

EDYCJA
2

Raport z warsztatów
Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej

MIEJSCE DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Autorzy:

dr hab.n.med. Beata Jagielska

dr hab.n.med. Lubomir Bodnar

dr n.med. Andrzej Tysarowski

mgr inż. Magdalena Sakowicz

mec. Adam Twarowski

Organizatorzy:  **innowo**
INSTITUT KARDIOLOGII I STOMATOLOGII



POLSKA KOALICJA
MEDYCYN PERSONALIZOWANEJ
STOWARZYSZENIE

Partner
warsztatu:



INFARMA

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	3
2. Strategia zaawansowanych badań genetycznych	6
2.1 Techniki biologii molekularnej	12
3. Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w 2021	19
3.1. Diagnostyczne badanie genetyczne w nowotworach – realne możliwości i potrzeby	20
3.2. Zasady rozliczania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenie szpitalne	23
4. Program pilotażowego dotyczący kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato	32
5. Możliwości leczenia chorych na raka jajnika w świetle nowego programu lekowego B.50	41
6. Strategia diagnostyki genetycznej w raku jajnika	50
7. Projekt ustawy o jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwie pacjenta	54



Wstęp

W roku 2021 Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej we współpracy z Instytutem Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju przeprowadziła II edycję (on-line) warsztatów: Miejsce Diagnostyki Genetycznej w Praktyce Klinicznej. Warsztaty były realizowane dzięki wsparciu INFARMY.

Pierwszy warsztat z cyklu odbył się 16 czerwca 2021, na platformie ZOOM. Kolejne w następujących terminach: 7 października 2021, 4 listopada 2021 oraz 9 grudnia 2021.

Cykl prezentowanych wykładów poświęcono najnowszym osiągnięciom w diagnostyce genetycznej oraz zastosowaniu jej w praktyce klinicznej. Zaprezentowane zostały praktyczne aspekty wdrażania procesów diagnostycznych w medycynie. Ponadto podczas warsztatów poruszono takie tematy jak rola i miejsce zaawansowanej diagnostyki genetycznej w onkologii, zmiany w programie B6 leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca czy zagadnienia programu pilotażowego w JGPato.

Warsztaty skierowane były do kadry medycznej podmiotów leczniczych, diagnostów, patologów oraz kadry zarządczej, pracowników działów rozliczeń.

Warsztaty poprowadzili eksperci praktycy:

dr hab. n. med. Beata Jagielska, Prezes Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej,

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant krajowy w onkologii klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy,

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,

prof. dr hab. n. med. Renata Langfort, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, Dyrektor Siedleckiego Centrum Onkologii

dr n. med. Andrzej Tysarowski, Kierownik Pracowni Genetycznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy.

mec. Adam Twarowski, Z-ca Przewodniczącego Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy,

mgr inż. Magdalena Sakowicz, Kierownik Działu ds. Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy,

inż. Rafał Bator, Kierownik Działu Dokumentacji i Rozliczeń z NFZ, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze

PROGRAM WARSZTATÓW

Miejsce diagnostyki genetycznej w praktyce klinicznej

Edycja II

Rola i miejsce zaawansowanej diagnostyki genetycznej w onkologii,

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant krajowy w onkologii klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii - PIB

Zmiany w programie B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca,

prof. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Program pilotażowy JGPato jako element wspierający proces poprawy jakości w patomorfologii,

prof. dr hab. n.med. Renata Langfort, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Strategia diagnostyki genetycznej w nowotworach narządu rodneego,

dr hab. n med. Beata Jagielska, Prezes Zarządu PKMP

Możliwości leczenia chorych na raka jajnika w świetle nowego programu lekowego B.50,

dr hab. n med. Lubomir Bodnar, Dyrektor Siedleckiego Centrum Onkologii

Strategia stosowania zaawansowanej diagnostyki genetycznej,

dr n. med. Andrzej Tysarowski, kierownik Pracowni Genetycznej, Narodowy Instytut Onkologii – PIB w Warszawie

Projekt ustawy o jakości w ochronie zdrowia,

mec. Adam Twarowski, Członek Komisji Bioetycznej w Narodowym Instytucie Onkologii – PIB w Warszawie

Finasowanie i organizacja udzielania świadczeń w Colorectal Cancer Unit (KON JG),

mec. Adam Twarowski, Magdalena Sakowicz, Narodowy Instytut Onkologii – PIB w Warszawie

Praktyczne aspekty rozliczeń diagnostyki,

inż. Rafał Bator, Kierownik Działu Dokumentacji i Rozliczeń z NFZ, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze



Strategia zaawansowanych badań genetycznych

Badania genetyczne w onkologii należy podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należą badania zmian germinalnych. Są to zmiany dziedziczone po rodzicach i mogą zostać przekazane potomstwu. Ten rodzaj diagnostyki ma przede wszystkim umożliwić weryfikację rozpoznania klinicznego, ocenę predyspozycji do zachorowania na dany typ nowotworu, identyfikację nosicieli mutacji i wdrożenie profilaktyki nowotworowej. Zmiany germinalne są również podstawą do wdrożenia niektórych terapii celowanych np. inhibitorów PARP. Materiałem do badania jest zwykle krew obwodowa, z której izoluje się materiał genetyczny z jądrastych komórek. Materiał jest łatwo dostępny w dużych ilościach. Cechuje się również bardzo dobrą jakością. Badania genetyczne mutacji germinalnych są zlecane najczęściej przez genetyków klinicznych z poradni genetycznych lub onkologów klinicznych. Strategia stosowania zaawansowanych badań genetycznych skupia się obecnie na konstruowaniu paneli genetycznych pod konkretne zespoły chorobowe lub dużych paneli genowych, które mogą dostarczyć w trakcie jednej analizy wielu informacji dotyczących różnych grup nowotworów. Przykładem mogą być tu panele oceniające sekwencje kodujące w genach *BRCA1/2*, a także panele genowe poszerzone o geny korelowane z zaburzeniami w wielu genach biorących udział w systemach naprawy DNA, genach supresorowych, onkogenach i innych genach istotnych w patogenezie nowotworów uwarunkowanych genetycznie (nowotwory piersi, jajnika, układu pokarmowego, tarczycy, czerniaka i innych).

Do drugiej grupy badań genetycznych należy ocena mutacji somatycznych, czyli zmian występujących tylko w komórkach nowotworowych. Takie zmiany nie są dziedziczone od rodziców, ani nie są przekazywane potomstwu. Pojawiają się w trakcie życia zwykle na skutek narażenia na różnego rodzaju czynniki zewnętrzne takie jak substancje toksyczne, promieniowanie UV, onkowirusy, zaburzenia układu odpornościowego. Podstawową rolą oceny mutacji somatycznych jest kwalifikacja pacjentów do terapii celowanych, różnicowanie nowotworów, klasyfikacja nowotworów oraz monitorowanie procesu leczenia. Badania genetyczne mutacji somatycznych to stosunkowo młoda dziedzina biologii molekularnej. Pierwsze powszechne badania tych zmian rozpoczęły się około dwudziestu lat temu i dotyczyły oceny amplifikacji genu *HER2* w raku piersi, co umożliwiała kwalifikację pacjentów do terapii celowanej z użyciem herceptyny. Gwałtowny rozwój tej dziedziny badań obserwujemy przez ostatnie dziesięć lat, na przestrzeni których pojawiły się terapie celowane wymagające poznania profilu genetycznego w takich nowotworach jak rak jelita grubego rak płuca, nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego, czerniaki, nowotwory jajnika i piersi. Natomiast ostatnio coraz więcej pojawia się terapii agnostycznych, czyli terapii ukierunkowanych na określone zmiany genetyczne niezależnie od typu nowotworu. Takim przykładem są badania fuzji genowych ukierunkowanych na rearanżacje m.in. genów *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *RET* czy *FGFR*.

W przypadku różnicowania nowotworów diagnostyka mutacji somatycznych odgrywa szczególną rolę w różnicowaniu mięsaków i nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Umożliwia również klasyfikację tych nowotworów według rekomendacji WHO. Kolejną ważną rolę badań genetycznych mutacji somatycznych jest monitorowania procesu leczenia. W tym przypadku badania umożliwiają monitorowanie konkretnych zmian genetycznych występujących w komórkach nowotworowych. Ich monitorowanie pozwala na odpowiednie dopasowanie terapii do pacjenta. Identyfikacja mutacji pojawiających się na skutek leczenia, często warunkujących pojawienie się braku wrażliwości na dotychczasowe

leczenie umożliwia zmianę leku i ponownie wdrożenie efektywnego leczenia. Przykładem może być tutaj monitorowanie obecności mutacji p.Thr790Met w genie *EGFR*, która pojawia się w trakcie leczenia inhibitorami I i II generacji. Identyfikacja tej mutacji umożliwia zastosowanie leczenia z wykorzystaniem inhibitora III generacji. Podobnych przykładów jest obecnie wiele.

Podstawowym materiałem do badań mutacji somatycznych jest materiał tkankowy utrwalony w postaci bloczka parafinowego. Jednym z głównych problemów związanych z oznaczaniem mutacji w tkance nowotworowej jest duża heterogenność guza. W przeważającej liczbie przypadków prepa-

Tabela nr 1. Badania fuzji genowych ukierunkowane na rearanżacje m.in. genów *ALK*, *ROS1*, *NTRK*

	NTRK1	NTRK2	NTRK3	ROS1	ALK
NSCLC (adeno, large cell NE)	<1% across NTRK1/2/3			1-2%	3-7%
CRC	<1% across NTRK1/2/3			1-2%	1-2%
Salivary gland – mammary analog secretory carcinoma (MASC)	–	–	90-100%	–	–
Salivary gland – NOS	–	–	2%	–	–
Sarcomas (including GIST)	1-9%	–	2-11%	2-3%	1-5%
Astrocytoma	–	3%	–	–	–
Glioblastoma	1-3%	–	–	1%	–
Melanoma (Spitz)	16%	–	–	17%	10%
Cholangiocarcinoma	4%	–	–	9%	2%
Papillary thyroid carcinoma	3% across NTRK1/2/3			–	7%
Breast – secretory carcinoma	–	–	92%	–	–
Breast – NOS	–	–	–	–	2%

Rito M. et al. *Pathobiology* 2017, *Cancer Genome Atlas Research Network* Cell. 2014, 159(3):676-90; Landi I. et al. *J Clin Invest.* 2016; 126(3):1052-66.

Seiwert TY. et al. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(3):632-41; *Cancer Genome Atlas Network. Nature.* 2015; 517(7536):576-82.

rat zatopiony w bloku parafinowym zawiera znaczny odsetek komórek prawidłowych. Nie stanowi to dużego problemu w aspekcie postawienia rozpoznania histopatologicznego, natomiast ze względu na znacznie ograniczoną możliwość wyodrębnienia jedynie komórek nowotworowych do badania molekularnego, może prowadzić do błędnego wyniku badania genetycznego. Materiał genetyczny izolowany jest bowiem z całego fragmentu tkanki, w którego skład wchodzi komórki guza, komórki mikrośrodowiska guza takie jak aktywowane fibroblasty, aktywowane makrofagi, limfocyty, komórki śródbłona naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz komórki prawidłowe. W przypadku, gdy w preparacie dominują komórki prawidłowe może dojść do sytuacji, w której frakcja zmutowanego DNA zostanie „wygłuszona” przez DNA z komórek prawidłowych prowadząc do wyniku fałszywie negatywnego. Dlatego kluczowym elementem przygotowania preparatu do analizy molekularnej jest weryfikacja materiału przez patologa. Zwykle materiałem do badań jest tkanka z guza pierwotnego. W przypadku, gdy taki materiał jest niedostępny można wykorzystać tkanki z przeznaczenia np. do wątroby, płuca lub z zajętych przez nowotwór węzłów chłonnych. Niezależnie, z którym z tych materiałów mamy do czynienia, patolog wybiera preparat zawierający odpowiednio wysoki odsetek komórek nowotworowych w stosunku do prawidłowych. Na tym etapie kluczowym elementem jest procentowa ocena utkania nowotworowego w preparacie. Dla

wiarygodności badań genetycznych istotne jest aby preparat zawierał odsetek komórek nowotworowych wyższy niż 50%. Dla większości metod molekularnych możliwa jest wiarygodna ocena jeśli preparat zawiera nie mniej niż 20% (sekwencjonowanie bezpośrednie techniką Sanger lub sekwencjonowanie następnej generacji, NGS). Dla wysokoczułych technik takich jak qPCR czy ddPCR odsetek komórek nowotworowych może być nawet niższy i sięgać 5%. Jednak zawsze należy starać się analizować preparaty z możliwie najwyższym odsetkiem komórek nowotworowych. Jeśli dany preparat nie spełniał powyższego kryterium powinien zostać poddany obróbce mającej na celu usunięcie jak największej ilości tkanki prawidłowej z preparatu. Do tego celu można użyć technikę mikrodysekcji laserowej lub makrodysekcję manualną. Najlepszym rozwiązaniem jest zastosowanie techniki mikrodysekcji laserowej, ponieważ umożliwia ona wyodrębnienie nawet pojedynczych komórek nowotworowych z preparatu. Jednak koszty związane z zakupem i funkcjonowaniem mikrodysektora są zbyt wysokie w stosunku do całkowitej ceny badania. Ponadto etap ten wydłuża analizę i obróbkę materiału, i angażuje więcej osób w proces diagnostyczny. Dlatego powszechnie stosuje się manualną makrodysekcję. Na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną (HE) patolog zaznacza na szkiełku obszar zajmowany przez nowotwór, a następnie do izolacji materiału genetycznego z niebarwionych preparatów wykorzystuje się jedynie wyznaczony region.

Innym powszechnym materiałem do badań mutacji somatycznych są preparaty cytologiczne. Może być to tzw. cytoblok, czyli zawieszona komórek utrwalona w postaci błočka parafinowego lub rozmaz komórek na szkiełku. Preparaty w postaci rozmazów komórek na szkiełku zawierają bardzo dobrej jakości materiał genetyczny ponieważ proces utrwalania ogranicza się jedynie do zastosowania alkoholu. Wyekstrahowany materiał genetyczny charakteryzuje się wysoką jakością i umożliwia zastosowanie wielu technik molekularnych. Wadą jest natomiast ograniczone zastosowanie metody FISH w takich przypadkach jak również fakt, że do analizy molekularnej używany jest cały materiał ze szkiełka.

Aspekt jakości materiału pochodzącego z preparatów histologicznych jest kluczowy dla wykonania analizy molekularnej i otrzymania wiarygodnego wyniku badania genetycznego. Na jakość materiału wpływa wiele czynników przedanalizacyjnych. Istotny jest czas po jakim wycięty przez chirurga fragment tkanki zostanie przekazany do procesu utrwalania, sam proces utrwalania musi zostać przeprowadzony w odpowiednim czasie zależnym od wielkości wycinka, przygotowany preparat w postaci błočka parafinowego musi zostać właściwie oceniony przez patomorfologa pod kątem zawartości utkania nowotworowego, diagnosta laboratoryjny musi właściwie dobrać technikę biologii molekularnej w zależności od rodzaju dostępnego materiału i zakresu analizy molekularnej. W przypad-

ku, gdy któryś z tych etapów zostanie zaniedbany przełoży się to bezpośrednio na jakość i wiarygodność końcowego wyniku. Tak więc na cały proces diagnostyczny ma wpływ ścisła współpraca wielu specjalności medycznych. W dosyć dużym odsetku przypadków wciąż odnotowuje się brak możliwości wykonania badania genetycznego, w szczególności badania mającego na celu ocenę dużej puli markerów genetycznych. Poza aspektem jakościowym, często mamy do czynienia z sytuacją, kiedy materiał dostępny jest w bardzo małej ilości. W takim przypadku szczególnie dużą rolę odgrywa zaawansowana diagnostyka genetyczna w oparciu o technologię NGS, która z jednej małej porcji materiału umożliwia wykonanie szerokiego profilu genetycznego w jednym badaniu. Klasyczne badania genetyczne, oceniające pojedyncze markery w każdym badaniu, wymagają kolejnego skrojenia materiału tkankowego. Może to doprowadzić do sytuacji zużycia całego materiału dostępnego od pacjenta przed ukończeniem wszystkich niezbędnych badań.

