



Rekomendacja nr 20/2022

z dnia 21 marca 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne metodą MLPA (*Multiplex ligation- dependent probe amplification*, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne metodą MLPA w diagnostyce przedurodzeniowej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

W celu wypracowania kryteriów dla populacji docelowej, ustalenia optymalnego standardu diagnostycznego w warunkach praktyki klinicznej oraz wypracowania optymalnej klinicznie i ekonomicznie ścieżki diagnostycznej w pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie programu pilotażowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto przede wszystkim wyniki analizy klinicznej. W odnalezionych dziesięciu badaniach, w których porównywano parametry diagnostyczne stosowania MLPA względem kariotypowania stanowiącego złoty standard diagnostyczny, zaobserwowano zgodność wyników na wysokim poziomie. Czułość obserwowano w zakresie od 97% do 100%, zaś swoistość od 99,8% do 100%. Odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł od 0,00% do 0,57%, a fałszywie dodatnich od 0,00% do 0,19%.

Z punktu widzenia bezpieczeństwa, przeprowadzenie MLPA wiąże się z koniecznością wcześniejszego pobrania materiału biologicznego, które jest procedurą inwazyjną. Pobieranie próbek kosmówki (biopsja łożyska) ryzyko poronienia wynosi około 1% (jeden na sto badań). W przypadku amniopunkcji (próbka płynu owodniowego) ryzyko poronienia wynosi około 0,5% (jeden na dwieście badań).

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) oszacowano, że sumaryczny koszt realizacji części laboratoryjnej badania MLPA na jedną próbkę wraz z kosztami pośrednimi wynosić będzie 649,39 zł. Biorąc jednak pod uwagę, że może to być badanie dodatkowe, które powinno



być uzupełnione kariotypowaniem, ww. koszt najprawdopodobniej stanowi w całości koszt dodany do istniejących procedur.

Badanie metodą MLPA miałyby być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii, u których jednocześnie nie wystąpił nieprawidłowy wynik prenatalnego badania USG.

Zgodnie z zaproponowanym w KŚOZ scenariuszem pilotażu, rocznie miałyby być wykonywanych do 5 000 badań MLPA w ramach diagnostyki prenatalnej. Szacowany skutek finansowy może wynieść około 3,2 mln PLN rocznie.

Pod uwagę wzięto także, że choć wytyczne kliniczne dotyczące badań prenatalnych ukierunkowanych na wady genetyczne wymieniają liczne metody analizy materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną, to nie wskazują bezpośrednio na możliwość stosowania metody MLPA w diagnostyce prenatalnej. Test MLPA może być uwzględniony w szerszej grupie badań diagnostycznych wskazywanych przez wytyczne np. ocena molekularnego DNA lub cytogenetyczne badania molekularne. Zgodnie z opiniami ekspertów, wynik uzyskany za pomocą MLPA wymaga potwierdzenia za pomocą testu referencyjnego, np. kariotypowania lub aCGH.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: badanie genetyczne MLPA (ang. *multiplex ligation-dependent probe amplification*, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Problem zdrowotny

Aneuploidia (liczbowa aberracja chromosomowa) jest wynikiem nieprawidłowo przebiegającego procesu mejozy. Częstość występowania liczbowych aberracji chromosomowych u żywo urodzonych noworodków wynosi około 0,2%. W trakcie trwania całej ciąży częstość ta sięga 5%. Aneuploidie mogą dotyczyć wszystkich chromosomów, jednak u żywo urodzonych dzieci stwierdzane są prawie wyłącznie trisomie chromosomów 13, 18, 21, X, Y oraz monosomia chromosomu X. Średnie ryzyko populacyjne urodzenia dziecka z trisomią 21 (zespół Downa) wynosi 1:800, trisomią 18 (zespół Edwardsa) 1:6000, trisomią 13 (zespół Patau) 1:10 000, trisomią chromosomów płci (zespół Klinefeltera [XXY] oraz zespół Jacobsa [XYY]) 1:500, monosomią chromosomu X (zespół Turnera) 1:2500 dziewczynek. Chorobowość roczna w Polsce wg danych za rok 2018 dotycząca aneuploidii chromosomów 13, 18, 21, X i Y wynosiła 10,95/10000 urodzeń (EUROCAT 2018). Częstość występowania aberracji chromosomowych w krajach objętych FM-EUROCAT w latach 1998-2008 wynosiła 34,8/10 000 urodzeń. Według danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych aberracje chromosomowe stanowiły 9,7% wad (dane z lat 1998-2008 z 11 województw). Wśród zgłoszonych do rejestru zespołów aberracji chromosomowych 86,8% stanowił zespół Downa, 7,4% zespół Edwardsa, 2,9% zespół Turnera, 2,3% zespół Patau, a 0,7% zespół Klinefeltera.

