



Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 1/2015 z dnia 5 stycznia 2015 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej Ministra Zdrowia
„Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata
2015-2018”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018”, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych w uzasadnieniu zmian.

Uzasadnienie

Projekt stanowi kontynuację programu realizowanego w latach 2009-2014, polegającego na wstępnej identyfikacji chorób wrodzonych (wad metabolicznych) u wszystkich noworodków, za pomocą diagnostyki biochemicznej, przed wystąpieniem objawów klinicznych, co pozwala na wczesne rozpoczęcie leczenia.

Realizowany w latach ubiegłych program obejmował badania w kierunku identyfikacji 23 chorób. Były to: fenyloketonuria, hipotyreoza, mukowiscydoza oraz 20 wrodzonych rzadkich wad metabolizmu. Projekt zakłada poszerzenie badań przesiewowych o kolejnych 7 jednostek chorobowych. Są to: wrodzony przerost nadnerczy, deficyt biotynidazy, wady metabolizmu aminokwasów (argininobursztynuria, argininemia, tyrozynergia typu II, cytrulinemia typu II) oraz tłuszczów (deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego).

W państwach Unii Europejskiej wszystkie noworodki objęte są różnym zakresem takich badań. Istnieją również duże różnice kosztów potwierdzenia diagnozy, po uzyskaniu wyniku dodatniego badania, w odniesieniu do konkretnych chorób w poszczególnych krajach.

Badania przesiewowe noworodków są zalecaną strategią w wykrywaniu chorób zagrażających życiu, które nie dają charakterystycznych objawów klinicznych w pierwszych tygodniach czy miesiącach życia, a nieleczone zaburzą rozwój, prowadząc do nieodwracalnych zmian neurologicznych oraz niepełnosprawności intelektualnej.

Zakres dowodów naukowych odnoszących się do badań przesiewowych poszczególnych chorób jest odmienny i w różnym stopniu ograniczony. Podkreśla się np. konieczność przeprowadzenia dalszych badań w zakresie poprawy efektywności badań przesiewowych u dzieci urodzonych przedwcześnie.

Istnieją jednoznacznie pozytywne rekomendacje dotyczące prowadzenia badań w kierunku identyfikacji mukowiscydozy, fenyloketonurii oraz niedoczynności tarczycy. Rekomendacje odnoszące się do diagnostyki rzadkich chorób metabolicznych, które ma objąć program w latach 2015-2018, są również pozytywne.



Rekomendacje dotyczące badań przesiewowych w kierunku galaktozemii i niedoboru dehydrogenazy 3-hydroksyacylo–koenzymu A długotańcuchowych kwasów tłuszczowych są negatywne.

Polscy specjaliści z dziedziny neonatologii, pediatrii metabolicznej, diagnostyki laboratoryjnej, endokrynologii dziecięcej i genetyki klinicznej wypowiadają się za realizacją przedstawionego programu.

Finansowanie programu zapewnia Ministerstwo Zdrowia. Budżet całkowity został oszacowany na kwotę 108 855 473 PLN. W długoterminowej perspektywie przeznaczenie funduszy na działania profilaktyczne, jakimi są badania przesiewowe, pozwala na ograniczenie wydatków społecznych.

Analiza ekonomiczna (Cipriano i wsp. 2006) wskazuje, że wykorzystanie tandemowej spektrometrii mas do identyfikacji dużego panelu chorób, a nie ograniczenie się do tylko jednej, jest wystarczającym argumentem za dodaniem kolejnych jednostek chorobowych do prowadzonego programu przesiewowego.

Przedstawiony projekt przewiduje rozbudowaną diagnostykę, w dokładny sposób opisuje wdrażanie działań i etapowe wprowadzanie badań na terenie całego kraju, zawiera dane na temat kosztów jego realizacji, obarczony jest jednak usterkami – wymaga zmian, wyjaśnień i uzupełnień:

1. w sposób niekompletny podano dane na temat poszczególnych jednostek chorobowych, m.in. pominięto opis argininemii,
2. w sposób wybiórczy przedstawiono dane epidemiologiczne – bez ich znajomości nie można ustosunkować się do wykresów i rycin prezentowanych w projekcie,
3. w sposób wybiórczy przedstawiono algorytmy postępowania w odniesieniu do poszczególnych jednostek chorobowych,
4. opis planowanych interwencji i schemat organizacyjny opieki klinicznej, a zwłaszcza leczenia dzieci wymagających weryfikacji wyników badań przesiewowych oraz dalszej opieki klinicznej w przypadkach stwierdzonej choroby powinien zostać przedstawiony w sposób bardziej szczegółowy,
5. nie odniesiono się do zasad pobierania i przechowywania pobranych materiałów do badań, m.in. nie odniesiono się do sytuacji, gdy matka opuszcza z noworodkiem szpital przed pobraniem próbki krwi do badań przesiewowych, ani do przypadków urodzenia dziecka poza szpitalem,
6. nie odniesiono się do obowiązku uzyskania zgody rodziców/opiekunów na wykonanie badania,
7. nie podano konkretnych informacji na temat prowadzenia kampanii informacyjnej o realizowanym programie, w tym nie przedstawiono wzoru materiałów informacyjnych,
8. nie uwzględniono w opisie programu konieczności przeprowadzenia odpowiedniego wywiadu rodzinnego,
9. nie odniesiono się do kwestii czułości i specyficzności przeprowadzanych testów – m.in. wyników fałszywie dodatnich czy fałszywie ujemnych, w celu ograniczenia kosztów niepotrzebnych badań potwierdzających,
10. nie podano, w jaki sposób będzie monitorowana ciągłość opieki nad dziećmi zdiagnozowanymi we wstępnym badaniu przesiewowym,