W sytuacji kiedy konieczne jest wykonanie badań genetycznych mutacji somatycznych, a dostępny materiał histologiczny jest niediagnostyczny lub niedostępny badanie można wykonać z użyciem tzw. płynnej biopsji, techniki, bazującej na ocenie mutacji na poziomie ctDNA/RNA. Analiza wolnokrążących kwasów nukleinowych wydzielanych przez komórki nowotworowe jest metodą diagnostyczną, wykorzystywa-

ną w onkologii molekularnej od niedawna, jednak już teraz można stwierdzić, iż wraz z postępem wiedzy i technologii, jej przydatność kliniczna będzie coraz większa. Analiza ctDNA ma zastosowanie m.in. w wykrywaniu nowotworu, profilowaniu mutacji nowotworu we krwi pacjentów, monitorowaniu leczenia i wczesnym wykrywaniu nawrotu nowotworu (progresja molekularna stwierdzana przed progresją obrazową). Może stanowić również uzupełnienie informacji uzyskanych z klasycznej biopsji guza. W przypadku tradycyjnych biopsji tkanek, tylko część potencjalnie złośliwego guza jest pobierana do celów diagnostycznych i charakterystyki molekularnej. Obserwowany profil mutacji odzwierciedla tylko ograniczony fragment dostarczony w zebranym materiale. Natomiast profilowanie genetyczne z wykorzystaniem wolnokrążących kwasów nukleinowych może odzwierciedlać całkowity profil mutacji całej masy guza, w tym nowych subklonów odpowiedzialnych za przerzuty. Stąd też, w płynnej biopsji możliwe jest wykrycie mutacji, która nie jest obecna w pierwotnej biopsji tkanki. Co więcej, płynne biopsje pozwalają na analizę profilu genomowego nowotworu, nawet jeśli guz znajduje się w niedostępnym dla tradycyjnej biopsji obszarze i są niezastąpione w przypadkach, gdy nie ma dostępnego materiału histologicznego od pacjenta (brak materiału, materiał niediagnostyczny, niewystraczająca ilość materiału histologicznego do przeprowadzenia badań genetycznych). Dodatkową zaletą płynnej biopsji jest fakt, iż pozyskanie ma-

teriału do badań odbywa się w sposób małoinwazyjny, mniej traumatyczny dla pacjentów w porównaniu do klasycznej biopsji. Materiałem pobieranym jest krew obwodowa pacjenta w ilości 8 do 10 ml. Krew musi być zebrana na specjalne próbówki dedykowane do izolacji ctDNA/RNA, które zawierają stabilizatory zapobiegające lizie komórek jądrzastych krwi i uwalniania z nich prawidłowego DNA. Zabezpiecza to frakcję ctDNA nowotworu przed „wygłuszeniem” przez prawidłowy DNA. Badanie wykonane na ctDNA może być przeprowadzone bezpośrednio po pobraniu, czas niezbędny na izolację i wykonanie testu to kilka godzin. Zaznaczyć należy, że materiał pobrany do dedykowanych próbek jest stabilny w temp. pokojowej przez około 5 dni, dzięki czemu możliwe jest jego transportowanie między ośrodkami bez obawy o utratę jakości, jednak z doświadczenia laboratoryjnego wiemy, że najbardziej efektywne jest wykonanie oznaczenia zaraz po pobraniu materiału od pacjenta. Analiza ctDNA wykonywana jest z wykorzystaniem najnowocześniejszych technologii genetyki molekularnej: wysokoczułych testów opartych na PCR emulsyjnym (*ang. droplet digital PCR, ddPCR*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Z tego powodu jej zastosowanie jest bardzo ograniczone do zaledwie pojedynczych ośrodków w naszym kraju.

2.1 Techniki biologii molekularnej

Dynamiczny rozwój biologii molekularnej umożliwił opracowanie wielu metod wykrywania zmian na poziomie DNA/ctDNA i RNA/ctRNA. Większość z nich wykorzystuje amplifikację metodą PCR wybranego fragmentu DNA/RNA. Dostępne metody, choć są powszechnie stosowane, różnią się zarówno pod względem podejścia technicznego, jak również poziomem czułości (zdefiniowanej jako minimalny odsetek zmutowanych komórek względem komórek bez mutacji jaki może zostać wykryty). Wybór metody diagnostycznej jest uzależniony od jakości i ilości dostępnego materiału genetycznego. Należy podkreślić, że laboratorium musi dysponować przynajmniej dwiema alternatywnymi metodami wykrywania zmian genetycznych, celem weryfikacji otrzymanych wyników w niezależnych procedurach badawczych. Niezależnie od technologii, niezbędna jest dokładna walidacja każdej stosowanej metody, która obejmuje: określenie minimalnej ilości materiału niezbędnego do izolacji DNA/RNA/ctDNA; określenie ilości, jakości i stężenia próbek DNA/RNA niezbędnych do celów analitycznych; określenie wartości progowej dla rozróżniania wariantów zmutowanych od prawidłowych; weryfikację czułości testu; zastosowanie metody referencyjnej w celu weryfikacji uzyskanych wyników; weryfikację powtarzalności metody.

Zastosowanie poszczególnych technik analizy molekularnej jak i jakości badań genetycznych, w dużej mierze, uzależnione jest od finansowania. Od 2017 roku istnieje w Polsce system umożliwiający wykonywanie badań genetycznych w szerokim zakresie rozpoznań jak i szerokim wachlarzu technik molekularnych. W tzw. leczeniu szpitalnym można rozliczać badania genetyczne ze świeżego materiału pobranego od pacjenta jak również z materiału archiwalnego w sytuacji kiedy badanie może mieć wpływ na decyzje terapeutyczne. System bazuje na załączniku nr 7. *Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych*¹, który wskazuje rozpoznanie w jakim można wykonać badanie genetyczne oraz technologię i zakres analizy genetycznej. Załącznik wskazuje na trzy kategorie badań genetycznych: proste – umożliwiające ocenę zwykle pojedynczego markera prostą techniką genetyczną taką jak FISH, qPCR czy sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger (wycenione na około 600 zł); złożone – umożliwiające ocenę kilku markerów genetycznych jedną bardziej złożoną technologią lub połączeniem różnych prostych technologii (wycenione na około 1 200 zł) oraz zaawansowane badanie genetyczne skierowane głównie na badania wielkoskalowe wykonywane w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS) (badanie wycenione na około 2 500 zł).

¹ ZARZĄDZENIE Nr 118/2021/DSOZ PREZESA NFZ z dnia 28.06.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspecjalistyczne

Pierwsza modyfikacja załącznika nr 7 nastąpiła w czerwcu 2021 roku i dotyczyła przede wszystkim dodania nowych rozpoznań ICD10 takich jak: C61 – nowotwór gruczołu krokowego, C67 – nowotwór złośliwy pęcherza moczowego; C25 – nowotwór trzustki; C54 – nowotwór trzonu macicy. Zmiana ta bardzo istotnie wpłynie na rozwój badań genetycznych we wskazanych rozpoznaniach chociażby ze względu na dostępność terapii celowanych wymagających badań genetycznych jak i samego procesu różnicowania nowotworów. W przypadku raka prostaty możliwe będzie wykonywanie badań *BRCA1* i *BRCA2* pod kątem terapii z zastosowaniem inhibitorów PARP. W nowotworze złośliwym pęcherza moczowego możliwe będzie wykorzystanie diagnostyki genetycznej do różnicowania nowotworu oraz kwalifikacji do terapii celowanych z wykorzystaniem inhibitorów ukierunkowanych na receptory FGFR. W raku trzustki możliwe będzie m.in. badanie genów *BRCA1/BRCA2* oraz fuzji *NTRK*. Natomiast w przypadku nowotworów trzonu macicy możliwe będzie zastosowanie klasyfikacji tego nowotworu według zleceń *ESGO/ESMO/ESP*. W badaniach powinny być uwzględnione zmiany genetyczne w genie *POLE*, zaburzenia w genach naprawy MMR i niestabilności mikrosatelitarne (MSI).

Pozostałe zmiany w załączniku dotyczyły głównie doprecyzowania aspektów zastosowania poszczególnych technologii biologii molekularnej w danej grupie badań prostych, złożonych i zaawansowanych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz w szczególności limitowaną ilość materiału do badań genetycznych mutacji somatycznych, a także stale powiększającą się liczbę markerów molekularnych, koniecznych do wykonania kompleksowej diagnostyki genetycznej m.in. w raku płuca, laboratorium wykonujące takie badania musi dysponować takimi metodami jak:

- qPCR (identyfikacje mutacji na materiale ze skąpym utkaniem nowotworowym i ctDNA, te testy charakteryzuje wysoka czułość od 1% do 0,2% oraz możliwość szybkiego wykonania analizy genetycznej np. ocena statusu genów *KRAS/NRAS/BRAF/EGFR*),
- FISH (rutynowa diagnostyka rearanżacji genowych np. *ALK, ROS1, HER2* oraz możliwość weryfikacji wyników uzyskanych inną metodą diagnostyczną),
- sekwencjonowanie bezpośrednie metodą Sanger (możliwość weryfikacji obecności wariantów patogennych wykrytych w technologii NGS, możliwość szybkiego i wiarygodnego testowania genetycznego testów nieprzekraczających kilku amplikonów),
- MLPA (metoda dedykowana do identyfikacji dużych rearanżacji genowych w postaci delecji lub duplikacji, stosowana samodzielnie lub służąca do weryfikacji badań wykonanych np. w technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS),
- sekwencjonowaniem następnej generacji – NGS (technologią dedykowaną do kompleksowej diagnostyki molekularnej m.in.

w raku płuca umożliwiającą jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, amplifikacja, fuzje genowe) w pojedynczym oznaczeniu, przy znacznym ograniczeniu zużycia materiału tkankowego.

Przykładem efektywności zastosowania zaawansowanej strategii diagnostycznej są obecnie badania wykonywane na potrzeby kwalifikacji pacjentów do terapii celowanych w niedrobnokomórkowym raku płuca. Preparaty z raka płuca, w dużym odsetku, charakteryzują się ograniczoną ilością materiału tkankowego, natomiast zakres analizy genetycznej koniecznej do wykonania jest bardzo szeroki. Obecnie minimalne jest ocenienie trzech markerów genetycznych tj. oceny statusu genu *EGFR*, *ALK* i *ROS1*. Jednak badania klinicznie wskazują na konieczność rozszerzenia analizy o kolejne markery takie jak *KRAS*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *RET*, *MET* i *FGFR*. W przypadku tak dużej liczby badań oraz w sytuacji ograniczonego dostępu do materiału jedyną metodą pozwalającą na takie badanie jest sekwencjonowanie następnej generacji. Finansowanie badań genetycznych w kategorii zaawansowane badanie genetyczne pozwala na zastosowanie panelu NGS obejmującego wszystkie te markery i oznaczenie ich w jednym badaniu. Kolejnym przykładem zastosowania zaawansowanej strategii genetycznej jest diagnostyka różnicowa mięsaków. Mięsaki to grupa nowotworów o bardzo heterogennym genotypie.

W wielu przypadkach stanowią duże wyzwanie diagnostyczne dla diagnozującego patomorfologa. Wykonywanie badań pojedynczych oznaczeń markerów powiązanych z określonymi jednostkami mięsaków często nie przynosi efektów. Dlatego możliwość zastosowania panelu NGS dysponującego możliwością oceny kilkudziesięciu rearanżacji genowych w jednym badaniu w tym przypadku ma kluczowe znaczenie. W kategorii zaawansowane badanie genetyczne możliwe jest sfinansowanie badania obejmującego kluczowe rearanżacje dla tej grupy nowotworów. Jednak nie we wszystkich przypadkach. Do pełnej charakterystyki tej grupy nowotworów, a także oznaczenie potencjalnych markerów odpowiadzi na współcześnie terapię celowaną konieczne jest zastosowanie dużego panelu genowego NGS, którego koszt znacznie przekracza budżet zaawansowanych badań genetycznych (2 500 zł). W takich trudnych przypadkach diagnostycznych wymagane jest zastosowanie paneli genowych obejmujących analizą kilkaset genów powiązanych z patogenezą nowotworów. Kosz takiego badania należy kalkulować na poziomie około 6 000 zł. Zbliżone koszty dotyczą sytuacji kiedy szerokie profilowanie generyczne należy wykonać na ctDNA/RNA ze względu na brak materiału tkankowego. Istnieje zatem konieczność rozszerzenia finansowania przez płatnika wskazanych badań w umowie lecznictwo szpitalne jako nowy produkt rozliczeniowy „kompleksowej diagnostyki genetycznej w chorobach nowotworowych” o wartości 6 000 zł.

Dobrym przykładem wykorzystania szerokiego profilu genetycznego jest diagnostyka nowotworów tkanek miękkich i kości. Mięśniaki tkanek miękkich i kości to grupa rzadkich, heterogennych nowotworów o wysokim stopniu śmiertelności, z których każdy ma inną biologię i przebieg kliniczny. Stanowią 20% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego i około 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Zaawansowana diagnostyka patologiczno-molekularna z zastosowaniem klasycznych metod często jest niewystarczająca w ustaleniu ostatecznego rozpoznania, co związane jest z wdrożeniem właściwej terapii. W takich przypadkach pomocna staje się technologia sekwencjonowania następnej generacji (NGS), która umożliwia przeanalizowanie wielu genów oraz klas mutacji w pojedynczym oznaczeniu, przy minimalnym zużyciu materiału tkankowego. Szerokie profilowanie genetyczne umożliwia, w wielu przypadkach, nie tylko postawienie prawidłowej diagnozy, ale również identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla nowoczesnych terapii celowanych w onkologii.

Zastosowanie NGS powinno dotyczyć tych rodzajów mięśniaków, w których takie postępowanie może być przydatne w doborze terapii (zmiana decyzji terapeutycznej, głównie przypadki nieresekcyjne lub przerzutowe) oraz pogłębieniu szczegółowej diagnostyki. Analiza techniką NGS powinna być wykonywana w trudnych przypadkach diagnostycznych w ocenie patologiczno-ra-

diologicznej bądź w wynikach wątpliwych otrzymanych inną metodą (np. FISH). Zastosowanie techniki NGS pozwoli na: analizę wielu genów jednocześnie, identyfikację znanych, jak również scharakteryzowanie nowych zmian genetycznych istotnych do różnicowania i weryfikacji rozpoznania oraz wykrycie potencjalnych celów terapeutycznych. Taka diagnostyka patomorfologiczno-genetyczna powinna być prowadzona całościowo w ośrodkach referencyjnych dla chorych na mięśniaki, które w swej strukturze posiadają laboratoria genetyczne. Co więcej, decyzje dotyczące kwalifikacji oraz znaczenia wykrywanych zaburzeń molekularnych powinny być omawiane w ramach utworzonego w ośrodku wielospecjalistycznego panelu eksperckiego Molecular Tumor Board (MTB, konsylium molekularne).

Dynamiczny rozwój wiedzy w zakresie biologii nowotworów wprowadza konieczność rozszerzenia diagnostyki genetycznej o nowe markery molekularne warunkujące skuteczność terapii celowanych, a także umożliwiające prawidłowe różnicowanie i postawienie właściwego rozpoznania klinicznego. Wprowadzone zmiany, w przypadku diagnostyki genetycznej mięśniaków, umożliwią zastosowanie nowoczesnych testów diagnostycznych opartych o technologię sekwencjonowania następnej generacji (NGS) w szerokim zakresie analizowanych zmian genetycznych na poziomie RNA i DNA. Jako zasadniczą wartość kliniczną, trzeba wskazać fakt, że duże panele

diagnostyczne tak jak np. panel TruSight Oncology 500 firmy Illumina czy panel Oncomine Comprehensive Assay Plus firmy ThermoFisher lub panel AVENIO Tumor Tissue CGP Kit firmy Roche zapewnią kompleksową ocenę zmian genetycznych i pozwala opisać profil mutacji w tkance nowotworowej pobranej od pacjenta, w sposób pozwalający na kwalifikację pacjenta do leczenia immuno-onkologicznego lub innych terapii celowanych, a także w niektórych przypadkach, umożliwią postawienie właściwego rozpoznania. Tak złożony opis genetyczny uwzględniający i pozwalający m.in. na wyznaczenie parametrów MSI (niestabilność mikrosatelitarna) i TMB (ładunek mutacyjny guza) zapewnia usprawnienie postępowania diagnostycznego, minimalizuje potrzebę powtórnej biopsji oraz zwiększa możliwość kwalifikacji pacjenta do terapii onkologicznych.