Inwazyjne badania prenatalne w roku 2019 wykonywano w około 5,9% wszystkich ciąż w Danii oraz 12,9% w Izraelu. Nie odnaleziono informacji dotyczących wskazanego odsetka w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach nieinwazyjnych badań prenatalnych wykonywane jest m.in. badanie USG. Stwierdzenie anomalii wskazującej na zwiększone ryzyko obecności anomalii chromosomalnej, takich jak zwiększona przezierność karkowa, jest jednym z czynników, które uzasadniać będzie przeprowadzenie dalszej diagnostyki pod kątem wystąpienia wad wrodzonych płodu.

W diagnostyce prenatalnej wykorzystuje się wiele metod do wykrywania aberracji chromosomowych. Odnalezione wytyczne, opinie eksperckie i wyniki przeprowadzonego przeglądu literatury naukowej wskazują na następujące alternatywne technologie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, które mogą zostać użyte do wykrywania aneuploidii u płodu: kariotypowanie, badanie kariotypu; standardowe badanie FISH; badanie aCGH, mikromacierz; QF-PCR; BACs on beads, BoBs.

Złotym standardem w diagnostyce najczęstszych aneuploidii jest kariotypowanie (in. badanie kariotypu, analiza chromosomów, badanie cytogenetyczne). Jest to procedura diagnostyki laboratoryjnej, która rozpoczyna się od inwazyjnego pobrania materiału biologicznego – zwykle komórek trofoblastu lub amniocytów. Pobieranie próbek kosmówki, podczas której z łożyska pobierana jest niewielka próbka, może wiązać się z poronieniem, które wystąpi u jednej kobiety na sto (1%). W przypadku amniopunkcji, podczas której pobiera się próbkę płynu owodniowego, ryzyko poronienia przy amniopunkcji wynosi jedno na dwieście badań (0,5%). Z pobranego materiału zakładana jest hodowla komórek. Po osiągnięciu przez komórki stadium metafazy przeprowadzana jest analiza mikroskopowa. Wynik pozwala na ocenę kariotypu pod kątem zmian liczby chromosomów, a także identyfikację dużych zmian strukturalnych. Uzyskiwany jest do 21 dni.

W ramach funkcjonującego w Polsce Programu Badań Prenatalnych prowadzone są badania przesiewowe m.in. w kierunku najczęstszych aneuploidii (chromosomów 13, 18 i 21). Każdy nieprawidłowy wynik badania przesiewowego wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia aneuploidii jest wskazaniem do wykonania diagnostyki inwazyjnej prenatalnej celem weryfikacji wyniku. Metodą diagnostyczną najczęściej stosowaną dla weryfikacji jest kariotypowanie. Drugą z technik stosowanych w weryfikacji jest aCGH.

Technika porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH) wykorzystuje płytkę z naniesionymi w uporządkowany sposób oligonukleotydami reprezentującymi dany fragment genomu lub nawet cały genom. Tego typu analiza pozwala na wykrywanie nawet drobnych zmian w badanych chromosomach, o ile nie są to rearanżacje typu zrównoważonego. Metoda ta pozwala na detekcję różnic w ilości kopii DNA pomiędzy kontrolnym (referencyjnym) i badanym DNA. Może być wykorzystywana także przy wykrywaniu aneuploidii.