11. nie podano informacji na temat zakończenia udziału dzieci w programie,
12. nie ustosunkowano się do ewaluacji działań prowadzonych w ramach programu realizowanego w latach 2009-2014, co jest konieczne do prawidłowej realizacji obecnego programu,
13. wyjaśnienia wymaga kwestia podania dwóch różnych kwot mających ilustrować wydatki na realizację programu w latach 2009-2014 (84 946 479 PLN vs 76 897 616 PLN),
14. wyjaśnienia wymaga sprawa realizacji programu w roku 2014 i zgłoszenia projektu kontynuacji programu dopiero od roku 2015,
15. dane dotyczące efektywności kosztowej prowadzenia badań przesiewowych nie uwzględniają 7 jednostek chorobowych, planowanych do włączenia do programu w latach 2015-2018,
16. nie podano, dlaczego liczba badań przesiewowych w kierunku fenylketonurii została oszacowana na 388 tysięcy, a pozostałych badań na 370 tysięcy,
17. w odniesieniu do diagnostyki mukowiscydozy, należy zróżnicować postępowanie z noworodkami, u których znaleziono 2 mutacje genu CFTR (osoby chore) od postępowania z noworodkami, u których znaleziono 1 mutację.
18. wskazane wydaje się prowadzenie audytu realizacji programu oraz współpraca w jego tworzeniu i realizacji ze specjalistami z dziedziny endokrynologii i diabetologii dziecięcej, w tym z Polskim Towarzystwem Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej,
19. należy rozważyć uściślenie tytułu programu, zaznaczając, że jego celem jest identyfikacja wad metabolicznych, ponieważ skrining pod kątem wykrycia tych chorób nie jest jedynym badaniem wykonywanym u noworodków (np. prowadzi się badania w celu wykrycia ewentualnych wad słuchu).

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Ministra Zdrowia w zakresie badań przesiewowych w kierunku chorób wrodzonych u noworodków. Program ma być realizowany w latach 2015-2018. Całkowity koszt realizacji programu został oszacowany na kwotę 108 855 473 złotych.

Problem zdrowotny

Badanie przesiewowe noworodków jest postępowaniem profilaktycznym, które polega na wstępnej identyfikacji chorób wrodzonych, za pomocą testów analitycznych, przed wystąpieniem objawów klinicznych. W ramach przesłanego projektu programu planuje się uzupełnienie dotychczas prowadzonego w kraju programu badań przesiewowych noworodków o 7 kolejnych chorób, tj.: 1 choroba z zakresu zaburzeń endokrynologicznych pn. wrodzona hiperplazja nadnerczy (CAH), 1 choroba z zakresu zaburzeń funkcji biotynidazy pn. deficyt biotynidazy (BIO), 4 choroby z zakresu zaburzeń metabolizmu aminokwasów pn. argininobursztynuria (ASA), argininemia, tyrozynemia typu II oraz cytrulinemia typu I oraz 1 choroba z zakresu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych pn. deficyt mitochondrialnego

białka trójfunkcyjnego. Wymienione choroby są dziedziczone najczęściej w sposób autosomalny recesywny.

Wrodzony przerost nadnerczy stanowi grupę autosomalnych recesywnych zaburzeń biosyntezy kortyzolu, którego niedobór powoduje zwiększone wydzielanie ACTH, a to z kolei przyczynia się do nieprawidłowej stymulacji nadnerczy powodując ich przerost i nadmierne wydzielanie androgenów. Choroba ta jest najczęstszą przyczyną obojnactwa rzekomego żeńskiego. Najczęściej występuje niedobór enzymu 21-hydroksylazy, stwierdzany u 95% pacjentów z CAH; tj. u 1/10 do 18 000.