Dotychczasowe zapisy skonstruowano o klasyczne metody biologii molekularnej i małe panele genowe NGS. Nie uwzględniają one możliwości wykorzystania wyżej wymienionej technologii do zaawansowanych diagnostycznych badań genetycznych rozliczanych w umowie leczenia szpitalne kompleksowej diagnostyki genetycznej w chorobach nowotworowych.

Poniżej przedstawiona jest propozycja dodania kolejnego świadczenia do załącznika nr 7.

Mając na uwadze proponowaną wartość świadczenia proponujemy aby powyższe świadczenie dotyczyło wyłącznie technologii wykonywanej w oparciu o zastosowanie sekwencjonowania następnej generacji (NGS) oceniające różne klasy mutacji na poziomie DNA i RNA. Stosowane byłoby przede wszystkim w nowotworach o złoż-

PROPOZYCJA:

dodanie nowego produktu rozliczeniowego w celu możliwości wykonywania szerokiego profilu genetycznego z tkanki guza w nowotworach o bardzo złożonym genotypie lub w sytuacji trudności z dostępnością materiału tkankowego – profile genetyczne z płynnej biopsji – badanie: kompleksowe profilowanie genetyczne

4.	kompleksowe badanie genetyczne	4.1. sekwencjonowanie metodą NGS umożliwiające identyfikację: wariantów punktowych (SNV), amplifikacji, genów fuzyjnych w co najmniej 50 genach w materiale wyizolowanym z komórek nowotworowych 4.2.1. sekwencjonowanie metodą NGS umożliwiające identyfikację: wariantów punktowych (SNV), amplifikacji, genów fuzyjnych w co najmniej 10 genów z wykorzystaniem pozakomórkowych kwasów nukleinowych 4.2.2. sekwencjonowanie metodą NGS: panel obejmujący analizę pełnych sekwencji kodujących w co najmniej dwóch genach z wykorzystaniem pozakomórkowych kwasów nukleinowych
----	---------------------------------------	---

żonym podłożu genetycznym oraz w przypadku zastosowania leczenia w ramach RDTL lub leczenia w oparciu o listę leków innowacyjnych.

Na początku 2017 r. Amerykańskie Towarzystwo Patologii Klinicznej (*American Society for Clinical Pathology*), Kolegium Amerykańskich Patologów (*College of American Pathologists*), Stowarzyszenie Patologii Molekularnej (*Association for Molecular Pathology*) i Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*American Society of Clinical Oncology*) opracowały wytyczne dla laboratoriów wykonujących diagnostyczne testy genetyczne, mające na celu kwalifikację pacjentów do leczenia celowanego. Zgodnie z powyższymi zaleceniami, należy w pierwszej kolejności badać tkankę pobraną z guza przerzutowego lub nawrotowego, jednak w przypadku jej braku lub niedostatecznej ilości analizie można również poddać guz pierwotny. Materiałem referencyjnym w tym badaniu jest tkanka zatopiona w bloczku parafinowym, ale dopuszcza się także wykorzystywanie preparatów cytologicznych lub ctDNA/RNA. Kwalifikacji materiału do analizy molekularnej powinien zawsze dokonywać patomorfolog, uwzględniając jego jakość i ilość, a także zawartość tkanki nowotworowej.

Pracownie powinny dysponować metodami umożliwiającymi wykrywanie co najmniej 5% DNA z mutacją w stosunku do DNA typu dzikiego, uwzględniać czułość metody (LOD – granica wykrywalności)

oraz w razie potrzeby wykonywać mikro-/makrodysekcję w celu selekcji populacji komórek nowotworowych. Zawartość tkanki nowotworowej powinna być co najmniej dwukrotnie wyższa od czułości stosowanej metody. Zgodnie z zaleceniami czułość metody powinna mieścić się w przedziale ok. 1–5% komórek nowotworowych w metodach opartych na allelospecyficznym PCR i 10–20% w sekwencjonowaniu bezpośrednim. Wynik powinien być gotowy w jak najkrótszym możliwym czasie, który nie powinien przekraczać 10 dni roboczych (do 5 dni dla prostych testów genetycznych, 15–20 dla testów opartych o technologie sekwencjonowania następnej generacji – NGS). Aby uniknąć błędnej interpretacji uzyskanych wyników badań genetycznych, niezwykle istotne jest korzystanie z odpowiedniej sekwencji referencyjnej dla badanych genów (np. zgodnej z LRG: <https://www.lrg-sequence.org/>) i przestrzeganie obowiązujących zasad nazewnictwa mutacji określonych przez HGVS (<https://varnomen.hgvs.org/>). Jest to szczególnie istotne w badaniach genetycznych mutacji germinalnych np. w raku piersi czy jajnika, gdzie ocenie podlega status mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. Zidentyfikowane mutacje powinny być zaklasyfikowane do jednej z pięciu grup wariantów genetycznych: warianty patogenne, warianty prawdopodobnie patogenne, warianty o nieznanym statusie patogenności (VUS), warianty prawdopodobnie łagodne i warianty bez znaczenia klinicznego (łagodne).

Raport z przeprowadzonego diagnostycznego badania genetycznego powinien zawierać wynik, jego precyzyjną interpretację zrozumiałą dla onkologa klinicznego oraz patomorfologa, a także opis i zakres zastosowanej metodologii. Prawidłowe i precyzyjne raportowanie wyników badań genetycznych jest kluczową kwestią, a w przypadku diagnostyki somatycznych mutacji nowotworowych należy traktować je jako uzupełnienie badania histopatologicznego. W związku z tym podanie informacji pochodzących z weryfikacji patomorfologicznej, dotyczących rozpoznania i zawartości procentowej utrwalonego materiału nowotworowego w wycinku poddanym analizie molekularnej jest obowiązkowe. W przypadku identyfikacji mutacji germinalnych niezbędne jest umieszczenie na wyniku informacji o konieczności konsultacji w poradni genetycznej.



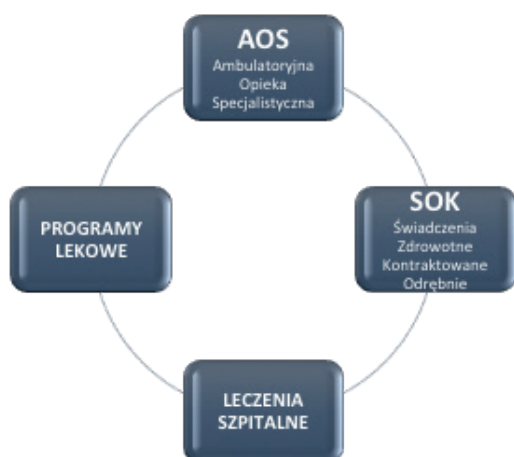
Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w 2021

3.1. Diagnostyczne badanie genetyczne w nowotworach – realne możliwości i potrzeby.

Prawidłowo przeprowadzona diagnostyka nowotworu z użyciem nowoczesnych metod badawczych pozytywnie przekłada się na osiągane efekty leczenia chorych, jednak wymaga dodatkowych nakładów finansowych. Koszty badań genetycznych u pacjentów onkologicznych są wysoce różnicowane, zależnie od użytej techniki badawczej i liczby/rodzaju wykonanych oznaczeń, niezbędnych dla uzyskania jednoznacznego, klinicznie użytecznego wyniku.

Obecne rozwiązania sposobu refundacji badań genetycznych w chorobach nowotworowych odbywa się w ramach czterech umów zawieranych przez świadczeniodawców z Narodowym Funduszem Zdrowia (rysunek nr 1):

Rysunek nr 1 Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w ramach umów zawieranych z NFZ przez świadczeniodawców



1. Umowy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, w której jest możliwość rozliczenia badań genetycznych za pomocą produktu rozliczeniowego (5.03.00.0000021) wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych PCR/PFGE), który znajduje się w katalogu specjalistycznych świadczeń odrębnych. Wartość świadczenia w AOS wynosi obecnie ok. 300 zł
2. Do roku 2017 badania genetyczne były głównie rozliczane i finansowane przez NFZ w ramach umowy świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie tzw. umowa SOK, za pomocą produktu rozliczeniowego (5.10.00.0000041) kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych o wartości 532 zł z katalogu zakresów. Od 10.2017 świadczenia finansowane w ramach ryczału szpitalnego.
3. Od początku 2017 roku umożliwiono finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych w umowie w rodzaju leczenie szpitalne oparte o zastosowane technologie diagnostyczne.
4. Ponadto dopuszczalne jest rozliczenia badań genetycznych w trakcie kwalifikacji do programów lekowych w ramach umowy programy lekowe, wyłącznie w przypadku programów hematoonkologicznych jako świadczenie tzw. ryczałt diagnostyczny.

W obecnej sytuacji, wybór ścieżki rozliczeniowej badań genetycznych wykonywanych w ramach diagnostyki chorób nowotworowych, zależy od kilku zasadniczych elementów, między innymi od rodzaju i momentu pobrania materiału wykorzystanego do badania, tj.:

1. materiału archiwalnego – dostarczonego z innego ośrodka lub pobranego w danym podmiocie leczniczym podczas procedury diagnostycznej w trakcie wcześniejszej hospitalizacji (tzw. materiał archiwalny: bloczki i szkiełka),
2. materiału aktualnie pobranego w ramach procedury diagnostycznej w trakcie hospitalizacji lub porady ambulatoryjnej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i moment pobrania materiału istnieją następujące możliwości finansowania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umów zawartych z publicznym płatnikiem:

Lecznictwo Szpitalne:

- A. materiał pobrany podczas hospitalizacji – rozliczenie badań genetycznych w ramach dedykowanych produktów rozliczeniowych z katalogu do sumowania (zał. 1c²),
- B. materiał archiwalny dostarczony z innego ośrodka lub pobrany w ośrodku podczas innej hospitalizacji (tzw. materiał archiwalny: bloczki i szkiełka) – rozliczenie w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne, w ramach produktów rozliczeniowych z katalogu do sumowania oraz z katalogu 1b³ (zał. 1 c+ zał. b).

Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna:

- A. materiał pobrany w trakcie procedury diagnostycznej ambulatoryjnej – rozliczenie w ramach umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (5.10.00.0000041) *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*,
- B. materiał pobrany podczas porady (5.03.00.0000021) – *Wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE)*.
- C. materiał archiwalny – rozliczany w ramach umowy w rodzaju świadczenia odrębnie kontraktowane (5.10.00.0000041) *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*,

Programy lekowe:

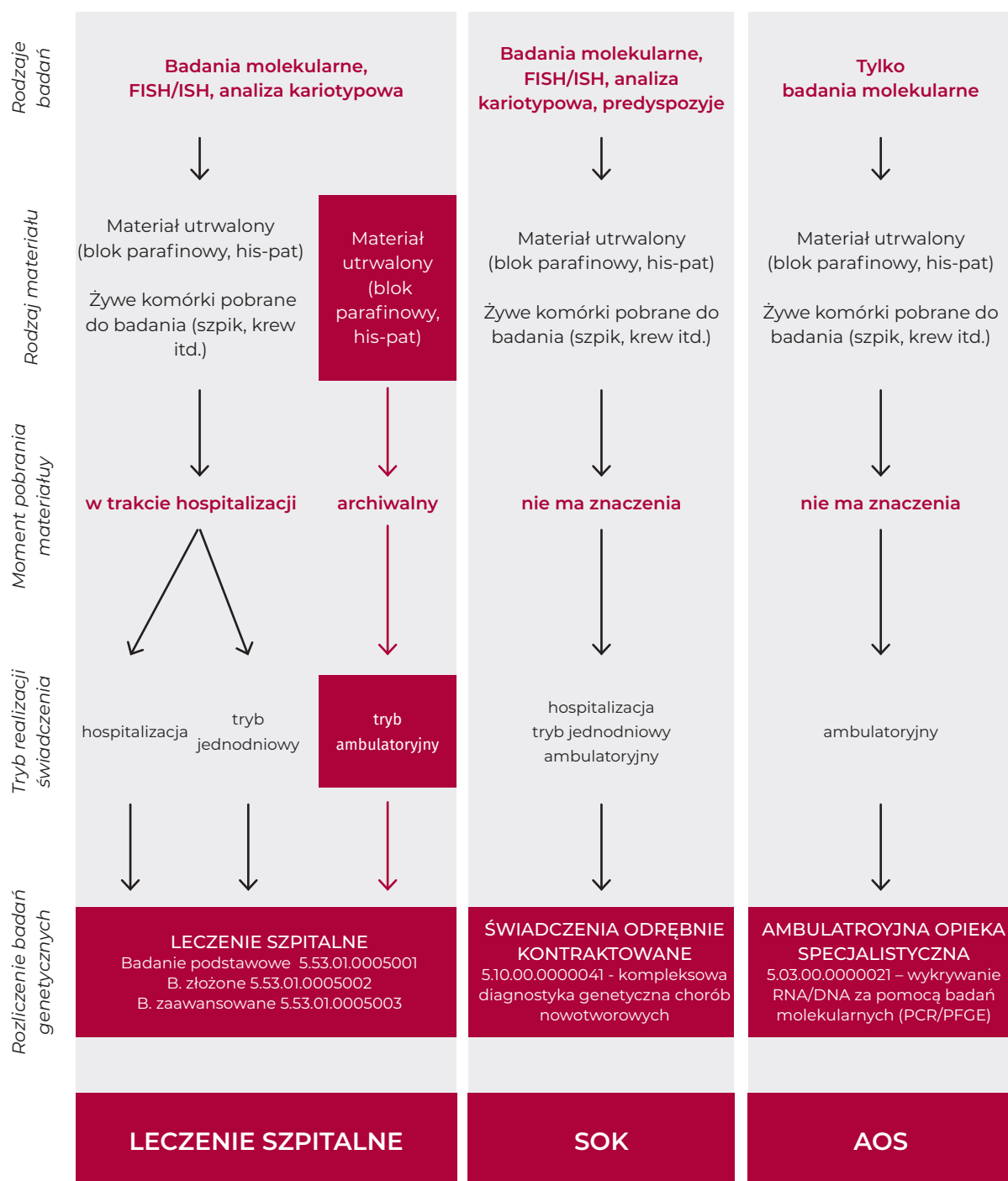
- A. materiał aktualnie pobrany – badania genetyczne wykonywane w trakcie kwalifikacji do programu lekowego dotyczących chorób hematologicznych finansowane w ramach odpowiedniego ryczałtu diagnostycznego

Istotna jest zatem umiejętność prawidłowego rozróżniania rodzajów świadczeń i okoliczności, w których możemy przedstawić do rozliczenia procedury czy produkty rozliczeniowe. Poniżej schemat rozliczenia diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z zależności rodzaju i momentu pobrania materiału do badań.

2 *Załącznik 1c, katalog produktów do sumowania zarządzenia Prezesa NFZ*
 3 *Załącznik 1b, katalog produktów odrębnych zarządzenia Prezesa NFZ*

Rysunek. nr 2 Schemat rozliczenia diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych z zależności rodzaju i momentu pobrania materiału do badań

ROZLICZENIE BADAŃ GENETYCZNYCH W UMOWACH



3.2. Zasady rozliczania badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenie szpitalne

Badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji

Finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w chorobach nowotworowych oparte o rozliczenie świadczeń w zależności od zastosowanej technologii diagnostycznej wprowadzono od stycznia 2017 roku. Pierwotnie sprawozdanie badań genetycznych wiązało się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, w trakcie której pobrany został materiał do wykonania badania diagnostycznego. Kolejna zmiana pojawiła się z początkiem 2018 roku. Wówczas wprowadzono możliwość rozliczania diagnostycznych badań genetycznych w trybie ambulatoryjnym wykonanych z materiału archiwalnego pobranego również u innych świadczeniodawców.