Opis wnioskowanego świadczenia

MLPA (ang. *multiplex ligation-dependent probe amplification*, amplifikacja sond zależna od ligacji) to metoda diagnostyki laboratoryjnej, która pozwala na wykrycie aneuploidii. Umożliwia ilościową ocenę wybranych kilkudziesięciu sekwencji nukleotydowych w jednej reakcji. Metoda przeprowadzana jest na DNA wyizolowanym bezpośrednio po pobraniu niewielkiej ilości komórek trofoblastu lub płynu owodniowego. Badanie metodą MLPA nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej, tak jak ma to miejsce w kariotypowaniu. Wynik badania uzyskiwany jest w ciągu 2-5 dni, co jest czasem krótszym w porównaniu do trwającego do 21 dni oznaczania kariotypu klasyczną analizą cytogenetyczną (kariotypowanie, in. badanie kariotypu).

Wynik uzyskany za pomocą MLPA wymaga potwierdzenia za pomocą testu referencyjnego, np. kariotypowania lub aCGH.

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) wskazano, że MLPA powinno być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii. Jednocześnie uszczegółowiono, że wnioskowane świadczenia nie będą stosowane w przypadku ciąż z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego, gdyż genetycznym badaniem weryfikującym powinno w takiej sytuacji być wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH.

Zgodnie z KŚOZ, świadczenie ma być finansowane w całości ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Dla oceny stosowania MLPA w diagnostyce prenatalnej odnaleziono 10 badań poświęconych temu zagadnieniu: Józwiak 2013, Chitty 2012, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Gerdes 2008, Kooper 2008, Hochstenbach 2005, Slater 2003. Analizowane próbki pochodziły od kobiet z różnym ryzykiem wystąpienia aneuploidii płodu. Celem testów diagnostycznych było wykrycie aneuploidii chromosomów 21, 18, 13, X oraz Y, a także innych aberracji chromosomowych. Wyniki uzyskiwane w MLPA były porównywane ze stanowiącym złoty standard kariotypowaniem oraz w niektórych badaniach także z testem Rapid-FISH. Ocenianymi parametrami były m.in. czułość, swoistość, ocena odsetka wyników fałszywie-ujemnych oraz odsetka wyników fałszywie-dodatnich.

Parametry diagnostyczne

Punkt końcowy dotyczący wyników fałszywie ujemnych był analizowany w czterech badaniach (Józwiak 2013, Boormans 2011, Gerdes 2008, Slater 2003). Najwyższy odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 0,57% (Boormans 2011, N = 4 585), a najniższy 0,00% (Slater 2003, N = 492).

Dane w zakresie wyników fałszywie dodatnich zostały przedstawione w czterech badaniach (Bocian 2011, Yurdakul 2010, Hochstenbach 2005, Slater 2003). Najwyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 0,19% (Hochstenbach 2005, N = 527), zaś w pozostałych badaniach nie odnotowano wyniku fałszywie dodatniego.

Wyniki w zakresie czułości zostały poddane analizie w siedmiu publikacjach (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005). Najwyższy wynik wyniósł 100% (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Opstal 2009, Kooper 2008, Hochstenbach 2005), a najniższy 97% (Yurdakul 2010).

Wyniki w zakresie swoistości były analizowane w siedmiu badaniach (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Hochstenbach 2005, Kooper 2008). Najwyższy wynik w zakresie swoistości wyniósł 100% (Józwiak 2013, Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008), a najniższy 99,8% (Hochstenbach 2005).

Zgodność między MLPA a kariotypowaniem oceniano w siedmiu badaniach (Bocian 2011, Boormans 2011, Yurdakul 2010, Opstal 2009, Kooper 2008, Slater 2003). Wyniki mieściły się w zakresie od 97,8% (Boormans 2011; N = 4585) do 100%.

Czas potrzebny na wykonanie testu

W dwóch badaniach (Boormans 2011, Kooper 2008) analizowano czas potrzebny na wykonanie testów. Mediana czasu realizacji w laboratorium (Boormans 2011) wyniosła dla MLPA 3 dni (IQR 2-7 dni), zaś dla kariotypowania 17 dni (IQR 15-20 dni).