Biotynidaza jest chorobą, w której organizm nie jest w stanie samodzielnie zutilizować witaminy biotyny. Choroba ta występuje z częstością 1/60 000. Do najczęściej występujących objawów zaliczamy: drgawki (często lekooporne), hipotonię, ataksję czy późnienie rozwoju psychoruchowego. Argininobursztynuria charakteryzuje się brakiem lub niedoborem enzymu liazy argininobursztynianowej, odpowiadającego za eliminację azotu z organizmu podczas cyklu mocznikowego. Brak tegoż enzymu skutkuje nagromadzeniem azotu we krwi w postaci amoniaku (hiperamonemia), co przyczynia się do występowania wymiotów, braku apetytu, letargu, a nawet obrzęku mózgu czy śpiączek. Występuje u około 1/70 000 – 200 000. Arginaza jest z kolei enzymem z grupy hydrolaz, uczestnicząca w wielu reakcjach enzymatycznych m.in. w cyklu mocznikowym (który katalizuje hydrolityczny rozpad argininy do mocznika i ornityny). W następstwie mutacji w genie arginazy dochodzi do częściowej lub całkowitej utraty aktywności enzymatycznej, które objawiają się wzrostem poziomu argininy we krwi (hiperargininemia) i płynie mózgowo-rdzeniowym, zahamowaniem wzrostu oraz zaburzeniami umysłowymi. Jest chorobą niezwykle rzadką, występuje z częstością od 1/300 000 do nawet 1 000 000.

Tyrozynemia typu II jest chorobą spowodowaną podwyższonym poziomem aminokwasu tyrozyny we krwi, budulcem większości białek w organizmie. Nieleczenie choroby powoduje odkładanie się samej tyrozyny oraz jej produktów ubocznych w tkankach oraz narządach, co prowadzi do poważnych problemów medycznych, takich jak zespół objawów oczno-skórnych czy bolesne uszkodzenia/owrzodzenia rogówki (łzawienie, fotofobia, blizny). U 50% osób występuje łagodna niepełnosprawność intelektualna. Częstość występowania: 1:250 000.

Cytrulinemia typu II to natomiast mutacja genu zawierającego instrukcję tworzenia białka o nazwie cytrynian. Mutacje w genie uniemożliwiają funkcjonowanie cytrynianu co skutkuje zakłóceniem produkcji białek, nukleotydów oraz hamuje cykl mocznikowy. Nagromadzenie się z tego powodu amoniaku i innych substancji toksycznych prowadzi do wystąpienia szeregu objawów jak silna dysfunkcja wątroby. Niedobór cytrynianu w organizmie prowadzi również do wewnątrzwątrobowej cholestazy noworodków (NICCD – neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency), choć amoniak nie dostaje się do układu krążenia niemowląt. Częstość występowania: 1/100 000 – 230 000. Choroba pierwotnie rozpoznana w populacji japońskiej, diagnozowana również w Azji Wschodniej oraz na Środkowym Wschodzie.

Deficyt białka trójfunkcyjnego uniemożliwia z kolei konwersję niektórych tłuszczów w energię, szczególnie w okresach bez pożywienia (na czczo). Występuje przy tym jednoczesna podatność organizmu na choroby zakaźne. Do najczęstszych objawów choroby należą: trudności w karmieniu dziecka, letarg, hipoglikemia. W ostrych przypadkach choroba doprowadzić może do śpiączki czy nawet zgonu. Ze względu na szczególną rzadkość występowania choroby, epidemiologia pozostaje nieznana.

Diagnoza ww. chorób opiera się przede wszystkim na określeniu mutacji w konkretnym genie, jak również badania krwi na bibule w kierunku występowania nadmiaru lub niedoboru poszczególnych pierwiastków w organizmie.

Alternatywne świadczenia

Nie dotyczy.

Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można wnioskować, iż badania przesiewowe noworodków są zalecaną strategią w wykrywaniu chorób zagrażających życiu, które nie dają charakterystycznych objawów klinicznych w pierwszych tygodniach, a nawet miesiącach życia. Niemniej jednak, każda jednostka chorobowa badana w ramach przesiewu powinna być uprzednio zweryfikowana pod kątem możliwie skutecznego i efektywnego jej wykrywania, jak również dostępnych metod dalszego leczenia. Lista chorób uwzględnianych w prowadzonych badaniach przesiewowych różni się w zależności od kraju.

Odnajduje się bezwzględnie pozytywne rekomendacje dotyczące chorób takich jak: mukowiscydoza, fenylketonuria czy niedoczynność tarczycy.

Odnaleziono jednocześnie negatywne rekomendacje w kierunku galaktozemii oraz niedoboru dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Kwestia przesiewu w kierunku deficytu biotynidazy czy wrodzonej hiperplazji nadnerczy pozostaje niejednoznaczna – dostępne są obecnie zarówno pozytywne, jak i negatywne rekomendacje w zależności od instytucji wydającej zalecenie oraz od roku publikacji.

Rekomendacje dotyczące pozostałych chorób, które mają zostać dodatkowo włączone do programu badań przesiewowych w latach 2015-2018, tj. ARG, ASA, CYT II, TYR II czy TFP są pozytywne, ale opinie na ten temat sięgają nawet siedmiu lat wstecz.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono szereg publikacji opisujących implementację narodowych programów przesiewowych w kierunku wad wrodzonych oraz chorób metabolicznych. Ponadto zidentyfikowano publikacje opisujące implementację nowej metody analitycznej, jaką jest masowa spektrometria mas (MS/MS). Odnalezione dowody kliniczne w znakomitej większości skupiają się na analizie skuteczności badania przesiewowego w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH).