Zgodnie z zapisami Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (z późn. zm.) możliwość rozliczania badań diagnostycznych genetycznych została przypisana 15 zakresom zarówno zachowawczym jak i zabiegowym:

1. chirurgii dziecięcej: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
2. chirurgii klatki piersiowej: hospitali-
zacja/
*hospitalizacja – pakiet onkolo-
giczny*
3. chirurgii onkologicznej: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
4. chorobach płuc/chorobach płuc dla
dzieci – *hospitalizacja pakiet onkolo-
giczny*
5. endokrynologii: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
6. gastroenterologii: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
7. ginekologii onkologicznej: hospitali-
zacja/
*hospitalizacja – pakiet onkolo-
giczny*
8. hematologii: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
9. neonatologii/neonatologii – drugi p.ref.
/
neonatologii – trzeci p. ref.
10. neurochirurgii: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
11. onkologii i hematologii dziecięcej:
*hospitalizacja/hospitalizacja – pakiet
onkologiczny*
12. onkologii klinicznej: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
13. otorynolaryngologii: hospitalizacja/
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
14. położnictwa i ginekologii/położ. i gin. –
drugi p. ref./położ. i gin. – trzeci p. ref./
hospitalizacja – pakiet onkologiczny
15. urologii: *hospitalizacja/hospitalizacja
– pakiet onkologiczny*

Nie ma możliwości rozliczenia badań genetycznych w zakresie chirurgii ogólnej.

Rozliczeniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych w ramach umowy leczenie szpitalne dedykowane są produkty rozliczeniowe z katalogu 1c (do sumowania), które pozwalają sfinansować wykonane diagnostyczne badania genetyczne z materiału pobranego w trakcie hospitalizacji oraz z materiału archiwalnego:

- *Podstawowe badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001)*
– refundacja 649 zł

- *Złożone badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002)*
– refundacja 1 298 zł
- *Zaawansowane badania genetyczne w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003)*
– refundacja 2 434 zł

Podstawowym warunkiem rozliczenia badań genetycznych w zakresie umowy w rodzaju leczenie szpitalne w chorobach nowotworowych jest posiadanie kontraktu z NFZ na udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne, w co najmniej jednym z wymienionych zakresów z katalogu 1 c zarządzenia. Hospitalizacja,

Rysunek nr 3 Produkty rozliczeniowe dedykowane sprawozdaniu i sfinansowaniu badań genetycznych w chorobach nowotworowych zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ w rodzaju leczenie szpitalne, załącznik 1 c

**Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
z dnia 28.06.2021 r.**

zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

- **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) **649 zł**
- **Złożone badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) **1 298 zł**
- **Zaawansowane badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) **2 434 zł**

**MOŻLIWOŚĆ SUMOWANIA TYLKO Z KATALOGIEM 1a
MOŻLIWOŚĆ ROZLICZENIA W PAKIECIE ONKOLOGICZNYM**



w ramach której pobieramy materiał do badania genetycznego powinna być uzasadniona względami medycznymi i właściwie udokumentowana. Po otrzymaniu wyniku badania genetycznego należy dosumować do grupy JGP z katalogu 1a odpowiedni, wskazany przez pracownię genetyczną produkt rozliczeniowy: proste lub złożone lub zaawansowane badanie genetyczne.

Zgodnie z zapisami zarządzenia nie można sprawozdawać do NFZ łącznie wskazanych produktów, jak również wykazywać je razem z produktem ***"kompleksowa diagnostyka genetyczna w chorobach nowotworowych"***. Należy pamiętać, że badania genetyczne w chorobach nowotworowych można również rozliczyć w pakiecie onkologicznym jako świadczenia nielimitowane. Po wykonaniu badania genetycznego i przekazaniu wyniku niezbędne jest rozliczenie usługi. Ze względu na fakt, że są to świadczenia do sumowania z grupą JGP (katalog 1a) powyższe rozliczenie powinno nastąpić w miejscu, gdzie nastąpiło pobranie materiału tj. w oddziale szpitalnym i może być dokonane po zakończeniu hospitalizacji. Nie ma uzasadnienia dla przedłużania pobytu chorego w szpitalu do momentu otrzymania wyniku.

Warunki rozliczenia badań genetycznych w chorobach nowotworowych w zakresie umowy leczenia szpitalnego w ramach hospitalizacji to:

- pobranie materiału do badania genetycznego w datach hospitalizacji,

- uzasadnienie hospitalizacji oraz rozliczenie hospitalizacji zgodnie z grupami JGP
- wskazanie rozpoznania ICD 10 z zakresu listy rozpoznań: C15 – C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, 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)
- wystawienie skierowania na badanie genetyczne w ramach dat hospitalizacji oraz pozyskanie świadomej zgody pacjenta na badanie genetyczne
- po otrzymaniu wyniku badania genetycznego – dosumowanie (prostego lub złożonego lub zaawansowanego badania genetycznego) do grupy JGP, należy dokonać korekty sprawozdania i rozliczenia kosztów badań genetycznych.
- możliwość rozliczenia w pakiecie onkologicznym jako świadczenia nielimitowane.

Badania genetyczne w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego

Od 2018 roku umożliwiono finansowanie diagnostycznych badań genetycznych w umowie szpitalnej w trybie ambulatoryjnym z materiału archiwalnego. W takim przypadku wykorzystujemy produkt rozliczeniowy: *kod 5.52.01.0001511 badanie genetyczne z materiału archiwalnego* – o wartości 0, który umożliwia sprawozdanie i rozliczenie badań genetycznych: prostych, złożonych i zaawansowanych w sytuacji konieczności modyfikacji planu leczenia.

Tabela nr 2 Produkt rozliczeniowy umożliwiający rozliczenie badań genetycznych w chorobach nowotworowych z materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Zakresy																				Tryb realizacji świadczeń	Uwagi	
			chirurgia dziecięca	chirurgia klatki piersiowej / chirurgia klatki piersiowej dla dzieci	chirurgia klatki piersiowej specjalistyczna	chirurgia onkologiczna / chirurgia onkologiczna dla dzieci	chirurgia onkologiczna specjalistyczna	choroby płuc / choroby płuc dla dzieci	choroby plus specjalistyczna	endokrynologia / endokrynologia dla dzieci	endokrynologia dla dzieci specjalistyczna	gastroenterologia / gastroenterologia dla dzieci	gastroenterologia specjalistyczna	ginekologia onkologiczna	hematologia	neurochirurgia/ neurochirurgia dla dzieci	onkologia i hematologia dziecięca	onkologia kliniczna	onkologia kliniczna specjalistyczna	otorynolaryngologia/ otorynolaryngologia dla dzieci	położnictwo i ginekologia / pol. i gin. - drugi p. ref. i gin. - trzeci p. ref.	urologia/ urologia dla dzieci	urologia specjalistyczna		
5.52.01.0001511	Badanie genetyczne materiału archiwalnego	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
							</																		

§ 26 pkt 21 dopuszcza się rozliczanie produktu: 5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego z katalogu produktów odrębnych określonego w załączniku nr 1b do zarządzenia – w sytuacji wykonania badania materiału archiwalnego, pobranego również u innego świadczeniodawcy, w sytuacji konieczności modyfikacji przez świadczeniodawcę ustalonego planu leczenia;

Świadczenie badanie genetyczne z materiału archiwalnego (kod 5.52.01.0001511) jest dedykowane procedurze ambulatoryjnej, ale rozliczane w umowie szpitalnej. Obowiązkiem jest sprawozdanie pierwotnej daty pobrania materiału do badań.

Podstawowym warunkiem realizacji omawianego świadczenia jest wskazanie do rozliczenia produktu rozliczeniowego: 5.52.01.0001511 Badanie genetyczne materiału archiwalnego o wartości punktowej „0” i dosumowanie odpowiedniej procedury diagnostycznej z katalogu 1c.

Należy mieć na uwadze, że **materiał archi-**

walny może być pobrany również u innego świadczeniodawcy w trakcie świadczeń w trybie szpitalnym czy ambulatoryjnym, który będzie poddany ponownej ocenie molekularnej. Nie obowiązuje warunek czasowy tj. procedura pobrania materiału mogła zaistnieć wiele miesięcy lub lat przed obecnym wykonaniem badania diagnostycznego genetycznego.

Obecny stan prawny uniemożliwia rozliczenie w trybie ambulatoryjnym badań genetycznych pobranych z materiału świeżego, np. krwi.

Załącznik nr 7. Wykaz badań genetycz-

Rysunek nr 4 Warunki finansowania badań genetycznych z materiału archiwalnego w trybie ambulatoryjnym

**Zarządzenie Nr 118/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
z dnia 28.06.2021 r.**

zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

- **Podstawowe badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005001) **649 zł**
- **Złożone badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005002) **1 298 zł**
- **Zaawansowane badania genetyczne** w chorobach nowotworowych (kod 5.53.01.0005003) **2 434 zł**

**MOŻLIWOŚĆ SUMOWANIA TYLKO Z KATALOGIEM 1a
MOŻLIWOŚĆ ROZLICZENIA W PAKIECIE ONKOLOGICZNYM**



- » w sytuacji wykonania badania materiału archiwalnego, pobranego również u innego świadczeniodawcy,
- » w sytuacji konieczności modyfikacji przez świadczeniodawcę ustalonego planu leczenia;
- » możliwość rozliczenia w pakiecie onkologicznym
- » tryb ambulatoryjny

nych w chorobach nowotworowych

Finansowanie diagnostyki molekularnej w umowie w rodzaju leczenie szpitalne uzależnione jest od zastosowanych technik, ich złożoności i poniesionych kosztów. W załączniku nr 7⁴ tj. Wykazie badań genetycznych w chorobach nowotworowych umieszczono zalecenia postępowania diagnostycznego w nowotworach złośliwych rekomendowane przez polskie towarzystwa naukowe oraz wytyczne ekspertów w dzie-

dzinie genetyki onkologicznej. Przedstawione zakresy metodyczne wykonywanych badań genetycznych podzielono na trzy kategorie w zależności od złożoności użytych technik biologii molekularnej. Zakresy badań genetycznych podzielono na badania proste, złożone i zaawansowane.

Nieustanny rozwój wiedzy dotyczącej podłoża molekularnego nowotworów oraz stale rosnąca liczba dostępnych nowoczesnych terapii celowanych powoduje, że techniki

biologii molekularnej nie tylko umożliwia precyzyjne różnicowanie nowotworów i postawienie właściwego rozpoznania klinicznego, ale są doskonałym narzędziem pozwalającym na skuteczną kwalifikację pacjentów do odpowiednich terapii. Dlatego też, wskazane jest uwzględnienie kolejnych rozpoznań do załącznika nr 7 co umożliwi wykonanie badań genetycznych u chorych z kolejnymi nowotworami. W 2021 zmodyfikowano załącznik nr 7 do zarządzenia⁵, stanowiący wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych. Dlatego też, w załączniku m. in. dodano kolejne rozpoznania, które umożliwią wykonanie badań genetycznych u chorych z następującymi rozpoznaniami:

- A. nowotwór gruczołu krokowego – C61,
- B. nowotwór trzonu macicy – C54,
- C. nowotwór złośliwy pęcherza moczowego – C67,
- D. nowotwór złośliwy trzustki – C25;

oraz zaktualizowano zapisy w załączniku nr 7 dotyczące rozliczania badań genetycznych w poszczególnych kategoriach, tj. badanie proste, złożone i zaawansowane, co pozwoli na ich dostosowanie do obecnie wykorzystywanych technik biologii molekularnej oraz umożliwi prawidłowe rozliczanie wykonywanych badań.

Prawidłowe opisanie technologii wykonania procedury badania genetycznego pozostaje w gestii pracowni genetycznej,

wykonującej badanie (lub następujące po sobie badania) u danego pacjenta. Określenie rodzaju badania (badanie proste, złożone czy zaawansowane) jest faktycznie możliwe dopiero po całkowitym zakończeniu procedury diagnostycznej i uzyskaniu ostatecznego wyniku w pracowni genetycznej. Dopiero w tym momencie będzie możliwa również pełna ocena poniesionych nakładów i wskazanie procedury do rozliczenia.

Dodatkowo w zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju *świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*, w katalogu zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie umieszczono produkt „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (*tabela nr 3*). Świadczenie umożliwia rozliczanie badań genetycznych wykonanych na materiale tkankowym i cytologicznym pobranym w trakcie bieżącej hospitalizacji, badania wykonane na materiale archiwalnym, wcześniej pobranym, pochodzącym z uprzedniej hospitalizacji lub dostarczonym przez chorego/rodzinę. Świadczenie rozliczone może być w trybie ambulatoryjnym, wartość punktowa produktu wynosi obecnie 532,51 pkt.

Warunki wymagane dla świadczenia *kompleksowa diagnostyka genetyczna* okre-

5 ZARZĄDZENIE Nr 118/2021/DSOZ PREZESA NFZ z dnia 28.06.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Tabela nr 3 Załącznik 7. Wykaz badań genetycznych w chorobach nowotworowych

(ICD-10: C15-C20, C25, C34, C38, C40, C41, C43, C47, C48, C49, C50, C54, C56, C57, C61, C64, C67, C69, C70, C71, C72, C73, C74, C78.6, C82, C83, C85, C88, C90.0, C90.1, C90.2, C91.0, C91.1, C92.0, C92.1, C93.1, D33, D45, D46, D47, D76 – z rozszerzeniami do pięciu znaków)

Lp.	Zakres badań genetycznych	Kategoria szczegółowa
1.	Proste badanie genetyczne	1.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej 1.2. FISH²⁾/ISH³⁾ (fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>) do komórek nowotworowych z zastosowaniem jednej sondy DNA lub sondy z zestawem kontrolnym 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 lub analiza ekspresji / obecności genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody real-time PCR (RQ-PCR).
		2.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu dwu lub kilku metod prążkowych 2.2. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległą analizą FISH²⁾ z użyciem 1-2 sond lub z prostym badaniem molekularnym 2.3 FISH²⁾/ISH³⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 2 do 3 sond) 2.4. FISH²⁾ do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu sond (od 1 do 2 sond) z równoległą analizą kariotypu lub z prostym badaniem molekularnym 2.5. C-Ig-FISH²⁾ (Cytoplasmic Immunoglobulin FISH) ocena statusu kilku genów w wyodrębnionej populacji plazmocytów (zestaw sond zgodnie z zaleceniami klinicznymi) 2.6. Złożony test – badanie molekularne Analiza 6-40 amplikonów metodą sekwencjonowania Sangera lub NGS lub analiza przy użyciu prostej reakcji PCR ¹⁾ z dodatkowym zastosowaniem Southern Blot lub badanie mutacji dynamicznych lub analiza duplikacji/delecji lub analiza metylacji
3.	Zaawansowane badanie genetyczne	3.1. Analiza kariotypu w komórkach nowotworowych przy użyciu jednej metody prążkowej z równoległymi badaniami analizą FISH z użyciem >2 sond lub z badaniem molekularnym (2 proste lub 1 złożone badanie molekularne) 3.2. FISH/ISH^{2),3)} do komórek nowotworowych z zastosowaniem zestawu co najmniej 4 sond lub z zastosowaniem co najmniej 3 ⁴⁾ sond z równoległym badaniem molekularnym 3.3. Test zaawansowany – badanie molekularne Profil ekspresji genów GEP (Gene Expression Profiling) – różne zestawy diagnostyczne dedykowane poszczególnym nowotworom lub sekwencjonowanie NGS (powyżej 40 amplikonów)

1) - badanie metodą PCR lub modyfikacjami tej metody (RT-PCR, RQ-PCR, nested-PCR, real time PCR i inne)

2) - oznaczenie FISH użyte w tabeli oznacza fluorescencyjną hybrydyzację *in situ*

3) - oznaczenie ISH użyte w tabeli oznacza niefluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (np. CISH, SISH i metody pokrewne)

4) trzech zestawów diagnostycznych identyfikujących niezależne molekularne markery predykcyjne, o ile w równoległym badaniu nie stwierdzono klinicznie istotnych wariantów genetycznych.

Lp.	kod zakresu	nazwa zakresu	kod produktu	nazwa produktu	jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego	warunki wykonania		
							świadczenie wykonywane w warunkach domowych	świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	świadczenie wykonywane w trybie hospitalizacji
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13	11.1210.053.02	badania genetyczne	5.10.00.0000041	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych	punkt	532,51		x	
14			5.10.00.0000043	kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	punkt	1 065,02		x	

ślono w załączniku nr 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej cz. I lit. M lp. 913-916 przedstawiono poniżej w tabeli nr 4.

