopa dyskontowa</u>: Nie dotyczy <u>Koszty przeliczone na rok</u>: Koszty niemedyczne oraz pośrednie z 2009 r., przeliczone na 2020 r. <u>Jednostka monetarna:</u> Bat tajlandzki, dolar amerykański (USD) Przelicznik 30:1 <u>Horyzont analizy:</u> 2019-2020 r, <u>Perspektywa analizy:</u> ○ szpitala / świadczeniodawcy ○ społeczna	○ SGS: 734,47 ○ NGS: 534,69 ○ podejście hybrydowe: 496,24 <u>Koszt inkrementalny vs SGS [USD/pacjenta]:</u> ○ NGS: −199,77 (redukcja kosztu vs SGS o 27,2%) ○ Podejście hybrydowe: −238,23 (redukcja kosztu vs SGS o 32,44%) Liczba wizyt w szpitalu związana z badaniami genetycznymi: ○ SGS: 4,1 ○ NGS: 1 ○ podejście hybrydowe: 1,07 <u>Analiza wrażliwości:</u> Nie przeprowadzono <u>Wnioski:</u> ○ Celowane panele genowe NGS są dokładniejsze, szybsze i tańsze w porównaniu do metody opartej o sekwencjonowaniu 1-genowym (SGS). ○ Diagnostyka oparta o sekwencjonowanie 1-genowe może wymagać wielu wizyt pacjenta w szpitalu, w przypadku celowanych paneli genetycznych NGS wystarczy jedna wizyta. ○ Możliwość dodatkowego obniżenia kosztów poprzez zastosowanie algorytmu diagnostycznego opartego na cechach klinicznych i ustalenia priorytetu dla określonych badań genetycznych (podejście hybrydowe uwzględniające sekwencjonowanie 1-genowe w przypadkach syndromowych (w badaniu wymieniono warianty: MEN2A i VHL), w pozostałych wykorzystanie celowanego panelu NGS). <u>Ograniczenia:</u> ○ Dane oparte na kohorcie 28 osób z jednego szpitala w Tajlandii, co ogranicza możliwość ich przełożenia na inne populacje. ○ Koszty niemedyczne oraz pośrednie mogą znacząco odbiegać od kosztów z innych rejonów świata. ○ Nieuwzględnienie w analizie 9 nowo zidentyfikowanych genów zwiększających podatność na PPGL.
Gallego 2015[366]	Pacjenci diagnozowani w kierunku dziedzicznego raka jelita grubego i zespołów	<u>Interwencja:</u> Cztery panele NGS u pacjentów skierowanych na badania genetyczne w zakresie z CRCP, w	<u>Typ analizy</u>: CEA/CUA <u>Uwzględnione koszty:</u> Bezpośrednie (badania przesiewowe,	<u>Koszty [USD]:</u> ○ Panel NGS: 2 700 ○ Sekwencjonowanie jednego genu: 600 ○ Sekwencjonowanie mutacji rodzinnej u krewnego: 63 ○ Badanie immunohistochemiczne: 298

[366] *Gallego, C. J., Shirts, B. H., Bennette, C. S., Guzauskas, G., Amendola, L. M., Horike-Pyne, M., Hisama, F. M., Pritchard, C. C., Grady, W. M., Burke, W., Jarvik, G. P., & Veenstra, D. L. (2015). Next-Generation Sequencing Panels for the Diagnosis of Colorectal Cancer and Polyposis Syndromes: A Cost-Effectiveness Analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(18), 2084–2091. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.3665*

<table>
<tr><th>Publikacja</th><th>Populacja</th><th>Interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki/wnioski</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>polipowatości (ang. colorectal cancer and polyposis, CRCP). W badaniu uwzględniono następujące zespoły związane z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego: zespół Lyncha, rodzinna polipowatość gruczolakowatą i jej postać łagodniejsza, zespół polipowatości młodzieńczej, zespół Peutza-Jeghersa, zespół Cowdena, zespół Li-Fraumeni, dziedziczny rozlany rak żołądka</td>
<td>związku z identyfikacją u członków rodziny wariantów patogenicznych w genach podatności na CRCP.
o Panel 1: geny związane z zespołem Lyncha (ang. Lynch syndrome, LS)
o Panel 2: Panel 1 + geny związane z chorobami autosomalnymi dominującymi (ang. autosomal dominant, AD).
o Panel 3: Panel 2 + geny związane z chorobami autosomalnymi recesywnymi (ang. autosomal recessive, AR) i wysoką penetracją raka jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC)
o Panel 4: panel 3 + geny związane z autosomalnymi chorobami dominującymi o niskiej penetracji CRC
<u>Komparator:</u>
Standardowa ścieżka postępowania diagnostycznego (badania immunohistochemiczne, badania genów MLH1, BRAF, MSH2, MSH6, PMS2 oraz w ostatnim</td>
<td>diagnostyka, leczenie, inne koszty opieki zdrowotnej), pośrednie
<u>Progi opłacalności:</u>
50 000 i 100 000 USD/QALY
<u>Stopa dyskontowa</u>:
3%
<u>Koszty przeliczone na rok</u>:
Nie podano
<u>Jednostka monetarna:</u>
Dolar amerykański (USD)
<u>Horyzont analizy:</u>
Nie podano
<u>Perspektywa analizy:</u>
Nie podano</td>
<td>o Badanie mutacji BRAF V600E: 71
o Wstępna konsultacja przed badaniami genetycznymi: 199
o Konsultacja po badaniach genetycznych: 109
o Kontakt z każdym krewnym: 25
<u>Koszty nadzoru i leczenia na krewnego przy wykryciu [USD]:</u>
o LS: 18 787
o AD CRCP z wysoką penetracją CRC: 21 310
o AR CRCP z wysoką penetracją CRC: 21 310
o AD CRCP z niską penetracją CRC: 14 461