Mediana czasu od pobrania materiału od pacjentki do przekazania informacji o wyniku badania dla MLPA wyniosła 3 dni (IQR 3-7 dni), zaś dla kariotypowania 17 dni (IQR 15-20 dni) (Boormans 2011).

Bezpieczeństwo

MLPA w porównaniu do złotego standardu (kariotypowanie) wiąże się z wyższym ryzykiem uzyskania wyniku fałszywie ujemnego.

Przeprowadzenie MLPA wiąże się z koniecznością wcześniejszego pobrania materiału biologicznego, które jest procedurą inwazyjną. Pobieranie próbek kosmówki (biopsja łożyska) ryzyko poronienia wynosi około 1% (jeden na sto badań). W przypadku amniopunkcji (próbka płynu owodniowego) ryzyko poronienia wynosi około 0,5% (jeden na dwieście badań).

W przypadku wyniku pozytywnego testu MLPA koniecznym może być wykonanie badania referencyjnego, czyli kariotypowania lub aCGH (ang. *Array Comparative Genomic Hybridization*, badanie z wykorzystaniem mikromacierzy opartych na hybrydyzacji genomowej).

Ograniczenia

W zidentyfikowanych publikacjach kryteria włączenia i wyłączenia zostały przedstawione w sposób zdawkowy, w związku z czym zasady selekcji pacjentów do badania pozostają niejasne.

W większości badań włączonych do analizy nie przeprowadzono analizy statystycznej pod kątem istotności zaobserwowanych różnic.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej (WS.430.4.2018) z dnia 9 marca 2022 r.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 × 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych. Zidentyfikowano dwie publikacje dotyczące stosowania MLPA (Boormans 2010, Boormans 2012).

W warunkach praktyki klinicznej w badaniu Boormans 2010 wykrywanie aneuploidii metodą MLPA pozwoliło na redukcję czasu badania w porównaniu z kariotypowaniem o 13,8 dni na poziomie laboratorium i 14,5 dni z perspektywy pacjenta. Koszt wykonania badania MLPA wyniósł 472 USD

(ok. 1 984 PLN), koszt kariotypowania 915 USD (ok. 3 671 PLN; redukcja kosztu badania o 47%). W badaniu Boormans 2012 w oparciu o analizę minimalizacji kosztów wykazano, że koszt krótkoterminowy (obejmuje wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między amniopunkcją a decyzją pary, m.in. koszty badań diagnostycznych) był niższy w przypadku MLPA niż dla kariotypowania, średnia różnica wyniosła 315,68 EUR (ok. 1 425,61 zł), -44,4% redukcji kosztu na korzyść MLPA. Koszt długoterminowy (obejmuje wszystkie koszty społeczne, które pojawiają się między decyzją pary oraz koszty dożywotnie) był wyższy w przypadku MLPA, średnia różnica wyniosła 76,42 EUR (ok. 347,07 PLN; 95%CI: 71,32-81,52; +8,6%). Oszacowana różnica w koszcie całkowitym wynosił 240,13 EUR (ok. 1 090,57) -14,9% (na korzyść MLPA).

Wg dostępnych danych (karta świadczenia opieki zdrowotnej, KŚOZ) szacuje się, że sumaryczny koszt realizacji części laboratoryjnej badania MLPA na jedną próbkę wynosić będzie 499,50 zł. Po powiększeniu wartości o 30% związanych z wykonaniem badania kosztów pośrednich, koszt realizacji świadczenia wynosić będzie 649,39 zł/próbka.

Ograniczenia

Żadna z publikacji nie odnosiła się do kraju o PKB zbliżonym do Polski.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W KŚOZ wskazano, że badania powinny być oferowane kobietom w ciąży z wysokim ryzykiem wystąpienia aneuploidii. Jednocześnie uszczegółowiono, że wnioskowane świadczenia nie będą stosowane w przypadku ciąż z nieprawidłowym wynikiem badania USG prenatalnego, gdyż genetycznym badaniem weryfikującym powinno w takiej sytuacji być wykonanie analizy kariotypu albo badanie aCGH. Biorąc pod uwagę sugerowane w ramach KŚOZ kryteria kwalifikacji kobiet do MLPA

można zauważyć, że populacja docelowa obejmuje zarówno kobiety, które mają aktualnie wykonywane badanie genetyczne płodu w ramach Programu badań prenatalnych oraz w ramach świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (ok. 7,5 tys. kobiet rocznie).