W niektórych sytuacjach klinicznych w przypadku konieczności wykonania analizy RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE), do rozliczenia wykorzystywane jest świadczenie w ramach Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji

umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju *ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Produkt rozliczeniowy (5.03.00.0000021) wykrywanie RNA/DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/PFGE) o wartość punktowej 301 pkt. znajduje się w katalogu produktów odrębnych (tabela nr 4), a warunki realizacji świadczenia określa zał. Nr 2 I do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Tabele nr 4 Katalog produktów odrębnych.

lp.	kod	nazwa świadczenia rozliczanego	wartość punktowa	warunki realizacji zgodne z Rozporządzeniem AOS określone w:
13.	5.03.00.0000021	wykrywanie RNA/ DNA za pomocą badań molekularnych (PCR/ PFGE)	301	zał. Nr 2 I

PKMP dostrzega konieczność implementacji rozwiązań finansowania diagnostycznych badań genetycznych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej. W wielu sytuacjach klinicznych istnieje konieczność wykonania oznaczeń genetycznych już na poziomie ambulatoryjnym.

Przebieg całego procesu związanego z wdrożeniem schematów postępowania w przypadku rozliczenia diagnostycznych badań genetycznych z materiału archiwalnego stwarza świadczeniodawcom wiele problemów. Brak zrozumienia i współpracy kierowników poszczególnych komórek organizacyjnych: działu rozliczeń, działu informatyki, kierowników i personelu (sekretarki medyczne, lekarze) oddziałów oraz podstawowej wiedzy na temat rozliczania w ramach możliwości wynikających z zarządzeń Prezesa NFZ, przyczynia się do konieczności finansowania badań molekularnych ze środków własnych ośrodka. Prawidłowy przebieg całego procesu związanego z diagnostyką molekularną, którego efektem powinno być rozliczone świadczenie uzależnione jest od współdziałania, zaangażowania pracowników odpowiednich komórek organizacyjnych w podmiocie leczniczym.



**Program pilotażowy
dotyczący
kompleksowych
badań
patomorfologicznych
JGPato**

W ostatnich latach stan diagnostyki patomorfologicznej, jej sposób organizacji i finansowanie badań patomorfologicznych nie gwarantował odpowiedniej jakości ich wykonania ani nie pozwalał na pełną ich dostępność. Należy podkreślić, że rola diagnostyki patomorfologicznej jest kluczowa i stanowi niezbędny element w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych. Wynik badania, jego jakość oraz czas do jego otrzymania decyduje o czynnikach prognostycznych i wyborze dalszego sposobu leczenia pacjenta, zwłaszcza onkologicznego.

W 2017 po wielu latach działań Polskiego Towarzystwa Patologów oraz krajowego konsultanta w dziedzinie patomorfologii ukazało się *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn.27 grudnia 2017 r. w sprawie standardów organizacyjnych opieki zdrowotnej w dziedzinie patomorfologii* [DZ.U.2017, poz. 2435]. Był to początek, który doprowadził do tego, że w tej chwili jesteśmy na etapie zmierzającym do wyceny badań patomorfologicznych.

We wrześniu 2020 roku ukazał się Raport z kontroli NIK-u *Organizacja, dostępność i jakość diagnostyki patomorfologicznej*, który wywołał ogromne poruszenie. W raporcie przedstawiono główne problemy patomorfologii:

- brak finansowania procedur, brak odrębnych wycen oraz nie uwzględnianie kosztów w usługach medycznych
- z powodu ograniczonych środków finansowych podmioty lecznicze nie są zainte-

resowane inwestowaniem w zakłady, czy pracowni diagnostyki patomorfologicznej

- powszechni outsourcing zakładów wykonujących badania patomorfologiczne
- brak lekarzy patomorfologów oraz utrudniony dostęp do zakładów lub pracowni diagnostyki patomorfologicznej



Jednocześnie w lutym 2020 dzięki olbrzymim staraniom środowiska patomorfologicznego oraz konsultanta krajowego w dziedzinie patomorfologii Minister Zdrowia zainaugurował projekt poprawy jakości w diagnostyce patomorfologicznej „Wsparcie procesu poprawy jakości w patomorfologii poprzez wdrożenie standardów akredytacyjnych oraz wzmocnienie kompetencji kadry zarządzającej podmiotami leczniczymi”.

Projekt ruszył trzyetapowo. W pierwszej kolejności rozpoczęto wspólną pracę na wypracowaniu standardów organizacyjnych oraz standardów postępowania w patomorfologii – wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologicznych. Powstał dokument, który jest efektem pracy bar-

dzo liczne grono patomorfologów i osób współpracujących oraz przedstawicieli Ministerstwa Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia. W opracowaniu uwzględniono również komentarze oraz spostrzeżenia przekazane przez podmioty lecznicze biorące udział w pilotażu, a także uwagi zgłoszone w trakcie publicznych konsultacji. Po szerokiej dyskusji w gronie eksperckim oraz wnikliwej analizie 3uwaag zaakceptowano standardy oraz przyjęto zasady postępowania w zakładach/pracowniach patomorfologicznych.

W ramach projektu oprócz opracowania standardów akredytacyjnych w zakresie patomorfologii w kolejnym etapie zaplanowano pilotaż (jakościowy) standardów akredytacyjnych realizowany przez Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, polegający na:

- przeprowadzenie wizyt pilotażowych w zakładach/pracowniach patomorfologii,
- opracowaniu podręcznika wdrożeniowego tj. procedury akredytacyjnej oraz wskázówek i zaleceń do wdrożenia standardów i przygotowania zakładów patomorfologii do poddania się ocenie akredytacyjnej, IV kwartał 2020-II kwartał 2021
- realizacji szkoleń dla kadry zarządzającej podmiotów leczniczych udzielających świadczeń z zakresu patomorfologii, IV kwartał 2021-I kwartał 2022
- opracowaniu programu wizyt akredytacyjnych w zakresie patomorfologii i przeszkolenie wizytatorów do oceny spełniania standardów akredytacyjnych
- realizacji przeglądów akredytacyjnych w wybranych zakładach patomorfologii, II-III kwartale 2022

Opracowane przez Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia standardy akredytacyjne w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych oraz funkcjonowania jednostek diagnostyki patomorfologicznej, zwanych dalej „JDP”

Aktualna wersja dokumentów:

Standardy i wytyczne dla zakładów/pracowni patomorfologicznych



Źródło:

<http://pol-pat.pl/index.php/standardy-i-wytyczne-w-patomorfologii/>

Źródło:

<https://www.cmj.org.pl/patomorfologia/04-zestaw-standardow-akredytacyjnych-dla-jdp.pdf>

Kolejnym, ostatnim etapem, który miał doprowadzić do wyceny i finansowania badań patomorfologicznych było opublikowanie *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 16 grudnia 2020 w sprawie programu pilotażowego dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato* (Dz. U. poz. 2360). Głównym celem pilotażu (finansowego) jest wypracowanie efektywnych kosztowo mechanizmów finansowania nowego modelu diagnostyki patomorfologicznej, weryfikacja modelu sprawozdawania badań patomorfologicznych oraz ocena wpływu elementów jakościowych na skuteczność diagnostyki patomorfologicznej, podniesienie jakości procesu diagnostyczno-leczniczego, optymalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, w tym skrócenie czasu od postawienia rozpoznania do podjęcia optymalnego leczenia.

Ostatni etap, który ma doprowadzić do finansowania badań patomorfologicznych jest niezwykle trudny. W rozporządzeniu wytypowano 39 podmiotów leczniczych, jednak do udziału w projekcie zakwalifikowała się mniejsza ilość jednostek. Podmioty, które zadeklarowały udział mogły realizować kompleksową diagnostykę patomorfologiczną na zasadach określonych w programie pilotażowym do końca 2021. Pozyskane i zgromadzone informacje przez program pilotażowy posłużą poza tym przy wdrażaniu standardów akredytacyjnych w zakresie patomorfologii w podmiotach leczniczych.

W ramach pilotażu finansowego stworzono dziewięć grup finansowych (tabela nr 5), w których mieszczą się badania patomorfologiczne: zwykłe standardowe, podstawowe, ale są też umieszczone badania nieonkologiczne duże, onkologiczne małe, onkologiczne duże, tzw. specjalne badania cytologiczne obejmujące rozmaite cytologiczne badania, śródoperacyjne, badania kompleksowe konsultacyjne, które kwalifikują się do leczenia specjalistycznego i badania sekcyjne. W wyniku pilotażu publiczny płatnik masz szansę zweryfikować czy zaproponowane grupy finansowania są wystarczające, czy nie jest konieczne wprowadzenie pewnych modyfikacji czy zmian.

Pilotaż dotyczący finansowania był bardzo trudnym etapem dlatego, że wymagał od podmiotów leczniczych skomplikowanej, szczegółowej sprawozdawczości do Oddziałów Wojewódzkich NFZ oraz Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Sprawozdania uwzględniały szczegółowo każde zrealizowane badanie, jego części składowe, jak również informacje dotyczącej samej jakości badania: liczbę pobranych wycinków, liczbę wykonanych bloków parafinowych, czas realizacji badania. Podmioty lecznicze uczestniczące w pilotażu JGPato musiały wykazać ogromne zaangażowanie personelu, ale warto było podjąć wysiłek, aby umożliwić finansowanie badań patomorfologicznych.

Tabela nr 5 Charakterystyka JGPato

JG-Pato	Typ badania	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia	Rozpoznanie (kierunkowe) zgodnie z ICD-10
Grupa 1	Badanie podstawowe	Wycinki z zabiegów endoskopowych	brak ograniczeń		
		Wycinki albo wycinkrobiny z zabiegów ginekologicznych			
		Wycinki z zabiegów urologicznych			
		Wycinki z zabiegów bronchoskopii			
		Wycinki inne			
		Polipy			
		Biopsja, Biopsja cienkoigłowa (aspiracyjna)		węzeł chłonny, śródpiersie, szpik kostny, celowana (urologia), wątroba, płuco, opłucna, gruczoł krokowy, guz, guzek, tkanka miękka, kość, sutek	
Grupa 2	Materiał nie-onkologiczny, duży	Blizna	Wycięcie zmiany	skóry, po czerniaku, przewód pokarmowy, po mastektomii, po politektomii, po radykalizacji wycięcia	
		Przetoka	Resekcja części narządu		
		Przepuklina	Resekcja całego narządu		
		Tłuszczaki, włókniaki, nerwiaki	Resekcja całego narządu, ozszerzona		
		Wyrastek robaczkowy	Resekcja zespołu narządów		
		Fragmenty sieci	Resekcja narządu		
		Zmiany skórne		znamię, brodawka, kaszak, ziarniak, tłuszczak, włóknik	

JG-Pato	Typ badania	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia	Rozpoznanie (kierunkowe) zgodnie z ICD-10
Grupa 3	Materiał onkologiczny, mały	Resekowany narząd albo część narządu - badanie wieloblokowe onkologiczne	BAC (pod kontrolą TK lub EUS/EBUS lub USC) z pobraniem materiału w technice cell-block Biopsja gruboigłowa EUS - Biopsja pod kontrolą EUS TRU-CUT Biopsja gruboigłowa Biopsja mammotomowa Wycięcie zmiany Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja narządu	guzy mózgu	
				gałka oczna z okolicznymi tkankami	
				małżowina uszna	
				migdałki	
				ślinianka	
				materiał z jamy ustnej	
				krtań	
				tchawica	
				przełyk	
				trzustka	
				śledziona	
				wątroba	
				pęcherzyk żółciowy	
				przydatki	
				nadnercze	
				nerka	
				prącie	
				Jądro	
				zmiany skórne	
				prostata	
				materiały kostne	
		Biopsja gruboigłowa (oligobiopsja)		wyłącznie piers - guz, węzeł chłonny	
		Blizna + węzły			
		Materiał do wykonania w technice cell-block		plwocina, popłuczyna, wydzielina, szczoteczka, płyny z jam ciała, materiał z BAC, EUS/EBUS	
Grupa 4	Materiał onkologiczny, duży	Resekowany narząd albo część narządu - badanie wieloblokowe onkologiczne	Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja zespołu narządów Resekcja narządu	płuco	
				piers wraz lokalizacją	
				żołądek,	
				trzustka (Whipple)	
				jelito	
				macica	
				macica z przydatkami	
				tarczycy	
				prostata	
				pęcherz moczowy,	
				kończyny	

JG-Pato	Typ badania	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia	Rozpoznanie (kierunkowe) zgodnie z ICD-10
Grupa 5	Materiał onkologiczny, specjalny	Biopsja gruboigłowa (oligobiopsja) (z wyłączeniem diagnostyki nowotworów piersi)	Biopsja gruboigłowa EUS - Biopsja pod kontrolą EUS TRU-CUT Biopsja gruboigłowa Trepanobiopsja Biopsja mammotomowa Wycięcie zmiany Resekcja części narządu Resekcja całego narządu rozszerzona Resekcja narządu BTK - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą TK BUS - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG	węzeł chłonny, śródpierście, guz	Dotyczy pełnej diagnostyki mięsaków i chłoniaków: C22.3, C22.4, C46, C46.0-C46.9, C85.0, C92.3 C82, C82.7, C82.9, C83, C83.7-C83.9, C84, C84.2-C84.4, C85, C85.1, C85.7, C85.9, C96.3
		Trepanobiopsja		szpik	
		Biopsja chirurgiczna		węzeł chłonny	
		Materiał operacyjny		śledziona	
		Biopsja gruboigłowa	Biopsja gruboigłowa EUS/EBUS	płuco	Dotyczy pełnej diagnostyki raka płuca

JG-Pato	Typ badania	Rodzaje materiału	Sposób pobrania (kierunkowy, determinowany świadczeniem podstawowym (JGP))	Topografia	Rozpoznanie (kierunkowe) zgodnie z ICD-10
Grupa 6	Cytologia (bez cytologii ginekologicznej)	Materiał cytologiczny Nie obejmuje cytologii ginekologicznej	BAC - Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa BTK - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą TK BUS - biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG Przesłane rozmazy z BAC Płyn z ciała szklistego Przysłane rozmazy Popłuczyny oskrzelowe Wymazy z brodawki Rozmaz EUS - Biopsja pod kontrolą EUS		
Grupa 7	Materiał śródoperacyjny	Badanie śródoperacyjne (jeden pacjent)	Pobranie materiału do badania doraźnego (intra) Wycięcie zmiany		
Grupa 8	Badanie kompleksowe (weryfikacja lub uzupełnienie rozpoznania w ośrodku referencyjnym – ośrodku onkologicznym lub poziom ogólnopolskiego podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej – podejmującym leczenie onkologiczne)	Badanie (ocena materiału przed kwalifikacją do dalszego leczenia specjalistycznego)			
Grupa 9	Badanie sekcyjne	Badanie sekcyjne			

Zasady realizacji, sprawozdawania i rozliczania świadczeń udzielanych na podstawie rozporządzenia o JGPato określono w Zarządzeniu Nr 47/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22.03.2021 r. w sprawie szczegółowych warunków umów w systemie podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej. Określono wzór i format sprawozdania, które należało przekazywać do Funduszu przez realizatorów programu pilotażowego.

Podmioty lecznicze uczestniczące w realizacji pilotażu JGPato, przekazywały oddziałowi Funduszu *sprawozdania obejmujące wskaźniki realizacji pilotażu JGPato*:

1. okresowo – co miesiąc narastająco – w odniesieniu do liczby wszystkich badań patomorfologicznych wykonanych u świadczeniodawcy w okresie realizacji pilotażu;
2. po zakończeniu realizacji pilotażu JGPato – w zakresie odsetka, w odniesieniu do liczby wszystkich badań patomorfologicznych wykonanych u świadczeniodawcy.

W kolejnym etapie, na podstawie sprawozdań jednostek oddział Funduszu dokona analizy danych, oraz sporządzi raport z realizacji pilotażu JGPato i przekaze go do Centrali Funduszu. Dodatkowo za okres trwania pilotażu JGP jednostki zobowiązane były do przekazania do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zgromadzonych danych zgodnie z *załącznikiem nr 1. Elementy składowe i procesy realizo-*

wane dla pojedynczego, kompleksowego badania patomorfologicznego w postaci Tabeli A i B, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn.16.12.2020 r. w sprawie programu pilotażowego dotyczącego kompleksowych badań patomorfologicznych JGPato (DZ.2020, poz.2360).

Ponadto podmioty lecznicze za udział w programie pilotażowym w okresie pilotażu mogły stosować współczynnik korygujący w wysokości 1,02 dla świadczeń opieki zdrowotnej, w ramach których wykonano badanie patomorfologiczne, udzielanych na podstawie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego.