<u>Wyniki:</u>
<table>
<tr><th>Ścieżka postępowania</th><th>Standardowa ścieżka opieki</th><th>Panel 1</th><th>Panel 2</th><th>Panel 3</th><th>Panel 4</th></tr>
<tr><td colspan="6">Wskaźnik inkrementalnej efektywności paneli NGS w porównaniu ze standardową ścieżką opieki</td></tr>
<tr><td>Koszt [USD]</td><td>3 905</td><td>+2 753</td><td>+4 527</td><td>+4 656</td><td>+5 329</td></tr>
<tr><td>Zyskane lata życia (LYG)</td><td>0,167</td><td>+0,023</td><td>+0,143</td><td>+0,151</td><td>+0,161</td></tr>
<tr><td>Zyskane QALY</td><td>0,141</td><td>+0,019</td><td>+0,121</td><td>+0,128</td><td>+0,136</td></tr>
<tr><td>ICER (koszty/LYG)</td><td>CER: 23 383</td><td>122 316</td><td>31 623</td><td>30 813</td><td>33 020</td></tr>
<tr><td>ICUR (koszty/QALY)[a]</td><td>CUR: 27 695</td><td>144 235</td><td>37 467</td><td>36 508</td><td>39 112</td></tr>
<tr><td colspan="6">Wskaźnik inkrementalnej efektywności paneli NGS w porównaniu ze standardową ścieżką opieki (przy uwzględnieniu krewnych pierwszego stopnia)</td></tr>
<tr><td>Koszt [USD]</td><td>2 047</td><td>+2 494</td><td>+3 241</td><td>+3 308</td><td>+3 589</td></tr>
<tr><td>Zyskane lata życia (LYG)</td><td>0,072</td><td>+0,010</td><td>+0,061</td><td>+0,066</td><td>+0,070</td></tr>
<tr><td>Zyskane QALY</td><td>0,061</td><td>+0.008</td><td>+0.052</td><td>+0.055</td><td>+0.059</td></tr>
<tr><td>ICER (koszty/LYG)</td><td>CER: 28 431</td><td>260 630</td><td>52 891</td><td>50 353</td><td>51 204</td></tr>
<tr><td>ICUR (koszty/QALY)</td><td>CUR: 33 557</td><td>307 322</td><td>62 665</td><td>59 661</td><td>60 653</td></tr>
<tr><td colspan="6">Wskaźnik inkrementalnej efektywności paneli NGS w porównaniu z powszechnymi badaniami przesiewowymi w kierunku zespołu Lyncha</td></tr>
<tr><td>Koszt [USD]</td><td>199</td><td>+3 432</td><td>+5 206</td><td>+5 335</td><td>+6 007</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Publikacja</th><th>Populacja</th><th>Interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki/wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>etapie sekwencjonowanie poszczególnych genów).</td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Zyskane lata życia (LYG)</td><td>Nie podano</td><td>+0.032</td><td>+0.153</td><td>+0.161</td><td>+0.171</td></tr>
<tr><td>Zyskane QALY</td><td>Nie podano</td><td>+0.027</td><td>+0.129</td><td>+0.136</td><td>+0.144</td></tr>
<tr><td>ICER (koszty/LYG)</td><td>–</td><td>106 714</td><td>34 066</td><td>33 183</td><td>35 124</td></tr>
<tr><td>ICUR (koszty/QALY)</td><td>–</td><td>126 050</td><td>40 363</td><td>39 319</td><td>41 607</td></tr>
<tr><td colspan="6">Wskaźnik inkrementalnej efektywności paneli NGS jako uniwersalnego badania przesiewowego wszystkich pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego</td></tr>
<tr><td>Koszt [USD]</td><td>1 799</td><td>+2 492</td><td>+3 115</td><td>+3 160</td><td>+3 396</td></tr>
<tr><td>Zyskane lata życia (LYG)</td><td>0,058</td><td>+0,008</td><td>+0,050</td><td>+0,053</td><td>+0,057</td></tr>
<tr><td>Zyskane QALY</td><td>0.050</td><td>+0.007</td><td>+0.042</td><td>+0.045</td><td>+0.048</td></tr>
<tr><td>ICER (koszty/LYG)</td><td>CER: 31 017</td><td>315 390</td><td>61 981</td><td>59 572</td><td>59 952</td></tr>
<tr><td>ICUR (koszty/QALY)</td><td>CUR: 35 980</td><td>371 908</td><td>73 434</td><td>70 584</td><td>71 013</td></tr>
</table>
<u>Analiza wrażliwości:</u>
o W badaniu została przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości, która wyszczególniła 7 zmiennych wejściowych mający największy wpływ na wyniki końcowe.
o Średnia liczba krewnych na osobę badaną – dla wariantu AD zakres 4–20; AR w zakresie 2–10.
o Uzyskane QALY u każdego zidentyfikowanego krewnego pacjenta z zespołem CRCP o wysokiej penetracji – w zakresie: 0,870–1,920.
o Penetracja mutacji CRCP o wysokim ryzyku CRC występowała w zakresie 40–90%.
o Prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu AD CRCP z wysoką penetracją CRC w zakresie 1,7–5,7%.
o Koszt panelu NGS oscylował w granicach 1 782–3 915 USD.
o Odsetek krewnych akceptujących poradnictwo genetyczne w zakresie 89–99%.
o Stopa dyskontowa w zakresie 0–5%.
o Żadna z powyższych zmiennych nie spowodowała wzrostu kosztu na QALY powyżej 80 000 USD/QALY.