Oszacowanie kosztów przedstawiono wg dwóch scenariuszy dotyczących liczebności badań wykonywanych rocznie: 5 000 i 20 000 badań. Przy koszcie pojedynczego badania MLPA na poziomie 649,39 zł szacowany roczny skutek finansowy wyniesie odpowiednio 3,2 oraz 13,0 mln PLN.

Ograniczenia

Ograniczenia zostały przedstawione w Raporcie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W procesie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono i włączono do analizy 2 publikacje zaleceń polskich oraz 5 publikacji zaleceń zagranicznych. W wytycznych zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku najczęstszych aneuploidii u wszystkich kobiet w pierwszym trymestrze ciąży (ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017), które obejmują: połączone badanie przesiewowe z pomiarami przezierności karku (USG), oznaczeniem stężenia białka osocza A (PAPP-A) związanego z ciążą oraz ludzkiej beta gonadotropiny kosmówkowej (β HCG); badanie przesiewowe oparte na bezkomórkowym DNA (cfDNA, wolne płodowe DNA) – są to badania nieinwazyjne (NIPT, ang. *non-invasive prenatal testing*). W wytycznych polskich (PTG, PTGC 2017) wskazuje się, że badania genetyczne wykonane na wolnym płodowym DNA (NIPT) należy zaproponować kobietom ciężarnym, jeśli ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u płodu wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży wynosi między 1:100 a 1:1000.

W przypadku wysokiego ryzyka aberracji chromosomowych (np. zwiększona przezierność karkowa $>3,5$ mm, anomalie w badaniu ultrasonograficznym, ryzyko wad wrodzonych wyliczone na podstawie wyniku badania przesiewowego I trymestru ciąży $>1:100$) wykazanego po przeprowadzeniu badań przesiewowych, pacjentce należy zaoferować poradę genetyczną i badania diagnostyczne w kierunku chorób genetycznych, a także kompleksową ocenę ultrasonograficzną (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, ACOG 2020, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017).

Badania diagnostyczne z wykorzystaniem amniopunkcji lub biopsji kosmówki (CVS) są zalecane lub obligatoryjne do przeprowadzenia przed podjęciem ostatecznych decyzji dotyczących

np. przerwania ciąży w przypadku podwyższonego ryzyka wynikającego z badań przesiewowych, w tym pozytywnego wyniku badań przesiewowych cfDNA (ACOG 2020, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016).

Badania diagnostyczne obejmują wykonanie celowanej diagnostyki genetycznej polegającej na analizie materiału genetycznego z komórek płodu pobranych metodą inwazyjną (amniopunkcja/biopsja trofoblastu/kordocenteza) pod kontrolą USG, za pomocą technik takich jak: badanie kariotypu płodu (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016); badanie FISH (PTG 2009, PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, ISOUG 2016, ACOG 2016); badanie aCGH, mikromacierz (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ACOG 2016); QF-PCR (RANZCOG 2018, ISOUG 2016); BACs on beads, BoBs (RANZCOG 2018); ocena DNA (PTG 2009, ACOG 2016); ogólnie określone bez wyszczególnienia: badania molekularne (PTG 2009, PTG, PTGC 2017), badanie diagnostyczne z szybką detekcją aneuploidii (SOGC, CCMG 2017). Wybór metody jest zależny od rodzaju wad stwierdzonych w badaniu USG, zebranego wywiadu, wyników badań przesiewowych (PTG, PTGC 2017, RANZCOG 2018, SOGC, CCMG 2017, ISOUG 2016, ACOG 2016).

Odnalezione wytyczne nie wskazują bezpośrednio na możliwość stosowania metody MLPA w diagnostyce prenatalnej. Test MLPA może być uwzględniony w szerszej grupie badań diagnostycznych wskazywanych przez wytyczne np. ocena molekularnego DNA lub cytogenetyczne badania molekularne.

Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w innych krajach

W ramach przeglądu rozwiązań międzynarodowych odnaleziono informacje dotyczące stosowania badań genetycznych w diagnostyce prenatalnej w 24 krajach, w tym 5 krajach o PKB zbliżonym do Polski (Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Słowacja).

W Chorwacji dostępne są dwa rodzaje badań przesiewowych w kierunku zespołu Downa – badanie przesiewowe surowicy matki i badanie USG, które są stosowane łącznie. Ze względu na brak oficjalnych wytycznych stosuje się równolegle kilka strategii badań przesiewowych. Testy biochemiczne są dostępne w największych chorwackich miastach. Badania przesiewowe biochemiczne są oferowane wszystkim kobietom w ciąży, a koszty są pokrywane przez krajowe ubezpieczenie zdrowotne. USG przesiewowe pierwszego trymestru jest również oferowane wszystkim kobietom w ciąży, samodzielnie lub w połączeniu z badaniami biochemicznymi. Kobietom, u których stwierdzono zwiększone ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa podczas badań przesiewowych w pierwszym trymestrze, proponuje się poradnictwo genetyczne oraz opcję CVS lub amniopunkcji w połowie trymestru. Nie ma oficjalnych zaleceń dotyczących prenatalnej diagnostyki cytogenetycznej. Wymagane jest poradnictwo genetyczne przed i po badaniu cytogenetycznym. Koszty cytogenetycznej diagnostyki prenatalnej pokrywa podstawowe ubezpieczenie zdrowotne. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

W Estonii analizy USG w 11-13 i 20-21 tygodniu ciąży są bezpłatne. W przypadku wskazań medycznych wykonywane są dodatkowe USG. „NIPTIFY” to wykonywany w Estonii test przesiewowy w kierunku chorób chromosomalnych płodu, który określa ryzyko wystąpienia zespołów Downa, Edwardsa, Pataua i Turnera. Ponadto ujawnia płeć płodu. Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych pokrywa koszty badania pacjentów, u których we wcześniejszym teście przesiewowym uzyskano podwyższone ryzyko wystąpienia choroby chromosomowej płodu. Nie odnaleziono informacji czy w ramach badań prenatalnych są finansowane metody Rapid-FISH i MLPA.

W Grecji badania DNA embrionu wykonywane są w przypadku predyspozycji genetycznych rodziców na talasemię, anemię sierpowatą oraz inne znane zaburzenia genetyczne. Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych w Grecji.

Na Litwie na liście świadczeń gwarantowanych odnaleziono następujące badania prenatalne: biochemiczne badanie surowicy krwi, analiza chromosomów metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) oraz badania aneuploidii (bez wskazania metody). Nie odnaleziono informacji precyzujących finansowanie wnioskowanych metod badań genetycznych na Litwie.

Na Słowacji techniki diagnostyki genetycznej takie jak m.in. MLPA są dostępne głównie w prywatnych laboratoriach (w ograniczonym zakresie ze względu na wysokie koszty). Diagnostyka prenatalna (badanie próbek pobranych z amniopunkcji lub przezbrzuszej biopsji kosmówkowej) obejmuje kariotypowanie, Rapid-FISH w badaniach przesiewowych w kierunku aneuploidii chromosomowej i oceny określonych mikrodelecji oraz techniki mikromacierzy. Poradnictwo genetyczne jest dostępne zarówno przed jak i po badaniach prenatalnych w ramach publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30 stycznia 2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma IK.1089073.2017/DS) wraz ze zmodyfikowaną Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej z dnia 27.07.2021 (znak pisma ASG.741.4.2020.WN), w sprawie zasadności kwalifikacji badania genetycznego „Badanie metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 22/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2022 z dnia 14 marca 2022 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport nr WS.430.4.2018 pn. „Badanie genetyczne metodą MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification, amplifikacja sond zależna od ligacji) w diagnostyce przedurodzeniowej. Badanie genetyczne metodą Rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) w diagnostyce prenatalnej wybranych aneuploidii. Raport w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej” z 9 marca 2022 r.