Wszystkie, kolejne etapy projektu „*Wsparcie procesu poprawy jakości w patomorfologii poprzez wdrożenie standardów akredytacyjnych oraz wzmocnienie kompetencji kadry zarządzającej podmiotami leczniczymi*”, które zostały zrealizowane zakończą się sukcesem tj. wyceną diagnostyki patomorfologicznej i tym samym poprawią jakość badań morfologicznych.



Możliwości leczenia chorych na raka jajnika w świetle nowego programu lekowego B.50

Przyczyn wysokiej umieralności z powodu raka jajnika upatruje się głównie w diagnozowaniu choroby w zaawansowanym stadium oraz jej agresywnej biologii. Standardowa strategia terapeutyczna obejmuje przeprowadzenie operacji zmniejszającej masę nowotworu oraz chemioterapię opartą na pochodnych platyny a także zastosowanie nowych leków ukierunkowanych molekularnie [2].

Pierwotna operacja cytoredukcyjna jest podstawowym zabiegiem chirurgicznym stosowanym w trakcie leczenia raka jajnika. Głównym celem tego zabiegu jest wykonanie całkowitej resekcji z usunięciem wszystkich widocznych makroskopowo zmian nowotworowych widocznych w jamie brzusznej. Mniej pożądanym wynikiem operacji jest optymalna cytoredukcja (z pozostawieniem zmian resztkowych o średnicy poniżej 1 cm). Jeśli nie jest możliwe osiągnięcie optymalnego zakresu zabieg ogranicza się do działania paliatywnego polegającego na usunięciu największych guzów zwykle z sieci, przydatków i odessaniu wodobrzusza. Takie postępowanie w krótkoterminowym okresie poprawia jakość życia oraz zwiększa szansę na osiągnięcie remisji raka w trakcie chemioterapii [5].

Do chemioterapii kwalifikowane są pacjentki we wszystkich stadiach zaawansowania klinicznego I-IV wg FIGO. Możliwe jest odstępnie od takiego leczenia jedynie u chorych w bardzo wczesnym stadium zaawansowania choroby FIGO IA i IB ale tylko

w podtypach wysoko zróżnicowanych, G1. Pacjentki, u których w trakcie kwalifikacji do operacji lub po ocenie resekcyjności (laparoskopowej) stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji, kwalifikuje się do chemioterapii neoadjuwantowej [6].

Dla tych chorych wariantem leczenia chirurgicznego jest odroczone operacja cytoredukcyjna, którą wykonuje się najczęściej po 3 kursach chemioterapii o założeniu neoadjuwantowym o ile pozwala na to ocena kliniczna i obrazowa. [7,8].

W 2004 roku ustalono obecny standard chemioterapii pierwszej linii leczenia raka jajnika, który polega na zastosowaniu paklitaselu w dawce 175 mg/m² w trzygodzinnym wlewie z karboplatiną przy AUC 5-7,5 [9].

Nadzieję na poprawę wyników leczenia w raku jajnika stwarzają nowe cząsteczki ukierunkowane molekularnie. Pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy jest bewacyzumab, który stanowi rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne hamujące rozwój nowotworu poprzez wiązanie się z czynnikami wzrostu śródbłonna naczyniowego (VGFR) [10].

Rejestracja bewacizumabu we wskazaniu raka jajnika opiera się na opublikowanych w 2011 roku wynikach dwóch badań klinicznych GOG 218 i ICON 7, w których oceniano efekt dołączenia tego leku do standar-

dowej chemioterapii pierwszej linii a także zastosowanie go w terapii podtrzymującej. W obu badaniach podawanie bewacyzumabu razem z chemioterapią paklitaksel/karboplatyna wpłynęło na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W badaniu GOG 218 w grupie kontrolnej uzyskano medianę PFS 10,3 miesiąca, w grupie otrzymującej bewacyzumab razem z chemioterapią, bez terapii podtrzymującej 11,2 miesiąca, zaś w grupie otrzymującej bewacyzumab jednocześnie z chemioterapią i także w terapii podtrzymującej czas wolny od progresji choroby wyniósł 14,1 miesiąca. W badaniu ICON7 mediana PFS w grupie otrzymującej chemioterapię standardową wynosiła 20,3 miesiąca zaś w grupie otrzymującej bewacyzumab razem z chemioterapią mediana wynosiła 21,8 miesiąca. W badaniu GOG 218 i ICON7, nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitym czasie przeżycia dla całej populacji włączonych do badania pacjentek. Największą korzyść z leczenia bewacyzumabem odniosły chore z grupy wysokiego ryzyka (w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm) u których uzyskano wydłużenie mediany PFS o ok. 3,6 miesiąca (18,1 wobec 14,5 miesiąca, $p=0,004$). W tej grupie uzyskano także wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego (36,6 wobec 28,8 miesiąca, $p=0,002$) [11,12].

Podstawą zastosowania bewacyzumabu refundowanego w Polsce w oparciu o program lekowy B.50 jest badanie ICON7. Po-

dobnie jak w badaniu rejestracyjnym dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm. Chore muszą się charakteryzować dobrym stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Pacjentki wcześniej nie mogą mieć stosowanego leczenia systemowego z powodu raka jajnika, chociaż dopuszcza się uprzednią chemioterapię neoadjuwantową o ile nie udało się uzyskać optymalnego zakresu wycięcia zmian nowotworowych podczas odroczonej operacji cytoredukcyjnej. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmują typowe dla prowadzenia chemioterapii opartej na paklitakselu i karboplatynie parametry wydolności szpiku kostnego, koagulologiczne oraz czynności wątroby i nerek. Dodatkowo chore nie mogą mieć stwierdzanych typowych przeciwwskazań dla bewacyzumabu w tym, przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni zabieg operacyjny do momentu kwalifikacji do leczenia, czynną chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (z wyłączeniem stosowania w dawkach profilaktycznych) nieogrzające się rany a także niestabilne poważne choroby układu krążenia i neurologiczne.

Kolejną ważną grupą nowych leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na

raka jajnika, które zmieniają wyniki terapii są inhibitory polimerazy poli- (ADP-rybozy) (PARP). Mechanizm przeciwnowotworowy inhibitorów PARP, jest ściśle powiązany z upośledzeniem mechanizmów naprawy DNA (HRD) a zwłaszcza obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (mBRCA). [13]. Uzasadnieniem badań nad zastosowaniem leków z grupy inhibitorów PARP jest wysoki odsetek zaburzeń genetycznych występujących w szlaku mechanizmów naprawy DNA obserwowanych w raku jajnika (w tym *BRCA1* i *BRCA2*), które stwierdza się łącznie u około 50% chorych [14].

Olaparib, inhibitor PARP został dopuszczony do stosowania w pierwszym rzucie u chorych na mBRCA raka jajnika w stadiach FIGO III/IV w krajach Unii Europejskiej po wynikach badania SOLO-1 [15]. Z kolei, niraparib został zatwierdzony do leczenia podtrzymującego po pierwszej linii chemioterapii w populacji chorych z nowo rozpoznany rakiem jajnika w stadium III lub IV wg FIGO po uzyskaniu wyników badania PRIMA [16]. Ostatnio FDA i EMA zatwierdziły olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako terapię podtrzymującą u pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika w stadium FIGO III lub IV, u których stwierdzono obecność zaburzeń HRD w tym mBRCA oraz po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny na podstawie wyników badania PAOLA-1 [17].

W badaniu SOLO-1 randomizowanym, podwójnie zaślepionym fazy 3, pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (w stadium wg FIGO III lub IV) niskozróżnicowanym, surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu, z mutacją w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny losowo przydzielano do ramienia leczonego olaparybem w tabletkach po 300 mg dwa razy dziennie lub do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS. Zaobserwowano, że ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 70% mniejsze w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem niż w przypadku placebo (odpowiednio, 3-letnie zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu wyniosło 60% wobec 27%; $p < 0,001$).

Podstawą zastosowania olaparibu refundowanego w Polsce w oparciu o program lekowy B.50 jest badanie SOLO-1. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na nowo zdiagnozowanego zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade, G2 lub G3*). Po leczeniu pierwszego rzutu opartego na pochodnych platyny chore muszą uzyskać całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię wg kryteriów RECIST. U pacjen-

tek musi być stwierdzona obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej).

Pomimo korzystnych wyników badania PAOLA-1 dla połączenia bewacizumabu z olaparibem w zaawansowanym stadium raka jajnika, w Polsce program lekowy B.50 nie dopuszcza łącznego stosowania obu leków jednocześnie.

Jednak pomimo osiągnięcia całkowitej regresji choroby po leczeniu zaawansowanych stadiów choroby około 80% pacjentów doświadcza wznowy. Odstęp wolny od leczenia pochodnymi platyny (PFI) jest jednym z najbardziej wiarygodnych predyktorów odpowiedzi w nawrotowym raku jajnika na kolejną linię chemioterapii. [18] Pacjentki ze stwierdzoną niewrażliwością na analogi platyny (PFI do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii) i chorobą platynooporną (PFI do 6 miesięcy) kwalifikują się zwykle do monoterapii cytostatykami o innym mechanizmie działania niż pochodne platyny, przede wszystkim pegylowaną liposomalną doksorubicyną-PLD, taksanami, gemcytabiną lub topotekanem. Niestety ta grupa chorych charakteryzuje się niskim odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi i złym rokowaniem. Jeśli nawrót nastąpił powyżej 6 miesięcy uznaje się, że choroba jest platynowrażliwa. [19]

Aktualnym standardem leczenia pierwszego rzutu w nawrotowym raku jajnika platy-

nowrażliwym jest skojarzenie karboplatyny w dublecie z PLD, gemcytabiną lub taksanem. [3]

Kilka badań III fazy (GOG218, OCEANS i AURELIA) wskazały na przydatność kliniczną bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu nawrotowego raka jajnika, a także w terapii podtrzymującej. Wyniki tych projektów wykazały znamienne wydłużenie mediany PFS u chorych otrzymujących bewacizumab natomiast nie osiągnięto poprawy w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. [18] W Polsce to wskazanie kliniczne bewacizumabu nie jest refundowane w ramach programów lekowych NFZ.

W przypadku leczenia kolejnej linii u chorych platynowrażliwych trzy inhibitory PARP: olaparyb, niraparyb i rucaparib, są zatwierdzone przez FDA i EMA do leczenia podtrzymującego u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w drugiej lub kolejnej linii, niezależnie od statusu mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* w oparciu o wyniki badań STUDY-19, SOLO2, NOVA oraz ARIEL3. [20].

W badaniu STUDY-19 zaobserwowano znamienne wydłużenie PFS w grupie leczonej podtrzymująco olaparybem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Pacjentki ze stwierdzoną mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2* uzyskały największą korzyść w za-

kresie PFS, niezależnie od tego, czy miały rozpoznaną mutację dziedziczną czy somatyczną. Leczenie podtrzymujące olaparybem wykazywało także znamienne korzyść w zakresie PFS u pacjentek bez mBRCA. W grupie chorych ze stwierdzonymi zaburzeniami HRD zaobserwowano wydłużenie mediany PFS w ramieniu otrzymującym olaparyb w porównaniu do pacjentek bez nieprawidłowości w zakresie HRD, chociaż nadal odnosiły korzyść z terapii podtrzymującej. [21] U pacjentek w badaniu SOLO2, które zostało zaprojektowane w celu oceny potwierdzenia skuteczności olaparybu w badaniu III fazy u pacjentek z rakiem jajnika mBRCA, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Badanie wykazało znamienne wydłużenie PFS w ramieniu leczonym olaparybem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana PFS: 19,1 odpowiednio w porównaniu z 5,5 miesiąca; $p < 0,0001$). Uzyskano także znamienne wydłużenie mediany czasu do kolejnej linii leczenia (TFST) odpowiednio 27,9 miesiąca w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 7,1 miesiąca w grupie placebo. Podobnie uzyskano korzystny trend wskazujący na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w ramieniu otrzymującym olaparib o ok. 13 miesięcy w porównaniu do grupy placebo. [23]

SOLO3 to randomizowane, kontrolowane, otwarte badanie III fazy do którego zakwalifikowano chore w wieku ≥ 18 lat na nawrotowego, surowiczego raka jajnika o wysokim

stopniu złośliwości lub raka endometrioidealnego o wysokim stopniu złośliwości, pierwotnego raka otrzewnej i/lub rak jajowodu, z co najmniej 1 zmianą (mierzalną i/lub niemierzalną), która może ocenić w badaniach CT lub MR U chorych odnotowano/ lub podejrzewano obecność mutacji BRCAm w linii zarodkowej, a stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group wynosił 0-2. Pacjentki były wcześniej leczone co najmniej 2 liniami chemioterapii opartej na platynie z powodu raka jajnika i były częściowo wrażliwe na platynę (progresja 6-12 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu opartego na platynie) lub wrażliwe na platynę (progresja > 12 miesięcy po zakończeniu ostatni schemat oparty na platynie). Docelowa grupa chorych włączonych do badania wynosiła 250 chorych.

Olaparyb powodował statystycznie i klinicznie istotną poprawę ORR i PFS w porównaniu z chemioterapią bez platyny u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę z mutacją BRCA w linii zarodkowej, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na platynie. [23 a] R.T. Penson, R.Villalobos Valencia, D.Cibula, MD, Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020 Apr 10; 38(11): 1164–1174.

Podstawą zastosowania olaparibu refundowanego w Polsce w oparciu o program

lekowy B.50 są wyniki badań SOLO2 oraz STUDY19. Podobnie jak w badaniach rejestracyjnych dla tego wskazania do leczenia mogą być kwalifikowane chore na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, o niskim stopniu zróżnicowania (*ang. high grade, G2 lub G3*). U pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym raka jajnika po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny musi być stwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź wg kryteriów RECIST. Do leczenia podtrzymującego w ramach programu lekowego kwalifikują się tylko pacjentki ze stwierdzoną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedziczną lub somatyczną). Chore muszą się charakteryzować dobrym stanem sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG. Pozostałe kryteria kwalifikacji obejmują typowe dla prowadzenia leczenia podtrzymującego olaparybem parametry wydolności szpiku kostnego oraz czynności nerek i wątroby.

Piśmiennictwo

1. Rijavec, E.; Coco, S.; Genova, C.; Rossi, G.; Longo, L.; Grossi, F. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer: Highlights and Challenges. *Cancers* 2019, 12, doi:10.3390/cancers12010017.
2. Parkinson, C.A.; Gale, D.; Piskorz, A.M.; Biggs, H.; Hodgkin, C.; Addley, H.; Freeman, S.; Moyle, P.; Sala, E.; Sayal, K.; et al. Exploratory Analysis of TP53 Mutations in Circulating Tumour DNA as Biomarkers of Treatment Response for Patients with Relapsed High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: A Retrospective Study. *PLoS Med.* 2016, 13, e1002198, doi:10.1371/journal.pmed.1002198.
3. Kurnit, K.C.; Fleming, G.F.; Lengyel, E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstet. Gynecol.* 2021, 137, 108–121, doi:10.1097/AOG.0000000000004173.
4. Liu, C.-L.; Yuan, R.-H.; Mao, T.-L. The Molecular Landscape Influencing Prognoses of Epithelial Ovarian Cancer. *Biomolecules* 2021, 11, 998, doi:10.3390/biom11070998.
5. Blecharz, P.; Knapp, P.; Markowska, J. Zasady leczenia chirurgicznego raka jajnika. In *Zarys ginekologii onkologicznej*; Termedia Wydawnictwa Medyczne: Poznań 2018, 2018; Vol. II ISBN 987-83-7988-253-3.
6. Basta, A.; Bidziński, M.; Bieńkiewicz, A.; Blecharz, P.; Bodnar, L.; Jach, R.; Knapp, P.; Kojs, Z.; Kotarski, J.; Markowska, J.; et al. Recommendations of the Polish Gynecological Oncology Society for the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2017, 15, 5–23, doi:10.15557/CGO.2017.0001.
7. Vergote, I.; Tropé, C.G.; Amant, F.; Kri-

- stensen, G.B.; Ehlen, T.; Johnson, N.; Verheijen, R.H.M.; van der Burg, M.E.L.; Lacave, A.J.; Panici, P.B.; et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 943–953, doi:10.1056/NEJMoa0908806.
8. Kehoe, S.; Hook, J.; Nankivell, M.; Jayson, G.C.; Kitchener, H.; Lopes, T.; Luesley, D.; Perren, T.; Bannoo, S.; Mascarenhas, M.; et al. Primary Chemotherapy versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet Lond. Engl.* 2015, 386, 249–257, doi:10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
 9. du Bois, A.; Quinn, M.; Thigpen, T.; Vermorken, J.; Avall-Lundqvist, E.; Bookman, M.; Bowtell, D.; Brady, M.; Casado, A.; Cervantes, A.; et al. 2004 Consensus Statements on the Management of Ovarian Cancer: Final Document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI/OCCC 2004). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2005, 16 Suppl 8, viii7–viii12, doi:10.1093/annonc/mdi961.
 10. Monk, B.J.; Minion, L.E.; Coleman, R.L. Anti-Angiogenic Agents in Ovarian Cancer: Past, Present, and Future. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2016, 27 Suppl 1, i33–i39, doi:10.1093/annonc/mdw093.
 11. Perren, T.J.; Swart, A.M.; Pfisterer, J.; Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E.; Kristensen, G.; Carey, M.S.; Beale, P.; Cervantes, A.; Kurzeder, C.; et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2484–2496, doi:10.1056/NEJMoa1103799.
 12. Burger, R.A.; Brady, M.F.; Bookman, M.A.; Fleming, G.F.; Monk, B.J.; Huang, H.; Mannel, R.S.; Homesley, H.D.; Fowler, J.; Greer, B.E.; et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 2473–2483, doi:10.1056/NEJMoa1104390.
 13. Liu, J.F.; Konstantinopoulos, P.A.; Matulonis, U.A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: Current Status and Future Promise. *Gynecol. Oncol.* 2014, 133, 362–369, doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.039.
 14. Ledermann, J.A. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016, 27 Suppl 1, i40–i44, doi:10.1093/annonc/mdw094.
 15. Moore, K.; Colombo, N.; Scambia, G.; Kim, B.-G.; Oaknin, A.; Friedlander, M.; Lisysanskaya, A.; Floquet, A.; Leary, A.; Sonke, G.S.; et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 2495–2505, doi:10.1056/NEJMoa1810858.