<u>Wnioski:</u>
o Wykorzystanie paneli NGS w diagnostyce CRCP, w porównaniu do opieki standardowej, skutkuje wzrostem kosztów i efektów zdrowotnych.
o Diagnostyka z wykorzystaniem panelu NGS, który obejmował geny zespołu Lyncha oraz inne geny związane z wysoko penetrującymi zespołami predyspozycji do raka jelita grubego (CRCP), prowadziła do zwiększenia oczekiwanej długości życia średnio o 0,151 roku, QALY o 0,128 oraz kosztów o 4 650 USD na pacjenta, co skutkowało ICUR wynoszącym 36 500 USD za QALY w porównaniu ze standardową opieką, a także 99% prawdopodobieństwem, że panel NGS był opłacalny przy progu 100 000 USD za QALY. Dodanie panelu NGS
</td></tr>
</table>

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
				dla genów o niskiej penetracji CRCP skutkowało inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztowej wynoszącym 77 300 USD za QALY. o Zastosowanie panelu NGS, obejmującego geny związane z zespołami CRCP o wysokiej penetracji, oprócz genów LS jako testu rozpoczynającego diagnozowanie prawdopodobnie będzie opłacalne oraz zapewni znaczące korzyści kliniczne przy progu opłacalności wynoszącym 100 000 USD/QALY. Ograniczenia: o Ograniczona liczba pacjentów poddanych ocenie panelami NGS stanowiąca podstawę parametrów w zastosowanym modelu. W analizie wrażliwości stwierdzono niepewność co do proporcji wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych, które były istotne w kontekście schorzeń o wysokiej penetracji CRC. o Niejednorodna populacja pacjentów kierowana do klinik genetyki nowotworów. Część pacjentów może rozpocząć diagnostykę od sekwencjonowania genów, zamiast od badania przesiewowego w kierunku zespołu Lyncha przeprowadzanego na tkance nowotworowej.
Rzadkie choroby nefrologiczne				
Jayasinghe 2021[367]	Pacjenci diagnozowani w kierunku monogenowych chorób kłębuszków nerkowych (w tym: zespołu Alporta (ang. *Alport syndrome*, AS), zespołu nerczycowego).	Interwencja: 5 ścieżek uwzględniających panele NGS (AS: 3–genowy, pozostałe wskazania: 55– i 60 genowy) + sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole exome sequencing*, WES)[b] w następującej konfiguracji: o Ścieżka 2: Późny konwencjonalny panel genowy NGS, następnie WES o Ścieżka 3: Późne WES o Ścieżka 4: Wczesne sekwencjonowanie genomu (panel NGS + WES)	Typ analizy: CEA Uwzględnione koszty: Badania diagnostyczne, laboratoryjne oraz koszt wizyt (w tym nadzoru nad pacjentami) Progi opłacalności (w przeliczeniu na dodatkową diagnozę): o Ogólny: 1 400 o Dorośli: 900 o Dzieci: 4 400 Stopa dyskontowa: 5% dla testowania kaskadowego Koszty przeliczone na rok: 2019 Jednostka monetarna: Dolar australijski [AUD] Horyzont analizy:	Koszty [AUD]: o Biopsja: 1 677 (dzieci: 5 837) o WES: 1 200 o Panel NGS: 1 200 o Wizyta w klinice genetycznej: 1 155 Koszt badań wykonywanych na poszczególnych poziomach [AUD]: o Poziom 1: o Dorośli/dzieci: Nie podano ze względu na brak wpływu na ocenę kosztów. o Poziom 2: o Dorośli: 640 o Dzieci z podejrzeniem zespołu Alporta: 587 o Dzieci z podejrzeniem innego rodzaju krwiomoczu kłębuszkowego: 338 o Dzieci z podejrzeniem zespołu nerczycowego opornego na steroidy: 347 o Dzieci (ogółem): 496 o Poziom 3: o Dorośli: 1 194 o Dzieci z podejrzeniem zespołu Alporta: 4 727 o Dzieci z podejrzeniem zespołu nerczycowego opornego na steroidy: 8 310 o Dzieci (ogółem): 5 623