Wyszukiwanie nie zostało ograniczone wyłącznie do opracowań wtórych, w związku z powyższym przytoczone wnioski dotyczą obydwu typów badań. W procesie selekcji skupiono się na opracowaniach podejmujących tematykę populacyjnych badań przesiewowych w kierunku chorób, o które aktualny panel, w Narodowym Programie Wykrywania Chorób Metabolicznych realizowanym przez Ministerstwo Zdrowia, zostanie rozszerzony.

Zgodnie z wnioskami badań Kasper i wsp. (2010) oraz Pandor i wsp. (2004) wprowadzenie MS/MS znacząco wpłynęło na ilość wykrytych przypadków spośród grupy ponad 20 schorzeń dziedzicznych, które wcześniej nie podlegały identyfikacji — niesie to potencjał jednoczesnego wykonywania badań w kierunku wielu jednostek chorobowych. Nadrzędnym celem powinno być opracowanie metodyki powtórnego testowania z włączeniem markerów bardziej specyficznych w celu zminimalizowania ryzyka występowania fałszywie ujemnych

wyników oraz zwiększenia wartości PPV (pozytywnej wartości predykcyjnej). Wczesna diagnostyka pozwala na rozpoczęcie leczenia jeszcze przed wystąpieniem objawów.

W przeglądzie systematycznym Pandor i wsp. autorzy wnioskują, że nie jest możliwe podjęcie jednoznacznej decyzji o rozszerzeniu programu przesiewowego o kolejne choroby wykrywane metodą MS/MS. Niezależnie od tego, że rozszerzenie panelu generuje niewielki koszt, stosowanie tej metody w wykrywaniu fenyloketonurii i MCAD, niedoboru biotynidazy nie wskazuje jednoznacznie na konieczność wprowadzenia kolejnych jednostek chorobowych. Nadal zakres dowodów naukowych jest ograniczony.

W niniejszym opracowaniu przytoczono wnioski z raportu HTA (Seymour i wsp., 1997), który niezależnie od czasu publikacji figuruje nadal w rekomendacjach NHS. Raport wskazuje, że badanie w kierunku niedoboru MCAD (dehydrogenazy acetylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych) powinno być poważnie rozpatrzone w badaniach przesiewowych, podobnie jak wprowadzenie badania w kierunku acydurii glutarowej (GA1). Efektywność kliniczna oraz kosztowa powinna jednak podlegać ciągłej i dokładnej ocenie, po dokonaniu przeglądu po upływie 10 lat. Badanie te związane są z wprowadzeniem tandemowej spektrometrii mas (MS/MS), która może zostać rozszerzona o kolejne choroby. Brak jest jednoznacznych dowodów, które przemawiają za wprowadzeniem masowych badań z wykorzystaniem MS/MS. Autorzy podkreślają konieczność oceny badań w kierunku fenyloketonurii, MCAD i GA1 z wykorzystaniem tej techniki analitycznej. W przypadku badania przesiewowego w kierunku galaktozemii zakres dowodów naukowych jest ograniczony i badania przesiewowe powinny być zaprzestane.

Na podstawie opracowania Hird i wsp. (2014) wnioskowano, że niezdiagnozowanie przypadków CAH nie wpływa na śmiertelność noworodków płci męskiej. Tym samym nie można wnioskować, że badanie przesiewowe w kierunku wczesnego wykrycia CAH ma wpływ na stan zdrowia populacji.

Z kolei w opracowaniu Gildof i wsp. (2014) przeprowadzone badanie przesiewowe w kierunku CAH okazało się wysoce skuteczne w wykrywaniu typu z utratą soli (SW CAH) i w związku z tym skuteczne w redukcji śmiertelności. Dodatkowo późno objawiające się przypadki CAH zostały wykryte w dalszym okresie dzieciństwa i dojrzałości, zmniejszając tym samym czułość testów w wykrywaniu łagodniejszych typów choroby. Dodatnia wartość predykcyjna była wysoka pomimo niskiego odsetka powtórnych badań u dzieci urodzonych o czasie. Podobne wnioski przytaczają Gleeson i wsp. (2008) twierdząc, że wprowadzenie programu badań przesiewowych noworodków w kierunku CAH wydaje się zasadne w przypadku zapobiegania przełomom nadnerczowym i ich długotrwałych konsekwencji.

Wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań w zakresie poprawy efektywności badania przesiewowego u dzieci urodzonych przedwcześnie. W badaniach opisanych przez Chan i wsp. (2013) oraz Morikawa i wsp. (2014) poziom 17-OHP (17-alfa-hydroksyprogesteronu) był istotnie wyższy w grupie noworodków z niską masą urodzeniową i/lub niskim wiekiem ciążowym. Stąd też zastosowanie skorygowanej wartości prognozy kwalifikującego do udziału w badaniu przesiewowym, tj. wieku ciążowego oraz masy urodzeniowej, mogłoby prowadzić do obniżenia procentowej liczby powtórnych badań. Omawiane spostrzeżenia dotyczą badań wykonanych zarówno tandemową spektrometrią mas jak i metodą chromatografii cieczowej.