16. González-Martín, A.; Pothuri, B.; Vergote, I.; DePont Christensen, R.; Graybill, W.; Mirza, M.R.; McCormick, C.; Lorusso, D.; Hoskins, P.; Freyer, G.; et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2391–2402, doi:10.1056/NEJMoa1910962.
17. Ray-Coquard, I.; Pautier, P.; Pignata, S.; Pérol, D.; González-Martín, A.; Berger, R.; Fujiwara, K.; Vergote, I.; Colombo, N.; Mäenpää, J.; et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2416–2428, doi:10.1056/NEJMoa1911361.
18. Luvero, D.; Milani, A.; Ledermann, J.A. Treatment Options in Recurrent Ovarian Cancer: Latest Evidence and Clinical Potential. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014, 6, 229–239, doi:10.1177/1758834014544121.
19. Arora, T.; Mullangi, S.; Lekkala, M.R. Ovarian Cancer. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
20. Walsh, C. Targeted Therapy for Ovarian Cancer: The Rapidly Evolving Landscape of PARP Inhibitor Use. *Minerva Ginecol.* 2018, 70, 150–170, doi:10.23736/S0026-4784.17.04152-1.
21. Ledermann, J.; Harter, P.; Gourley, C.; Friedlander, M.; Vergote, I.; Rustin, G.; Scott, C.L.; Meier, W.; Shapira-Frommer, R.; Safra, T.; et al. Olaparib Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer: A Preplanned Retrospective Analysis of Outcomes by BRCA Status in a Randomised Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15, 852–861, doi:10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
22. Ledermann, J.A.; Pujade-Lauraine, E. Olaparib as Maintenance Treatment for Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2019, 11, 1758835919849753, doi:10.1177/1758835919849753.
23. Poveda, A.; Floquet, A.; Ledermann, J.A.; Asher, R.; Penson, R.T.; Oza, A.M.; Korach, J.; Huzarski, T.; Pignata, S.; Friedlander, M.; et al. Olaparib Tablets as Maintenance Therapy in Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a BRCA1/2 Mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 620–631, doi:10.1016/S1470-2045(21)00073-5.



Strategia diagnostyki genetycznej w raku jajnika

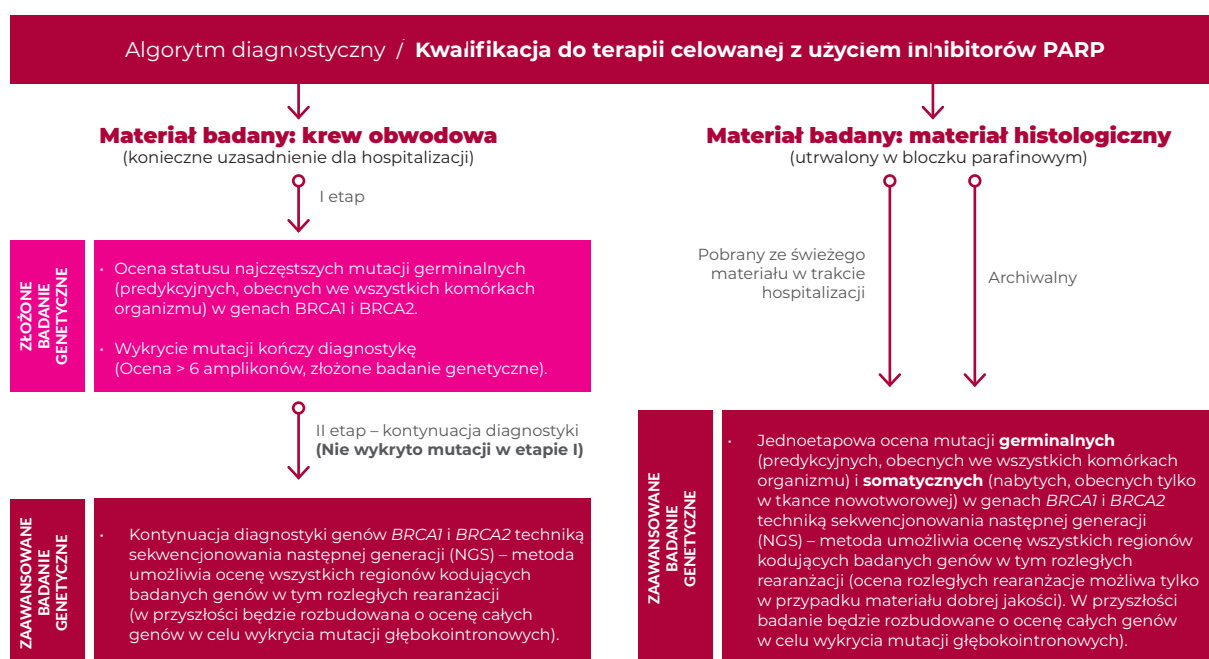
Kwalifikacja pacjenta do terapii celowanej w raku jajnika z wykorzystaniem inhibitora PARP wymaga oceny minimum statusu genów *BRCA1/BRCA2*. Schemat realizacji diagnostycznych badań genetycznych w raku jajnika C56 przedstawiono na Rysunku nr 5. Lek jest stosowany w przypadku identyfikacji wariantów genetycznych kwalifikowanych jako patogenne w genach *BRCA1/BRCA2*. Preferowanym sposobem testowania genetycznego jest badanie materiału pochodzącego z tkanki nowotworowej. Należy zaznaczyć, że w tego rodzaju materiale możliwa jest identyfikacja zmian germinalnych (około 95 % wszystkich mutacji) i somatycznych (około 5% wszystkich mutacji). W związku z tym, że badane geny *BRCA1/BRCA2* są bardzo duże, każdy skła-

da się z więcej niż 20 eksonów, a warianty patogenne mogą występować w różnych miejscach sekwencji genu, jedyną techniką umożliwiającą jednoczesowe przeanalizowanie całej sekwencji kodującej jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS). W przypadku braku możliwości testowania tkanki guza (brak materiału, materiał niediagnostyczny), możliwe jest wykonanie oceny mutacji germinalnych na poziomie DNA izolowanego z limfocytów krwi obwodowej (krew pobrana na EDTA). W przypadku, gdy testowaniu podlega tylko krew można rozważyć badanie etapowe. W pierwszym etapie można ocenić najczęstsze mutacje występujące w populacji polskiej (około 80% wszystkich mutacji). W zależności od liczby ocenianych wariantów

Rysunek nr 5. Schemat realizacji diagnostycznych badań genetycznych w raku jajnika C56

Diagnostyczne badania genetyczne wykonywane w raku jajnika.

Badania wykonywane na materiale pobranym w trakcie hospitalizacji lub materiale archiwalnym w przypadku konieczności podjęcia zmiany decyzji terapeutycznej. Ocena zmian germinalnych i nabytych zmian somatycznych.



* nie sumujemy świadczeń

tów badanie można rozliczyć jako proste lub złożone – w przypadku zidentyfikowania mutacji na jednym z tych etapów. Jeśli mutacja nie zostanie zidentyfikowana, badanie powinno być poszerzone o analizę całej sekwencji kodującej ww. genów techniką NGS i rozliczone jako zaawansowane. Zaleca się, aby zastosowana technologia NGS umożliwiała ocenę dużych rearanżacji (delecje lub duplikacje) w obu genach. Laboratorium powinno dysponować drugą metodą diagnostyczną umożliwiającą ocenę mutacji wykrytych w NGS (weryfikacja obecności mutacji techniką Sanger) lub techniką MLPA w celu weryfikacji obecności dużych delecji lub insercji. Każda zmiana wykryta w materiale tkankowym z guza powinna być zweryfikowana pod kątem obecności w zdrowej tkance (np. na DNA izolowanym z komórek jądrowych krwi obwodowej) w celu ustalenia, czy jest to wariant somatyczny, czy germinalny. W momencie potwierdzenia, że jest to wariant germinalny (obecny w prawidłowych komórkach krwi obwodowej) pacjent powinien być skonsultowany w poradni genetycznej w celu wdrożenia poradnictwa genetycznego.

Należy zaznaczyć, że w ramach zaawansowanych badań genetycznych wykonywanych jest szereg czynności laboratoryjnych z uwzględnieniem metody sekwencjonowania NGS powyżej 40 amplikonów. Ponadto, w kwocie tej może być także wykonane dodatkowo badanie weryfikacyjne NGS np. sekwencjonowaniem bezpośrednim techniką Sanger.

Zastosowanie inhibitorów PARP było do niedawna możliwe u pacjentek posiadających wariant patogenny w genach *BRCA1/2*. Obecnie grupa pacjentek odnoszących korzyść terapeutyczną ww. inhibitorami została powiększona o osoby, u których **nowotwór charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD)**.

Znaczenie HRR i HRD

Dwuniciowe pęknięcia DNA (*ang. double-strand breaks – DSB*) są najbardziej typową i niebezpieczną formą uszkodzenia DNA. Jednak prawidłowe komórki mogą skutecznie naprawiać DSB za pomocą procesu rekombinacji homologicznej (*HRR, ang. homology recombination repair*), która jest wydajną i, w większości przypadków, bezbłędną ścieżką naprawy dwuniciowych pęknięć. Wykorzystując drugą kopię genu jako matrycę DNA, białka systemu naprawy DNA działają w skoordynowany sposób, aby naprawić pęknięcia i przywrócić integralność genomu.

Komórki z zaburzonym systemem naprawy HRR w celu naprawy DSB bazują na podatnych na błędy szlakach, takich jak niehomologiczne łączenie końców, co prowadzi do akumulacji aberracji genetycznych i niestabilności genomu. Takie aberracje mogą skutkować utratą lub rearanżacją fragmentów DNA, kodujących nawet całe geny. Ten fenotyp utraty zdolności HRR i związana z nim niestabilność genomowa nazywa się niedoborem rekombinacji homologicznej -

HRD (*HRD, ang. homologous recombination deficient*).

Mutacje patogenne w genach *BRCA1/2* są powszechnie znaną przyczyną niedoboru rekombinacji homologicznej. Ostatnie badania kliniczne wykazały jednakże znaczne zwiększenie odsetka pacjentek mogących odnieść korzyść terapeutyczną jeśli badanie zostanie poszerzone poza rutynowe oznaczanie samych genów *BRCA1/2*. Nowe podejście diagnostyczne jest określane jako „panel genów HRR” i „testy niestabilności genomowej HRD”.

Pierwsze z nich („panel genów HRR”) to metoda polegająca na sekwencjonowaniu genów HRR w poszukiwaniu patogennych mutacji, które zakłócają funkcjonowanie szlaków naprawy DNA. Badanie określa się testem panelu genów HRR, który można uważać za testowanie mutacji powodujących HRD. W panelu oceniane są zmiany germinalne i somatyczne. Przykładowy panel NGS zawiera następujące geny: *BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCD2, FANCL, MRE11, NBN, PALB2, POLD1, POLE, PPP2R2A, PTEN, RAD50, RAD51, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD52, TP53, XRCC2*. Taki panel NGS mieści się w ramach finansowania badań genetycznych NFZ może być rozliczony jako zaawansowane badanie genetyczne.

Z kolei „**test niestabilności genomowej HRD**” **zakłada inne podejście** tj. wykrywanie i ilościowe określenie aberracji geno-

mowych, które wynikają z utraty zdolności HRR i są charakterystyczne dla fenotypu HRD. Panele NGS dedykowane do wykrywania tych zmian zawierają w sobie zwykle ocenę statusu genów z panelu HRR i jednocześnie oceniają liczne aberracje genomowe. W związku ze złożonością badania i koniecznością analizy bardzo dużej ilości danych metoda ta wymaga zastosowania wysokoprzepustowych sekwenatorów genomowych i analizy dużej ilości danych. Koszt takiego badania jest bardzo wysoki i obecnie waha się na poziomie 7 000 zł za jedno oznaczenie, co niestety znacznie przekracza możliwości sfinansowania badania przez NFZ.



Projekt ustawy o jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwie pacjenta

Wstęp

W dniu 22.07.2021 r. został opublikowany projekt ustawy o jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwie pacjenta. Celem projektowanej regulacji jest wdrożenie rozwiązań prawnych, które w sposób kompleksowy i skoordynowany **określą zadania, obowiązki i uprawnienia poszczególnych podmiotów w zakresie monitorowania, oceny i poprawy jakości**. Jakość w opiece zdrowotnej ma być definiowana i mierzona przez wskaźniki odnoszące się do obszarów: **klinicznego, konsumenckiego oraz zarządczego**, przy czym Minister Zdrowia określi zasady i tryb monitorowania jakości udzielanych świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w tych trzech obszarach. Dane z systemu jakości mogą zostać wykorzystane przez Narodowy Fundusz Zdrowia do finansowego motywowania podmiotów udzielających świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych do podnoszenia poziomu jakości.

Na tworzony **system jakości w opiece zdrowotnej i bezpieczeństwa pacjenta mają się składać:**

1. autoryzacja,
2. wewnętrzny system zapewnienia jakości i bezpieczeństwa,
3. akredytacja,
4. system świadczeń kompensacyjnych,
5. rejestry medyczne.

Autoryzacja

Nowym rozwiązaniem prawnym jest autoryzacja rozumiana jako obligatoryjny system oceny podmiotów wykonujących działalność leczniczą w rodzaju świadczenia szpitalne, która będzie warunkiem finansowania ze środków publicznych działalności leczniczej w rodzaju świadczenia szpitalne. Uzyskanie autoryzacji przez danego świadczeniodawcę będzie uwarunkowane:

1. spełnianiem warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej określonych w tzw. rozporządzeniach koszykowych oraz
2. prowadzeniem wewnętrznego systemu zapewnienia jakości i bezpieczeństwa.

Autoryzacja ma być **udzielana** w odniesieniu do zakładów leczniczych danego podmiotu leczniczego **na okres pięciu lat**, warunkiem będzie jednak **spełnienie wszystkich kryteriów autoryzacji** (w tym wymagań dla świadczeń gwarantowanych, określonych w tzw. rozporządzeniach koszykowych). Natomiast spełnienie co najmniej w 95% kryteriów autoryzacji pozwoli uzyskać tzw. autoryzację warunkową na okres roku. Kryteria autoryzacji i sposoby ich oceny określi Minister Zdrowia.