[367] *Jayasinghe, K., Wu, Y., Stark, Z., Kerr, P. G., Mallett, A. J., Gaff, C., Martyn, M., Goranitis, I., & Quinlan, C. (2021). Cost-Effectiveness of Targeted Exome Analysis as a Diagnostic Test in Glomerular Diseases. Kidney international reports, 6(11), 2850–2861. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.08.028.*

<table>
<tr><th>Publikacja</th><th>Populacja</th><th>Interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki/wnioski</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>

Ścieżka 5: Wczesny konwencjonalny panel genowy NGS
Ścieżka 6: Wczesne WES

<u>Komparator:</u>
Ścieżka 1. uwzględniająca niegenomiczne badania diagnostyczne (ang. non-genomic investigation, NGI), składająca się z 3 poziomów:

Poziom 1: Podstawowe badania krwi i moczu, USG nerek, mikromacierz chromosomowa
Poziom 2: Badanie przesiewowe kłębuszków nerkowych, badanie audiologiczne i okulistyczne u pacjentów z podejrzeniem zespołu Alporta oraz badanie przesiewowe w kierunku zespołu nerczycowego u dzieci z podejrzeniem zespołu nerczycowego opornego na steroidy
Poziom 3: Biopsja nerki, dalsze badania w przypadku izolowanego

</td>
<td>12 miesięcy
<u>Perspektywa analizy:</u>
Płatnika publicznego</td>
<td>
<u>Wyniki:</u>
<table>
<tr><th colspan="4">Koszty dla dorosłych pacjentów</th></tr>
<tr><th>Ścieżka diagnostyczna</th><th>Koszt [AUD/pacjent]</th><th>Wskaźnik diagnostyczny [%]</th><th>ICER [AUD/dodatkowa diagnoza] vs ścieżka 1</th></tr>
<tr><td>Ścieżka 1</td><td>1 830</td><td>0,08</td><td></td></tr>
<tr><td>Ścieżka 2</td><td>5 600</td><td>0,35</td><td>13 963</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 3</td><td>4 070</td><td>0,35</td><td>8 296</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 4</td><td>5 000</td><td>0,37</td><td>10 931</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 5</td><td>3 440</td><td>0,32</td><td>6 708</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 6</td><td>3 390</td><td>0,37</td><td>5 460</td></tr>
<tr><td>Testy kaskadowe</td><td>3 400</td><td>0,32</td><td>4 960</td></tr>
<tr><th colspan="4">Koszty dla dzieci</th></tr>
<tr><th>Ścieżka diagnostyczna</th><th>Koszt [AUD/pacjent]</th><th>Wskaźnik diagnostyczny [%]</th><th>ICER [AUD/dodatkowa diagnoza] vs ścieżka 1</th></tr>
<tr><td>Ścieżka 1</td><td>6 120</td><td>0,04</td><td></td></tr>
<tr><td>Ścieżka 2</td><td>9 850</td><td>0,40</td><td>10 361</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 3</td><td>8 360</td><td>0,40</td><td>6 222</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 4</td><td>6 470</td><td>0,42</td><td>921</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 5</td><td>5 230</td><td>0,33</td><td>Ścieżka dominująca nad ścieżką 1</td></tr>
<tr><td>Ścieżka 6</td><td>4 900</td><td>0,52</td><td>Ścieżka dominująca nad ścieżką 1</td></tr>
<tr><td>Testy kaskadowe</td><td>4 900</td><td>0,41</td><td>Ścieżka dominująca nad ścieżką 1</td></tr>
</table>
<u>Analiza wrażliwości:</u>
W badaniu została przeprowadzona jednokierunkowa (deterministyczna) analiza wrażliwości, która wskazała kluczowe czynniki mające wpływ na końcowy wynik opłacalności:

Odsetek pacjentów z genetyczną chorobą nerek (0,18–0,55)
Koszt WES (800–3 100 AUD)
Koszt wizyty w klinice genetycznej (330–1 670 AUD)
Odsetek pacjentów, którzy mogą nadal wymagać złożonych badań nieinwazyjnych lub inwazyjnych po negatywnym wynik badania sekwencjonowania genów (0,2–0,9)
Koszt biopsji (1 500–3 350 AUD) / dzieci: (3 000–8 750 AUD)

W populacji dorosłych przyjęcie skrajnych wartości dla kosztu panelu genowego (tj. od 600 do 1 500 AUD) skutkuje zakresem zmienności ICER od 4 208 do 5 456 AUD, dla WES przyjęcie wartości skrajnych (od 800 do 3 100 AUD) skutkuje zakresem ICER od 4 056 do 12 106 AUD.
</td>
</tr>
</table>