W opracowaniach Coulm i wsp. (2010) oraz Antal i wsp. (2009) wskazano, że obniżenie prognozy wykrywalności dla 17-OHP prowadzi do znacznego wzrostu fałszywie dodatnich wyników (noworodki m.in. urodzone przedterminowo mają podniesione stężenie 17-OHP, niezależnie od skorygowania odczytu o masę ciała). Wartość predykcyjna testów nie przekraczała 6% (duży odsetek fałszywie dodatnich wyników), niemniej specjaliści powinni nadal uwzględniać

możliwość występowania wyniku fałszywie ujemnego, nawet przy wysokiej czułości. Autorzy w badaniu Coulm i wsp. (2010) nie rekomendują przeprowadzania badania przesiewowego w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie (przed 37 tyg. ciąży).

W badaniu Caveraze (2005) próg detekcji skorygowany o wiek ciążowy pozwolił na znaczne zredukowanie odsetka przypadków z wynikiem fałszywie dodatnim w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. W opisie narodowego programu badań przesiewowych realizowanego w Szwajcarii (Steigert i wsp., 2002) wskaźnik wyników fałszywie dodatnich był wyższy u chłopców niż u dziewczynek. W celu utrzymania niskiego poziomu wyników fałszywie dodatnich wymagane jest powtarzanie badań o wyniku wskazującym graniczną wartość 17-OHP.

W opracowaniu z 2003 autorstwa Torok i wsp. stwierdzono, że wprowadzenie badań przesiewowych jednoznacznie poprawia skuteczność wczesnego wykrycia wrodzonego przerostu nadnerczy u noworodków. Szczególnie w przypadku wykrywania chłopców i dziewcząt z wirylizacją prostą. Mimo to w publikacji sugeruje się większą opłacalność braku skriningu niż realizacji masowych programów badań przesiewowych (ok. 200 euro na pacjenta). Szczególnie jeśli chodzi o całą populację, a nie tylko noworodki, sugeruje się dostarczenie „drugiego, lepszego rozwiązania” przy dobrze i odpowiednio wykwalifikowanym personelu medycznym w kierunku szybszego wykrywania hiperplazji nadnerczy. Należy jednak podkreślić, że wykonywane badania nie były przeprowadzane metodą MS/MS.

W opracowaniu Van der Kamp (2001) na podstawie przeprowadzonego badania w grupie 176 tys. noworodków, autorzy wnioskowali, że można zapobiec ciężkiej utracie soli w przebiegu CAH poprzez przeprowadzenie przesiewowych badań noworodków. Rozpowszechnienie choroby, specyficzność oraz czułość testu pozwalają na dodanie przesiewu w kierunku CAH do protokołu rutynowo prowadzonego badania przesiewowego noworodków w Holandii.

Należy podkreślić, że szczególnie PPV testu w kierunku CAH jest zróżnicowane pomiędzy opisywanymi badaniami (Coulm i wsp. 2010). W zależności od wybranej metody analitycznej, punktu odcięcia specyficzność oraz PPV testu ulega zmianie. Autorzy jednogłośnie podkreślają problem występowania wyników fałszywie dodatnich, co powinno być kluczowym elementem planowania polityki i realizacji programu przesiewowego uwzględniającego badanie w kierunku CAH.

Odnaleziona publikacja Sander i wsp. (2007) opisująca badania przesiewowe w kierunku cytrulinemii wskazuje na potencjał do poprawy wczesnego wykrywania schorzenia u dzieci bez zbędnych obaw osób zdrowych czy znacznego wzrostu kosztów realizacji skriningu u wszystkich noworodków. Warunkiem jest poprawne rozplanowanie obserwacji pacjenta oraz jego ewentualnego leczenia. Jak również zaznacza się, że badania przesiewowe mogą zapobiec poważnym objawom klinicznym cytrulinemii czy też jej powikłaniom u niektórych pacjentów. Próbkę te powinny być pobrane w 3 dniu życia dziecka lub nawet wcześniej w przypadku śpiączki czy wymiotów. W przypadku badań przesiewowych u noworodków, w kierunku acydurii argininobursztynianowej, argininemii, deficytu białka trójfunkcyjnego czy tyrozydemii typu II, nieodnaleziono dowodów skuteczności klinicznej.

W oparciu o wyniki ankiety przeprowadzonej w 28 krajach Unii Europejskiej w latach 2010-2011 stwierdzono, że istnieją duże różnice między krajami w osiągniętych kosztach całkowitych leczenia chorób rzadkich, jak również w zależności od wykrywanych chorób metabolicznych. Średni koszt potwierdzenia diagnozy po uzyskaniu wyniku dodatniego wynosi od 182 Euro (w przypadku diagnozy UDP) do 3 077 Euro (dla GA II).