Autoryzacja ma być udzielana przez **dyrektorów oddziałów wojewódzkich NFZ na wniosek** podmiotów podlegających autoryzacji, **w drodze decyzji administracyjnej**, która będzie ostateczna i możliwa do

podważenia w drodze wniesienia skargi do sądu administracyjnego. W tej samej formie rozstrzygana będzie odmowa udzielenia autoryzacji oraz cofnięcie autoryzacji.

Prezes NFZ będzie publikował na stronie podmiotowej Biuletynu Informacji Publicznej NFZ *listę podmiotów* leczniczych wraz ze wskazaniem zakładów, *którym udzielono autoryzacji, odmówiono* udzielenia autoryzacji oraz cofnięto autoryzację.

Wewnętrzny system zapewnienia jakości i bezpieczeństwa

Warunkiem autoryzacji ma być też opracowanie, wdrożenie, utrzymanie i usprawnianie wewnętrznego systemu zapewnienia jakości i bezpieczeństwa, przy czym ma być on *obowiązkowy dla wszystkich podmiotów leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju świadczenia szpitalne*, niezależnie od faktu korzystania przez nie ze środków publicznych.

W ramach systemu podmiot leczniczy m.in.:

1. wdraża rozwiązania służące identyfikacji i zarządzaniu ryzykiem w zakresie świadczeń oraz określa kryteria i metody potrzebne do zapewnienia skutecznego nadzoru nad jakością i bezpieczeństwem udzielanych świadczeń zdrowotnych,
2. okresowo monitoruje i ocenia jakość i bezpieczeństwo udzielanych świadczeń zdrowotnych oraz podejmuje

działania niezbędne dla poprawy ich jakości i bezpieczeństwa,

3. corocznie opracowuje i publikuje raport jakości obejmujący m.in. informacje o: liczbie zgłoszonych niezgodności i zdarzeń niepożądanych ze względu na ocenę ciężkości i prawdopodobieństwo ich wystąpienia, liczbie przeprowadzonych analiz przyczyn źródłowych, liczbie i sposobie wdrożonych wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz oraz wyniki badań opinii i doświadczeń pacjentów (badanie powinno być przeprowadzone po wypisie pacjenta z podmiotu leczniczego),
4. opracowuje standardowe procedury postępowania (SOP) w ramach funkcjonowania podmiotu leczniczego oraz monitoruje niezgodności z SOP, w tym: zgłaszanie niezgodności osobie odpowiedzialnej oraz prowadzenie analiz występowania niezgodności,
5. monitoruje zdarzenia niepożądane, w tym: identyfikuje, zgłasza i rejestruje zdarzenia niepożądane, prowadzi analizy zdarzeń niepożądanych oraz wdraża wnioski z analiz,
6. identyfikuje priorytetowe obszary do poprawy jakości i bezpieczeństwa świadczeń oraz wdraża niezbędne działania w tym zakresie,
7. zapewnia szkolenia dla personelu oraz prowadzi badania opinii i doświadczeń pacjentów na podstawie kwestionariusza oraz zapewnia publikację w raporcie jakości.

System ma być dwupoziomowy:

- **wewnętrzny** – prowadzony przez podmiot leczniczy prowadzący szpital,
- **zewnętrzny** (rejestr zdarzeń niepożądanych) – prowadzony przez NFZ.

Po stronie podmiotu leczniczego obowiązki będą podzielone pomiędzy:

- kierownika podmiotu leczniczego – osobę odpowiedzialną za prowadzenie systemu, w tym: prowadzenie rejestru zdarzeń niepożądanych, zgłaszanie zdarzeń niepożądanych do NFZ oraz publikowanie wyników badań, opinii i doświadczeń pacjentów oraz raportów jakości, a także zapewnienie niezbędnych środków, zasobów i informacji do monitorowania jakości i bezpieczeństwa udzielanych świadczeń zdrowotnych;
- personel podmiotu leczniczego – odpowiedzialny za identyfikowanie oraz zgłaszanie osobie odpowiedzialnej: niezgodności z SOP lub zdarzeń niepożądanych (zgłoszenia mogą być dokonywane również anonimowo); zgłoszenie zdarzenia niepożądanego nie stanowi podstawy do wszczęcia wobec osoby, która tego zgłoszenia dokonała, postępowania dyscyplinarnego, postępowania w sprawie o wykroczenie lub postępowania karnego,
- zespoły dokonujące oceny i analizy niezgodności lub zdarzeń niepożądanych przy zapewnieniu anonimizacji danych osobowych pacjentów, osób uczestniczących w zdarzeniu i osób, które zgłaszają niezgodność lub zdarzenie niepożądane; zespół ocenia zdarzenia niepożądane i kla-

syfikuje je według skali ich ciężkości lub stopnia prawdopodobieństwa.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych do NFZ odbywać się będzie za pomocą systemu teleinformatycznego. Prezes NFZ, po dokonaniu analizy zgłoszeń i przesłanych analiz przyczyn źródłowych, opracuje i opublikuje na swojej stronie internetowej analizy, raporty i rekomendacje bezpieczeństwa.

Akredytacja w ochronie zdrowia

Projekt ustawy zakłada uchylenie ustawy z 6.11.2008 r. o akredytacji w ochronie zdrowia (Dz.U. z 2016 r. poz. 2135) i zniesienie Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia oraz utworzenie nowego systemu akredytacji w ochronie zdrowia, realizowanego przez Prezesa NFZ. Akredytacji, na wniosek podmiotu wykonującego działalność leczniczą, dotyczącego jednego zestawu standardów akredytacyjnych, udzielać będzie Prezes NFZ na okres czterech lat w formie certyfikatu akredytacyjnego, dla zakresów działalności leczniczej, dla których Minister Zdrowia zatwierdził i opublikował standardy akredytacyjne.

Prezes NFZ będzie opracowywał projekt standardów akredytacyjnych dla określonych działów tematycznych (oraz ich aktualizację nie rzadziej niż raz na pięć lat od daty ogłoszenia), a następnie przedstawiał do zaopiniowania Radzie Akredytacyjnej, a po uzyskaniu jej opinii – przedstawiał do zatwierdzenia Ministrowi Zdrowia. Warun-

kiem udzielenia akredytacji podmiotowi leczniczemu będzie przeprowadzenie przez Prezesa NFZ procedury oceniającej spełnienie standardów akredytacyjnych, obejmującej: ocenę formalną wniosku, przeprowadzenie przeglądu akredytacyjnego (oceny spełnienia standardów akredytacyjnych w podmiocie wnioskującym) oraz sporządzenie raportu z przeglądu akredytacyjnego.

Procedura oceniająca będzie przeprowadzana nie później niż po upływie 12 miesięcy od dnia złożenia wniosku spełniającego wszystkie wymogi formalne, przy czym w przypadku podmiotów wielolokalizacyjnych na procedurę oceniającą może składać się więcej niż jeden przegląd akredytacyjny, zależnie od lokalizacji i struktury organizacyjnej podmiotu wnioskującego.

Najistotniejsze znaczenie mają nowe, wyższe wymagania, które warunkują udzielenie akredytacji:

1. uzyskanie oceny akredytacyjnej na poziomie co najmniej 75% maksymalnej możliwej do uzyskania sumy ocen poszczególnych standardów akredytacyjnych ogółem oraz
2. uzyskanie co najmniej 50% maksymalnej możliwej do uzyskania sumy ocen poszczególnych standardów akredytacyjnych dla każdego działu tematycznego, oraz
3. spełnienie standardów akredytacyjnych obligatoryjnych.

W uzasadnionych przypadkach w okresie ważności akredytacji Minister Zdrowia będzie mógł zlecić Prezesowi NFZ przeprowadzenie wizyty kontrolnej. W przypadku stwierdzenia niespełniania przez podmiot standardów akredytacyjnych Prezes NFZ wycofa akredytację (w formie decyzji administracyjnej). Zakres akredytacji będzie mógł zostać zmieniony, na wniosek podmiotu wykonującego działalność leczniczą, w odniesieniu do którego udzielono akredytacji, w przypadku zmiany zakresu działalności podmiotu. Dotychczas wydane certyfikaty akredytacyjne zachowają moc.

Rejestry medyczne

Projekt wprowadza też zmiany do ustawy z 28.04.2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz.U. z 2021 r. poz. 666) w zakresie tworzenia, finansowania i nadzoru nad prowadzeniem rejestrów medycznych:

1. zobowiązuje usługodawców do zapewnienia, aby ich systemy teleinformatyczne identyfikowały się wobec systemów teleinformatycznych innych usługodawców oraz porozumiewały się z tymi systemami teleinformatycznymi w sposób bezpieczny, zgodnie z wymogami dotyczącymi wspólnych i bezpiecznych otwartych standardów komunikacji;
2. przyznaje Ministrowi Zdrowia prawo określenia szczegółowych wymogów dotyczących wspólnych i bezpiecznych otwartych standardów komu-

- nikacji między systemami teleinformatycznymi usługodawców oraz wyrobami medycznymi stanowiącymi oprogramowanie, w tym co do identyfikowalności procesów przekazywania danych, wymogów dotyczących interfejsów dostępowych, a także certyfikatów uwierzytelniających,
3. przyznaje kompetencję do wnioskowania o utworzenie rejestru medycznego także medycznym towarzystwom naukowym,
 4. nakłada na podmioty wnioskujące o utworzenie rejestru medycznego obowiązek opracowania oceny skutków przetwarzania danych, wymaganej przez rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 27.04.2016 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.Urz. UE L 119, s. 1) – dalej RODO,
 5. aktualizuje zakres analizy potrzeb utworzenia rejestru m.in. poprzez wskazanie celu utworzenia rejestru medycznego oraz oceny możliwości integracji rejestru z danymi przekazywanymi przez podmioty realizujące świadczenia opieki zdrowotnej do NFZ,
 6. wprowadza możliwość udzielenia dotacji celowej NFZ na zadania związane z rejestrami medycznymi,
 7. nakłada na podmiot prowadzący rejestr medyczny coroczny obowiązek przedstawienia i udostępnienia raportu analitycznego, obejmującego m.in.: analizę efektów i korzyści wynikających z wdrożenia rejestru oraz ocenę przydatności rejestru,
 8. zobowiązuje usługodawców oraz podmioty prowadzące rejestry publiczne lub rejestry medyczne do nieodpłatnego przekazywania danych do rejestrów medycznych, prowadzonych przez Ministra Zdrowia,
 9. upoważnia podmioty prowadzące rejestry medyczne do przetwarzania danych osobowych i jednostkowych danych medycznych przetwarzanych w SIM, dziedzinowych systemach teleinformatycznych i rejestrach medycznych w zakresie zadań wykonywanych przez te podmioty, w związku z koniecznością zapewnienia kompletności rejestrów medycznych,
 10. nakłada na podmioty prowadzące rejestry medyczne obowiązek przeprowadzania, raz na trzy lata, oceny skutków dla ochrony danych, zgodnie z art. 35 RODO,
 11. tworzy Radę Rejestrów Medycznych przy Ministrze Zdrowia, do której kompetencji będzie należało m.in.:
 - opiniowanie wniosków o utworzenie rejestrów medycznych,
 - przeprowadzenie analizy potrzeb utworzenia rejestru medycznego,
 - rekomendowanie Ministrowi Zdrowia utworzenie rejestru medycznego,

- przedstawianie stanowisk i opinii w sprawach dotyczących rejestrów medycznych,
- realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Kompensacja szkód wynikająca ze zdarzeń medycznych

Projekt zmienia też przepisy ustawy z 6.11.2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U. z 2020 r. poz. 849 ze zm.) – zamiast rozpoznawania spraw pomiędzy pacjentami i szpitalami przez Wojewódzkie Komisje do Spraw Zdarzeń Medycznych wprowadza dwuinstancyjny, administracyjny system rekompensaty szkód z tytułu zdarzeń medycznych, obsługiwany przez Rzecznika Praw Pacjenta (RPP). Projekt rozszerza definicję zdarzenia medycznego, którym będzie zdarzenie niepożądane skutkujące:

1. zakażeniem pacjenta biologicznym czynnikiem chorobotwórczym, o ile było ono możliwe do uniknięcia, albo
2. uszkodzeniem ciała, rozstrojem zdrowia lub śmiercią pacjenta, o ile z wysokim prawdopodobieństwem mogły być one następstwem:
 - nieprawidłowej lub opóźnionej diagnozy,
 - leczenia niezgodnego z aktualną wiedzą medyczną lub bez zachowania należytej staranności albo też jeśli uszkodzenia ciała, rozstroju zdrowia lub śmierci pacjenta można było uniknąć w przypadku zastosowania innej metody leczenia,

- nieprawidłowego zastosowania produktu leczniczego,
- wady lub nieprawidłowego zastosowania wyrobu medycznego.

Ustalenie, czy doszło do zdarzenia, ma następować bez orzekania o winie oraz z jednoczesnym wskazaniem wysokości należnego z tego tytułu świadczenia kompensacyjnego. Wysokość świadczenia kompensacyjnego z tytułu jednego zdarzenia medycznego w odniesieniu do jednego wnioskodawcy ma wynosić w przypadku:

1. zakażenia biologicznym czynnikiem chorobotwórczym, uszkodzenia ciała lub rozstroju zdrowia – od 2 000 zł do 200 000 zł,
2. śmierci pacjenta – od 20 000 zł do 100 000 zł.

Podstawę wszczęcia postępowania będzie stanowił wniosek o przyznanie świadczenia kompensacyjnego, składany przez wnioskodawcę do RPP, nie później niż w terminie roku od dnia, w którym wnioskodawca dowiedział się o zakażeniu, uszkodzeniu ciała lub rozstroju zdrowia albo o śmierci pacjenta, jednakże termin ten nie może być dłuższy niż trzy lata od dnia, w którym nastąpiło zdarzenie skutkujące zakażeniem, uszkodzeniem ciała lub rozstrojem zdrowia albo śmiercią pacjenta.

Podsumowanie

Projekt ustawy stanowi propozycję kompleksowego uregulowania kwestii związanych z jakością w jednym akcie prawnym. Nie budzi wątpliwości wdrożenie autoryzacji, której celem jest ocena spełniania przez podmiot leczniczy wymagań wynikających z tzw. rozporządzeń koszykowych (co powinno mieć miejsce już obecnie), uzupełnionej o wewnętrzny system zapewnienia jakości i bezpieczeństwa (który stanie się obligatoryjny). Podobnie nowy system orzekania o zdarzeniach medycznych może znacznie przyspieszyć rozpoznawanie sporów (zwłaszcza rozpoznawanych dotychczas w sądach) oraz ograniczyć wydatki podmiotów leczniczych z tego tytułu poprzez ich finansowanie z Medycznego Funduszu Gwarancyjnego.

Najwięcej kontrowersji budzi likwidacja Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia i przejęcie kompetencji akredytacyjnych przez NFZ. Akredytacja nie służy ocenie spełniania minimalnych wymagań, lecz podnoszeniu jakości udzielanych świadczeń oraz szkoleniu personelu. Nie chodzi tylko o to, że podmiot, który ma premiować finansowo spełnianie wymagań jakościowych, sam będzie oceniał poziom spełniania standardów akredytacyjnych (jakościowych), nie mając doświadczenia w tym zakresie. Istnieje ryzyko konfliktu interesów w sytuacji, gdy przegląd akredytacyjny prowadzony przez NFZ (nieróżniący się zasadniczo od kontroli prowadzonej

przez NFZ) wskaże na braki w spełnianiu minimalnych wymagań – w takim przypadku NFZ powinien przecież stosować instrumenty prawne właściwe dla płatnika, co kłóci się z rolą podmiotu oceniającego jakość. Również dyskusyjne jest raportowanie zdarzeń niepożądanych do NFZ. Zgłaszanie działań niepożądanych, przy jednoczesnym zniesieniu odpowiedzialności dyscyplinarnej i karnej z tego tytułu, ma służyć podniesieniu jakości poprzez podjęcie działań służących poprawie jakości udzielania świadczeń na przyszłość. Istnieje ryzyko, że NFZ może np. wykorzystać zgłoszenie działań niepożądanych w celu typowania podmiotów leczniczych do kontroli. Rozwiązanie to może okazać się więc kontrskuteczne – większa lub mniejsza liczba działań niepożądanych nie wynika tylko z jej rzeczywistej liczby, ale też z liczby zgłoszeń, która może zmniejszyć się, jeżeli grozić to może karami lub utratą kontraktu z NFZ.