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
		krwiomoczu oraz diagnostyczne badania immunosupresji u dzieci z podejrzeniem zespołu nerczycowego opornego na steroidy Testy kaskadowe polegały na przeprowadzeniu badań wśród członków rodziny osoby badanej. Uwzględnione zostały jedynie korzyści dla członków rodziny osoby badanej, u której zdiagnozowano chorobę oraz którzy zgodzili się na badania.		Z kolei w populacji pediatrycznej przyjęcie analogicznych skrajnych wartości dla panelu genowego skutkuje współczynnikiem ICER od -3 230 do 3 292 AUD oraz dla kosztu WES współczynnik ICER wynosi od -4 291 do 1 810 AUD. W probabilistycznej analizie wrażliwości krzywa opłacalności u dorosłych dla gotowości do zapłaty (ang. *willingness to pay*, WTP) powyżej 8 650 AUD za dodatkową diagnozę, wskazuje ponad 95% prawdopodobieństwo, że WES jest opłacalne względem standardowej ścieżki diagnostycznej. Przy WTP powyżej 6 950 AUD opłacalność stwierdzono w ponad 80% symulacji. W populacji pediatrycznej przyjęcie WTP powyżej 950 AUD za dodatkową diagnozę skutkuje ponad 95% prawdopodobieństwem opłacalności WES względem standardowej ścieżki diagnostycznej. Wnioski: o Spośród wszystkich ścieżek diagnostycznych przyjętych w badaniu najbardziej efektywna kosztowo w stosunku do NGI była ścieżka wczesnego WES (ścieżka 6.). Ścieżki z wykorzystaniem paneli genowych NGS były mniej efektywne kosztowo w odniesieniu do wczesnego WES. o W przypadku diagnoz u osób dorosłych przy wykorzystaniu wczesnego WES, liczba postawionych diagnoz wzrosła o 29 diagnoz/100 osób przy zwiększonym koszcie 5 460 AUD/diagnozę. o W przypadku diagnoz u dzieci, wczesne WES przynosi 3 210 AUD/diagnozę oszczędności przy wzroście liczby postawionych diagnoz o 48 diagnoz/100 osób. Ograniczenia: o Brak uwzględnionych wskaźników jakości życia, co nie pozwala na wnioskowanie o efektywności kosztowej rozumianej jako koszt osiągniecia efektu zdrowotnego. o Szacunki dotyczące opłacalności opierają się na pacjentach badanych dwukrotnie przez każdego z trzech specjalistów co znacznie podnosi koszty wizyty. o Brak danych dotyczących długoterminowego wpływu na decyzje terapeutyczne po badaniach genomowych.
Rzadkie choroby pediatryczne				
Schofield 2017[368]	Pediatryczne, rzadkie choroby układu mięśniowego: wrodzona dystrofia mięśniowa (ang. *congenital muscular dystrophy*, CMD), miopatia nemalinowa (ang. *nemaline myopathy*, NM).	Interwencja: Panel NGS – 464 genów związanych z chorobami nerwowo–mięśniowymi (ang. *neuromuscular diseases*, NMD) oraz WES. Badania te otrzymywali pacjenci niezdiagnozowani przy użyciu klasycznej ścieżki diagnostycznej (szczegóły poniżej). Z 30 niezdiagnozowanych	Typ analizy: CEA Uwzględnione koszty: Badania diagnostyczne (w tym sekwencjonowanie, analiza bioinformatyczna), procedury Progi opłacalności: Nie podano Stopa dyskontowa:	Uzyskana diagnoza: o Standardowa ścieżka diagnostyczna: 46% (26/56) o WES: 60% (18/30) pacjentów niezdiagnozowanych ścieżką standardową o panel NGS: 53,3% (16/30) pacjentów niezdiagnozowanych ścieżką standardową. Koszty [AUD/pacjent]: o Laboratoryjne: o Standardowa ścieżka diagnostyczna: 1 395 o Panel NGS: 319 o WES: 319 o Testy genetyczne:

[368] *Schofield, D., Alam, K., Douglas, L., Shrestha, R., MacArthur, D. G., Davis, M., Laing, N. G., Clarke, N. F., Burns, J., Cooper, S. T., North, K. N., Sandaradura, S. A., & O'Grady, G. L. (2017). Cost-effectiveness of massively parallel sequencing for diagnosis of paediatric muscle diseases. NPJ genomic medicine, 2, 4. https://doi.org/10.1038/s41525-017-0006-7.*

<table>
<tr><th>Publikacja</th><th>Populacja</th><th>Interwencja</th><th>Typ analizy</th><th>Kluczowe wyniki/wnioski</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>pacjentów 26 otrzymało WES, 3 panel NGS a w przypadku 1 WES wykonano u członka rodziny.
Komparator:
Standardowa ścieżka diagnostyczna (biopsja mięśni, badania białkowe próbek z biopsji mięśniowej, następnie sekwencjonowanie genów kandydujących oraz badania dodatkowe – biochemiczne, metaboliczne, obrazowe)</td>
<td>Nie podano
Koszty przeliczone na rok: 2016 r.
Jednostka monetarna:
Dolar australijski (AUD)
Horyzont analizy:
Nie podano (analizę oparto na danych klinicznych zbieranych w okresie 15 lat)
Perspektywa analizy:
Płatnika</td>
<td>