W oparciu o badanie Carroll i wsp. (2006) podejmującego problem oszacowania efektywności kosztowej badania przesiewowego, tandemowa spektrometria mas okazała się generować najniższy oczekiwany koszt wykonania badania. Badania przesiewowe noworodków w wielu wypadkach wydają się być korzystne klinicznie dla pacjentów a także pozwalają na ograniczenie kosztów. W długoterminowej perspektywie przeznaczenie funduszy na badania skринingowe pozwoli na ograniczenie wydatków społecznych.

Analiza wskazuje na poziom wrażliwości rzędu 27%, a koszt wyniku fałszywie dodatniego powyżej 10.000USD, koszt opóźnienia wykonania badania oraz koszt wystąpienia ciężkiego porażenia mózgowego zostały określone jako ograniczające koszt w każdym z możliwych scenariuszy analizy ekonomicznej.

Testy wykonane metodą konwencjonalną w kierunku fenyloketonurii, niedoboru biotynidazy (BIOT), wrodzonej nadczynności tarczycy (CH), homocystynurii (HCY) oraz choroby syropu klonowego (MSUD) generują koszt fałszywie dodatniego wyniku w granicach od 600USD (BIOT) do powyżej 10.000USD (CH, MSUD). W przypadku wrodzonego przerostu nadnerczy oraz galaktozemii w żadnym z przypadku skринing nie okazał się być metodą pozwalającą na ograniczenie wydatków.

W skutek obniżenia specyficzności testu, większa grupa pacjentów otrzyma wynik fałszywie dodatni. Z kolei w momencie obniżenia specyficzności testu poniżej określonego progu, wybrane testy, już nie były kosztowo efektywne.

ICER konwencjonalnego badania skринingowego względem strategii bez wykonywania przesiewu wynosi 310,56USD/QALY, dla badania w oparciu o MS/MS względem konwencjonalnej metody ICER wynosi 4838,71USD/QALY.

W analizie ekonomicznej Cipriano i wsp. (2006) dla jednorocznej kohorty noworodków urodzonych w prowincji Ontario (Kanada) zmiana techniki analitycznej z testu Guthrie na tandemową spektrometrię mas, dla fenyloketonurii ICER wynosił 5 500 000USD na dodatkowy rok życia. Przeprowadzenie badania przesiewowego w kierunku fenyloketonurii oraz 14 jednostek chorobowych o najwyższej efektywności kosztowej przyczyniają się do wzrostu ICER o 70 000USD na dodatkowy rok życia. Dodając do panelu osobno każdą jednostkę chorobową spośród grupy 14. Wzrost ICER nie przekraczał 100 000 USD na każdy dodatkowy rok życia. ICER dla 15 najbardziej kosztowo efektywnych schorzeń wynosił 309 400 USD na uzyskany dodatkowy rok życia. Wczesna diagnoza oraz leczenie chorób metabolicznych są istotne w redukcji następstw choroby lub opóźnienia jej wystąpienia. Przeprowadzenie badania przesiewowego tuż po porodzie przyczynia się do obniżenia śmiertelności oraz ograniczenia negatywnego wpływu na społeczeństwo, nieodwracalnych skutków choroby wpływających na populację. Analiza wskazuje, że wykorzystanie MS/MS do rozszerzonego panelu chorób, a nie tylko w kierunku jednej choroby, jest wystarczającym argumentem przemawiającym za dodaniem jednostek chorobowych do panelu programu przesiewowego.

Analiza ekonomiczna Insinga i wsp. (2002) przeprowadzona dla badań przesiewowych w stanie Wisconsin (USA) wskazuje, że uwzględniając założenia konserwatywnego wykonanie badania przesiewowego w kierunku MCAD ICER wynosi 41862 USD/QALY. Uwzględniając bardziej rzeczywiste kryteria (chorobowość, koszt wykonania badania, punkty końcowe) ICER osiąga wartość 6008 USD/QALY i utrzymuje się do momentu, gdy koszt każdego dodatkowego testu nie przekracza kwoty 13,05 USD. Uwzględniają koszt wykrywania 13 dodatkowych jednostek chorobowych do panelu badań przesiewowych ICER utrzymany jest na poziomie 15252 USD/QALY.

W ocenie efektywności kosztowej badania przesiewowego noworodków w kierunku wrodzonej hiperplazji nadnerczy (CAH) w USA (Yoo i wsp., 2009) ICER określony za pomocą analizy scenariuszy oraz rachunku probabilistycznego wyniósł kolejno 292 000 USD oraz 255 700 USD za 1 rok życia. ICER okazał się szczególnie wrażliwy na założenia dotyczące współczynnika śmiertelności populacji z powodu wrodzonej hiperplazji nadnerczy z utratą soli (SW CAH) w zakresie od 2-9%. Wartość współczynnika ICER kolejno dla najlepszego i najgorszego scenariusza wydarzeń wyniosła odpowiednio 30 900 USD oraz 2,9 mln USD za 1 rok życia.

Uwzględniając wspólne punkty odniesienia dla efektywności kosztowej, wyniki przeprowadzonej analizy sugerują, że mało prawdopodobnym jest uznanie badania przesiewowego w kierunku CAH za efektywne kosztowo, chyba że w badaniu przesiewowym przyjęte zostaną odpowiednie korzystne dla kraju założenia finansowe. Głównym ograniczeniem badania jest fakt, iż w przeprowadzonej analizie nie wzięto pod uwagę takich efektów jak prawidłowe przypisanie płci dziecku czy jakość życia.

W analizie Autti-Ramo i wsp. (2005) roczny koszt prowadzenia badań przesiewowych w Finlandii wśród 56 000 noworodków w kierunku 5 wybranych rzadkich chorób metabolicznych tj. wrodzonej hiperplazji nadnerczy; deficytu dehydrogenazy hydroksyacilo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD), do którego należy deficyt białka trójfunkcyjnego; deficytu dehydrogenazy hydroksyacilo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD); fenyloketonurii oraz acydurii glutarowej typu I, został określony na poziomie 2,5 mln €. Koszt badania na jednego noworodka wyniósł 45 €. Przy tych kosztach możliwe jest postawienie od 5-10 rozpoznań choroby. Maksymalny uzyskany koszt dla QALY wyniósł 25 500 Euro. Zapobiegnięcie wystąpieniu ciężkiej niepełnosprawności u jednego noworodka pozwoli z kolei na redukcję kosztów o maksimum 18 000 Euro na 1 uzyskane QALY.

Zarówno specjaliści z zakresu neonatologii, pediatrii metabolicznej, diagnostyki laboratoryjnej, endokrynologii dziecięcej, jak i genetyki klinicznej utrzymują aprobujące stanowisko dla realizacji opiniowanego projektu programu badań przesiewowych u noworodków przesłanego przez MZ. W większości opinii eksperckich wskazywano na znaczące korzyści przeprowadzania skriningu u noworodków w zakresie wrodzonego przerostu nadnerczy czy deficytu biotynidazy. Wśród zastrzeżeń/wskazówek w kierunku danego programu wskazywano głównie: uściślenie kwestii postępowania medycznego w zakresie mukowiscydozy, poszerzenie opisów jednostek chorobowych o dokładniejsze informacje i epidemiologię, uszczegółowienie kwestii monitorowania efektów programu, dopracowanie zasad okresowego audytu merytorycznego i finansowego przez zewnętrzne, niezależne od MZ instytucje, uściślenie sprawozdawczości z poprzedniej edycji Programu, poszerzenie współpracy z specjalistami endokrynologii dziecięcej w zakresie nadzoru specjalistycznego. Na korzyść opiniowanego programu przemawia przede wszystkim (oprócz samego przesiewu) dobrze rozbudowana diagnostyka potwierdzająca lub wykluczająca występowanie choroby, dokładnie opisana organizacja wdrażania projektu programu i etapowe wprowadzanie badań przesiewowych na terenie kraju oraz dokładne zestawienie kosztów całkowitych opiniowanego programu.

Wnioski z oceny projektu programu zdrowotnego:

Celem głównym programu jest obniżenie umieralności noworodków, niemowląt i dzieci z powodu wrodzonych wad metabolizmu oraz zapobieganie upośledzeniu fizycznemu i intelektualnemu wynikającemu z tych wad, poprzez prowadzenie badań przesiewowych.

Program ma stanowić kontynuację działań podjętych przez Instytut Matki i Dziecka w latach 2009-2014. Autorzy planują dodatkowo wdrożyć badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy, deficytu biotynidazy oraz 4 chorób z zakresu zaburzeń metabolizmu aminokwasów pn. argininobursztynuria, argininemia, tyrozynemia typu II oraz cytrulinemia typu I oraz 1 chorobę z zakresu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych pn. deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego.

Epidemiologia ww. jednostek chorobowych waha się od 1/18 000 (np. w przypadku wrodzonej hiperplazji nadnerczy) do nawet 1/1 000 000 (w przypadku argininemii). Epidemiologia deficytu białka trójfunkcyjnego pozostaje nieznana, natomiast występowanie cytrulinemii typu II zostało jak dotąd udokumentowane na terenach Azji oraz Środkowego Wschodu.

Planowany projekt ma objąć swoim zakresem całą populację noworodków na terenie Polski. Autorzy programu nie określili w sposób liczbowy populacji kwalifikującej się do włączenia do programu. Założyli jedynie ostateczne przeprowadzenie 370 00 tysięcy badań rocznie, co może sugerować potencjalną liczbę urodzeń w kraju.

Autorzy programu zaplanowali również przeprowadzenie szkoleń dla wybranych pracowników opieki zdrowotnej. Sugeruje to uwzględnienie w programie drugiej populacji, której liczba również nie została w programie określona.