Standardowa ścieżka diagnostyczna: 4 861
Panel NGS: 2 758
WES: 5 027

Procedury i patologia anatomiczna:

Standardowa ścieżka diagnostyczna: 3 821
Panel NGS: 518
WES: 518

Badania obrazowe:

Standardowa ścieżka diagnostyczna: 414
Panel NGS: 214
WES: 214

Wyniki:
<table>
<tr><th colspan="4">Koszty poszczególnych ścieżek diagnostycznych dla NMD</th></tr>
<tr><th>Ścieżka diagnostyki</th><th>Standardowa</th><th>Panel NGS</th><th>WES</th></tr>
<tr><td>Koszt całościowy [AUD]</td><td>587 486</td><td>213 247</td><td>340 317</td></tr>
<tr><td>Koszt na prawidłową diagnozę [AUD/diagnoza]</td><td>22 596</td><td>5 077</td><td>7 734</td></tr>
<tr><td>Koszt na pacjenta [AUD/pacjent]</td><td>10 491</td><td>3 808</td><td>6 077</td></tr>
<tr><td>Liczba dodatkowych diagnoz vs ścieżka standardowa</td><td>–</td><td>16 (42/56 pacjentów)</td><td>18 (44/56 pacjentów)</td></tr>
<tr><td>Inkrementalny koszt na pacjenta</td><td>–</td><td>-6 683</td><td>-4 414</td></tr>
<tr><th colspan="4">Koszty poszczególnych ścieżek diagnostycznych dla NMD z wykluczeniem kohorty z rodzeństwem dotkniętym chorobą</th></tr>
<tr><th>Ścieżka diagnostyki</th><th>Standardowa</th><th>Panel NGS</th><th>WES</th></tr>
<tr><td>Koszt całościowy [AUD]</td><td>570 954</td><td>208 928</td><td>334 468</td></tr>
<tr><td>Koszt na prawidłową diagnozę [AUD/diagnoza]</td><td>24 824</td><td>5 647</td><td>8 802</td></tr>
<tr><td>Koszt na pacjenta [AUD/pacjent]</td><td>11 419</td><td>4 179</td><td>6 689</td></tr>
<tr><td>Inkrementalny koszt na pacjenta</td><td>–</td><td>-7 240</td><td>-4 730</td></tr>
</table>
Analiza wrażliwości:
Nie przeprowadzono.
</td>
</tr>
</table>

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
				Wnioski: o Panel NGS oraz WES są bardziej opłacalnymi metodami w przypadku diagnoz pediatrycznych NMD od standardowej ścieżki diagnostycznej. o Panel NGS jest bardziej opłacalny kosztowo względem standardowej ścieżki diagnostycznej oraz WES. Ograniczenia: o Brak uwzględnionych wskaźników jakości życia, co nie pozwala na wnioskowanie o efektywności kosztowej rozumianej jako koszt osiągniecia efektu zdrowotnego. o Nie wskazano progu opłacalności. o Przyjęto, że diagnoza postawiona poprzez wykorzystanie panelu NGS, również zostałaby postawiona podczas wykorzystania WES i odwrotnie. o Niska liczebność populacji uwzględnionej w badaniu, szczególnie w zakresie panelu NGS (3 pacjentów).
Rzadkie choroby wykrywane prenatalnie				
Avram 2022[369]	Wysięki płodowe i nieimmunologiczne, uogólnione obrzęki płodowe (ang. *Non-Immune Hydrops Fetalis*, NIHF)	Interwencja: Celowane panele NGS w różnych konfiguracjach (szczegóły poniżej) Komparator: Sekwencjonowanie całego eksomu (ang. *whole exome sequencing*, WES)[C], brak dodatkowych badań genetycznych W analizie porównano 10 strategii badań genetycznych: o pojedynczy test (tylko jeden z: panel celowany związany z RASopatiami, panel metaboliczny lub panel związany z NIHF – lub sekwencjonowanie eksomu).	Typ analizy: CUA, model decyzyjno–analityczny Uwzględnione koszty: Badania diagnostyczne (przyjęto średnie koszty NGS w oparciu o cenniki komercyjne), procedury medyczne, leczenie powikłań po porodzie, koszty związane z konsekwencjami defektów genetycznych w trakcie całego życia Progi opłacalności: 100 000 USD/QALY Stopa dyskontowa: 3% dla efektów zdrowotnych Koszty przeliczone na rok: 2022 Jednostka monetarna: Dolar amerykański	Koszty [USD]: o Panel RASopatii: 1 814 o Panel metaboliczny: 1 876 o Panel NIHF: 1 938 o WES: 2 533 o Zakończenie ciąży <20 tygodnia: 1 149 o Zakończenie ciąży >20 tygodnia: 2 504 o Poronienie: 11 923 o Urodzenie martwego dziecka: 100 215 o Urodzenie żywego dziecka: 131 172 o Całkowity koszt powikłań łagodnych / umiarkowanych / ciężkich (horyzont dożywotni): 1 882 873 / 2 925 310 / 1 763 463 o Koszt badań postnatalnych (wyniki prenatalne niediagnostyczne, dziecko żywe): 2 512 o Koszt badań postnatalnych (wyniki prenatalne niediagnostyczne, poronienie, poród martwego dziecka): 1 142 Użyteczność stanu zdrowia [QALY]: o Zakończenie ciąży, poronienie, poród martwego dziecka: 0,76 o Powikłania łagodne: 0,79 o Powikłania umiarkowane: 0,63 o Powikłania ciężkie: 0,23 o Brak powikłań: 1,00 Koszt całkowity i inkrementalny: **<18. tygodnia ciąży**