Autorzy programu przedstawili wybiórcze algorytmy postępowania w zależności, czy wykrywana będzie fenylketonuria, mukowiscydoza, niedoczynność tarczycy, czy też rzadkie wady metabolizmu. W całej treści programu niezrozumiałe jest jednak, czy autorzy zaliczają choroby pn. wrodzona hiperplazja nadnerczy oraz deficyt biotynidazy do rzadkich chorób metabolizmu, czy też nie. Zgodnie z informacjami uzyskanymi przez analityków, wrodzona hiperplazja nadnerczy należy do zaburzeń endokrynologicznych, deficyt biotynidazy natomiast do zaburzeń biotynidazy.

W celu przeprowadzenia przesiewu oraz wyboru metody laboratoryjnej ogłoszony zostanie otwarty konkurs ofert na realizatora zadania, co gwarantuje wykonanie zadania w sposób efektywny i oszczędny.

Jedną z metod wykrywania chorób w ramach badań przesiewowych jest metoda tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) umożliwiająca w jednym cyklu analitycznym oznaczenie z jednej próbki krwi aparatu poszczególnych związku bez uprzedniego ich rozdzielenia. Metodę MS/MS stosuje się do analizy profilu aminokwasów oraz karnityny i jej acylopo pochodnych, co stanowi podstawę do wykrywania zaburzeń metabolizmu aminokwasów, zaburzenia transportu i beta-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz acydurii organicznych i innych zaburzeń metabolizmu pośredniego.

Autorzy określili częściowo warunki oraz kompetencje niezbędne do prawidłowej realizacji programu. Analiza materiałów przesiewowych będzie wykonywana w 8 specjalnie wyznaczonych do tego celu laboratoriach w kraju. Autorzy nie odnieśli się jednak do obowiązujących w kraju zasad pobierania i przechowywania pobranych od dzieci materiałów na badania (tj. próbek krwi).

W przypadku podejrzenia choroby u dziecka, przeprowadzone zostaną testy potwierdzające, a w przypadku postawienia rozpoznania dziecko zostanie skierowane na dalsze leczenie i badania kontrolne. Autorzy programu nie podali jakie obecnie świadczenia gwarantowane

finansowane ze środków publicznych przysługują chorym, zdiagnozowanym za pomocą badań przesiewowych. Autorzy programu nie określili również w sposób szczegółowy kryteriów kwalifikacji dzieci do udziału w programie. Dostępna literatura medyczna, jak również wnioski z otrzymanych opinii eksperckich jednoznacznie wskazują na istotę przeprowadzenia medycznego wywiadu rodzinnego wśród rodziców/opiekunów prawnych dziecka. W projekcie programu nie odniesiono się także do obowiązku uzyskania zgody rodziców/opiekunów na wykonanie badania przesiewowych.

Zgodnie z harmonogramem planowanych do podjęcia działań autorzy planują stopniowo wdrażać wykrywanie dodatkowych chorób. Początkowo przeprowadzonych zostanie 70 tysięcy badań, następnie 170 tysięcy oraz 370 000. Uzasadnienie wyboru takiej akurat metody działań, jak również nie została przez autorów programu przedstawiona. Autorzy nie zaplanowali przeprowadzenia kampanii informacyjnej o realizowanym programie. Autorzy programu zaplanowali natomiast przeprowadzenie szkoleń dla wybranych pracowników opieki zdrowotnej, jednak treść merytoryczna szkoleń, jak i zasady ich prowadzenia nie zostały w projekcie programu przedstawione.

Zgodnie z informacjami podanymi przez autorów programu jedynymi miernikami efektywności programu będą: procentowy udział liczby noworodków objętych badaniem przesiewowym w ogólnej liczbie noworodków w danym roku kalendarzowym, a także liczba noworodków z wykrytymi w badaniach przesiewowych z chorobami wrodzonymi objętymi zakresem badań przesiewowych. W projekcie programu nie odniesiono się do kwestii oceny czułości, specyficzności czy predykcyjnej wartości dodatniej planowanych do przeprowadzenia testów.

Choć w projekcie programu zawarto informację, iż prowadzone będzie monitorowanie krótko i długoterminowe leczenia, pozostaje niewiadomym, na jakiej zasadzie odbędzie się monitorowanie ciągłości opieki nad dziećmi zdiagnozowanymi wstępnie w badaniu przesiewowym.

Warto również podkreślić, iż autorzy nie odnieśli się do ewaluacji działań podjętych w ramach badania przesiewowego przeprowadzanego w latach 2009-2014, co powinno stanowić punkt wyjścia dla prawidłowej realizacji kolejnej wersji programu

Projekt programu został wzbogacony o dokładnie przygotowane piśmiennictwo. Oszacowany również budżet – łączny koszt programu został oszacowany na kwotę 108 855 473 złotych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr AOTM-OT-440-4/2014, „Program polityki zdrowotnej - PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH NOWORODKÓW W POLSCE NA LATA 2015-2018” realizowany przez: Ministerstwo Zdrowia (ocena projektu programu), Warszawa, grudzień 2014.