[369] *Avram, C. M., Caughey, A. B., Norton, M. E., & Sparks, T. N. (2022). Cost-Effectiveness of Exome Sequencing versus Targeted Gene Panels for Prenatal Diagnosis of Fetal Effusions and Non-Immune Hydrops Fetalis. American journal of obstetrics & gynecology MFM, 4(6), 100724. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100724.*

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
		○ testy sekwencyjne (panel RASopatii, a następnie panel NIHF, panel metaboliczny, a następnie panel NIHF, panel RASopatii, a następnie sekwencjonowanie eksomu, panel metaboliczny, a następnie sekwencjonowanie eksomu, panel NIHF, a następnie sekwencjonowanie eksomu) ○ brak dodatkowych badań genetycznych	Horyzont analizy: Dożywotni (tam, gdzie był uzasadniony) Perspektywa analizy: Społeczna	Typ badania diagnostycznego

Parametr	WES	Panel Rasopatii	Panel Rasopatii + NIHF	Panel Rasopatii + WES	Panel metaboliczny	Panel metaboliczny + NIHF	Panel metaboliczny + WES	Panel NIHF	Panel NIHF + WES	Bez dodatkowych testów
Koszt [USD]	220 826 680	236 221 530	227 923 680	221 752 110	242 508 250	228 018 150	221 862 090	226 988 380	221 644 950	244 011 780
QALY matki	10 288	10 119	10 220	10 288	10 076	10 220	10 288	10 220	10 288	10 040
CUR	21 464	23 344	22 302	21 554	24 068	22 311	21 565	22 210	21 544	24 304

18–22 tydzień ciąży

Parametr	WES	Panel Rasopatii	Panel Rasopatii + NIHF	Panel Rasopatii + WES	Panel metaboliczny	Panel metaboliczny + NIHF	Panel metaboliczny + WES	Panel NIHF	Panel NIHF + WES	Bez dodatkowych testów
Koszt [USD]	187 631 745	200 683 434	219 680 223	219 413 691	206 015 271	232 630 566	232 364 034	192 855 852	200 307 177	207 288 480
QALY matki	8 734	8 590	8 411	8 418	8 554	8 333	8 340	8 676	8 606	8 523
CUR	21 483	23 362	26 118	26 065	24 084	27 917	27 861	22 229	23 275	24 321

>22. tydzień ciąży

Parametr	WES	Panel Rasopatii	Panel Rasopatii + NIHF	Panel Rasopatii + WES	Panel metaboliczny	Panel metaboliczny + NIHF	Panel metaboliczny + WES	Panel NIHF	Panel NIHF + WES	Bez dodatkowych testów

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski

Koszt [USD]	299 939 620	300 405 310	301 054 610	300 636 220	300 486 580	301 127 280	300 723 080	300 346 830	300 566 560	299 711 290
QALY matki	8 492	8 471	8 484	8 492	8 464	8 484	8 492	8 484	8 492	8 461
CUR	35 320	35 463	35 485	35 402	35 502	35 494	35 413	35 402	35 394	35 423

Analiza wrażliwości:

Jednoczynnikowa

Wyniki analizy wskazują, że maksymalny koszt badania WES, przy którym jest ono opłacalne kosztowo (względem progu opłacalności na poziomie 100 000 USD/QALY) wynosi 50 451 USD.

Wieloczynnikowa

Przeprowadzono ją za pomocą 10 tys. symulacji analizujących zmienność kluczowych parametrów. Wyniki dla WES do 18. tygodnia ciąży wskazują na opłacalność kosztową w zdecydowanej większości symulacji (*komentarz Analityka: dokładne określenie odsetka jest niemożliwe z uwagi na brak zamieszczenia wyników analizy wrażliwości w publikacji; jedynym źródłem wyniku jest wykres; nie zamieszczono także wyników dla pozostałych analizowanych okresów*).

Wnioski:

- W przypadkach NIHF oraz płodowych wysięków, w których badanie kariotypu lub mikromacierzy nie przyniosło rozstrzygającej diagnozy, sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) było opłacalne kosztowo w porównaniu ze strategią bez dodatkowych badań genetycznych.
- U pacjentów, u których zastosowano NGS, sekwencjonowanie eksomu (WES) okazało się strategią najbardziej opłacalną w porównaniu ze wszystkimi innymi strategiami diagnostycznymi wykorzystującymi celowane panele genowe, prowadząc do niższych kosztów oraz mniejszej liczby niekorzystnych wyników okołoporodowych.
- WES było opłacalne kosztowo także w warunkach, w których nie istniała możliwość przerwania ciąży.
- Wyniki przemawiają za rutynowym stosowaniem NGS (ze szczególnym uwzględnieniem WES) w celu ustalenia genetycznego podłoża niewyjaśnionego w inny sposób NIHF oraz wysięków płodowych.

Ograniczenia:

- Pojawienie się w ostatnich latach wielu nowych zespołów genetycznych i nowych wariantów NIHF, które nie zostały uwzględnione w większości paneli NGS.
- Model nie uwzględnia różnic w skuteczności diagnostycznej NGS w zależności od rodzaju i czasu wystąpienia NIHF.
- W analizie nie uwzględniono wariantów o niepewnym znaczeniu (VUS), ze względu na brak pewności w zakresie ich fenotypowych implikacji.
- Badanie koncentrowało się na opłacalności kosztowej podejść opartych na NGS w przypadku NIHF oraz płodowych wysięków, które po nierozstrzygających standardowych badaniach poddawane są dalszej

Publikacja	Populacja	Interwencja	Typ analizy	Kluczowe wyniki/wnioski
				diagnostyce; analiza nie ocenia ogólnej wydajności diagnostycznej tych podejść NGS w zależności od rodzaju wysięku płodowego.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

***AD** – choroby autosomalne dominujące (ang. autosomal dominant); **AR** – choroby autosomalne recesywne (ang. autosomal recessive); **AS –** zespół Alporta (ang. Alport syndrome) **AUD** – dolar australijski; **CEA** – analiza efektywności kosztów (ang. cost-effectiveness analysis); **CMA** – analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis); **CMD** – wrodzona dystrofia mięśniowa (ang. congenital muscular dystrophy); **CRC** – rak jelita grubego (ang. colorectal cancer); **CRCP** – rak jelita grubego i zespoły polipowatości (ang. colorectal cancer and polyposis); **CUA** – analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis); **CUR** – współczynnik użyteczności kosztowej (ang. cost-utility ratio); **ICER** – inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. incremental cost-effectiveness ratio); **ICUR** – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (ang. incremental cost-utility ratio); **LS** – zespoł Lyncha (ang. Lynch syndrome); **LYG** – zyskane lata życia (ang. life years gained); **NGI** – niegenomiczne badania diagnostyczne (ang. non-genomic investigation); **NGS** – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. Next Generation Sequencing); **NIHF** – nieimmunologiczny uogólniony obrzęk płodu (ang. Non-Immune Hydrops Fetalis); **NM** – miopatia nemalinowa (ang. nemaline myopathy); **NMD** – choroby nerwowo-mięśniowe (ang. neuromuscular diseases); **PPGL** – guzy chromochłonne lub przyzwojowe (ang. pheochromocytomas and paragangliomas); **QALY** – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years); **SGS** – sekwencjonowanie pojedynczego genu (ang. single-gene sequencing); **USD** – dolar amerykański; **USG** – badanie ultrasonograficzne; **WES** – sekwencjonowanie całego eksomu (ang. Whole exome sequencing) **WTP** – gotowość do zapłaty (ang. Willingness to pay); **VHL** – Zespół von Hippel-Lindau*

[a] W badaniu odnotowano niewielką niezgodność wyników zamieszczonych w publikacji z obliczeniami wykonanymi przez analityka AOTMiT, prawdopodobnie będącą rezultatem zaokrągleń. Niezgodność ma charakter marginalny i nie ma wpływu na wnioskowanie.

[b] W publikacji użyto terminu *exome sequencing* (ES), który zdefiniowano jako sekwencjonowanie całego eksomu, przy czym analiza skupiała się jedynie na genach powiązanych z fenotypem pacjenta. Takie podejście pozwala skoncentrować badania genomowe na wariantach o największym znaczeniu klinicznym, jednocześnie minimalizując wykrywanie wyników niepożądanych. Liczba genów poddawanych analizie w ramach ES, w przypadku braku identyfikacji wariantów patogennych, była stopniowo zwiększana do momentu identyfikacji wariantu odpowiedzialnego za chorobę. W przypadku 85 z 87 pacjentów identyfikacja wariantu patogennego wymagała analizy od 1 do 100 genów. W raporcie, dla ujednolicenia terminologii, użyto określenia *whole exome sequencing* (WES).

[c] W publikacji użyto terminu exome sequencing (ES), który zdefiniowano jako sekwencjonowanie całego eksomu. W raporcie, dla ujednolicenia terminologii, użyto określenia whole exome sequencing (WES).