



**Instytut Rozwoju
Spraw Społecznych**

HEALTHCARE POLICY ROUNDTABLE

PRZYSZŁOŚĆ DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W POLSCE

Raport z konferencji naukowej,
która odbyła się w dniu 20 marca 2023 r.
w Warszawie w trybie hybrydowym



**Raport z konferencji naukowej pt. Healthcare Policy Roundtable.
Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce.
Instytut Rozwoju Spraw Społecznych.
Warszawa. Marzec 2023**

ISBN: 978-83-965274-4-8

Uczestnicy w kolejności alfabetycznej:

1. Małgorzata Bogusz, Prezes Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych
2. Prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec, Sekretarz Zarządu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka
3. Dr n. med. Jakub Gierczyński, MBA, Ekspert systemu ochrony zdrowia
4. Prof. dr hab. n. med. Olga Haus, Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Kierownik Katedry Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
5. Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska, Konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej, Przewodnicząca Rady ds. Chorób Rzadkich w Ministerstwie Zdrowia, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
6. Prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński, Kierownik Katedry Onkologii oraz Zakładu Genetyki i Patomorfologii Wydziału Lekarskiego, Biotechnologii i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz Kierownik Międzynarodowego Centrum Guzów Dziedzicznych
7. Prof. Milan Macek, Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Szpital Motol University Hospital w Pradze
8. Natalia Miller, Dyrektor Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych
9. Prof. dr hab. n. med. Marcin Moniuszko, Prorektor ds. Nauki i Rozwoju, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku;
10. Dr n. med. Magdalena Niemira, Laboratorium Genomiki i Analiz Epigenetycznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
11. Marcei Ragan, Kierownik Działu Nauki, Agencja Badań Medycznych
12. Prof. dr hab. n. med. Maria Sęsiadek, Kierownik Zakładu Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, wiceprezes Polskiego Towarzystwa Genetycznego
13. Birgit Schäfer, Director Market Access EMEA, Illumina
14. Juliusz Unrug, Market Access Manager, Analityk Genetyka
15. Prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg, Kierownik Zakładu Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed)
16. Prof. dr hab. n. med. Michał Witt, Dyrektor Instytutu Genetyki Człowieka PAN, Przewodniczący Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej Polskiej Akademii Nauk
17. Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Zmysłowska, Kierownik Katedry Genetyki Klinicznej i Laboratoryjnej oraz Zakładu Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
18. Magdalena Zabka, Clinical Sales Manager, Analityk Genetyka

Cytacja: *Raport z konferencji naukowej pt. Healthcare Policy Roundtable. Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce. Instytut Rozwoju Spraw Społecznych. Warszawa. Marzec 2023*

Spis treści

WSTĘP Małgorzata Bogusz, Prezes Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych	4
WPROWADZENIE dr n. med. Jakub Gierczyński MBA, Ekspert systemu ochrony zdrowia, Natalia Miller, Dyrektor Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych	5
Wykład wprowadzający • Organizacja genomiki w Czechach: badania i diagnostyka, prof. Milan Macek, Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Szpital Uniwersytecki w Motol, Praga, Republika Czeska	8
Wykład wprowadzający • Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce, Prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska, Konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej, Przewodnicząca Rady ds. Chorób Rzadkich w Ministerstwie Zdrowia, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu	10
Wykład wprowadzający • PRZYSZŁOŚĆ BADAŃ GENETYCZNYCH W POLSCE, prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński, Kierownik Katedry Onkologii oraz Zakładu Genetyki i Patomorfologii Wydziału Lekarskiego, Biotechnologii i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz kierownik Międzynarodowego Centrum Guzów Dziedzicznych	13
ROUNDTABLE: PRZYSZŁOŚĆ DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W POLSCE	15
■ prof. dr hab. n. med. Olga Haus, Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Kierownik Katedry Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu	15
■ prof. dr hab. n. med. Michał Witt, Dyrektor Instytutu Genetyki Człowieka PAN, Przewodniczący Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej Polskiej Akademii Nauk	17
■ Marcei Ragan, Kierownik Działu Nauki, Agencja Badań Medycznych	18
■ Prof. dr hab. n. med. Maria Szaśniadek, Kierownik Zakładu Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, wiceprezes Polskiego Towarzystwa Genetycznego	18
■ Prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg, Kierownik Zakładu Biologii i Genetyki Medycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny (GUmed)	19
■ Prof. dr hab. n. med. Marcin Moniuszko, Prorektor ds. Nauki i Rozwoju, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku	19
■ Dr n. med. Magdalena Niemira, Laboratorium Genomiki i Analiz Epigenetycznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku	20
■ Prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec, Sekretarz Zarządu Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka ..	20
WNIOSKI	21
REKOMENDACJE	21
BIBLIOGRAFIA	22

WSTĘP

Małgorzata Bogusz

Prezes Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych

W imieniu Instytutu Rozwoju Spraw Społecznych mam zaszczyt i przyjemność serdecznie powitać Państwa na pierwszym wydarzeniu z cyklu debat eksperckich pod tytułem „Healthcare Policy Roundtable”, poświęconych najpilniejszym priorytetom w obszarze ochrony zdrowia. Spotykamy się w gronie ekspertów, aby rozmawiać na temat najważniejszych wyzwań, które stoją przed polskim systemem ochrony zdrowia, ale również dotykamy obszarów związanych z funkcjonowaniem systemu ochrony zdrowia z perspektywy Unii Europejskiej.

Reprezentuję Europejski Komitet Ekonomiczno-Społeczny (EKES), tj. ciało doradcze Unii Europejskiej. Naszym zadaniem jest opiniowanie głównych aktów prawnych, które tworzą organy Unii Europejskiej oraz wskazywanie najważniejszych punktów odniesienia ze strony środowisk przedsiębiorców, ze strony środowisk związków zawodowych i ze strony społeczeństwa obywatelskiego, czyli NGO zwłaszcza w kontekście diagnostyki molekularnej. Zjawisko odysei diagnostycznej, zauważalne jest szczególnie w odniesieniu do chorób rzadkich. Brak powszechnego dostępu do wysokoprzepustowych badań genomowych stanowi bezpośrednio i istotne obciążenie dla wielu systemów ochrony zdrowia krajów członkowskich, w tym polskiego systemu ochrony zdrowia.

Konferencja naukowa pt. „Healthcare Policy Roundtable. Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce” odbyła się 20 marca 2023 r. i zgromadziła ekspertów medycznych i systemowych oraz przedstawicieli kluczowych instytucji publicznych. Dyskutowano na temat identyfikacji istniejących luk systemowych we wdrażaniu wielkoskalowych badań genomowych, takich jak sekwencjonowanie całych eksomów (WES) oraz sekwencjonowanie całych genomów (WGS). W debacie poruszono wiele aspektów związanych z nowoczesną diagnostyką molekularną w zakresie chorób rzadkich, takich jak sposoby jej finansowania ze środków publicznych, zabezpieczenie wykwalifikowanej kadry medycznej i pomocniczej, oraz konieczność utworzenia specjalistycznych ścieżek pacjenta. Celem debaty było nie tylko zgromadzenie grupy osób koncentrującej się na reformie systemu diagnostyki genetycznej w Polsce, ale również wypracowanie zestawu rekomendacji dotyczących działań, jakie powinny zostać podjęte w oparciu o Plan dla Chorób Rzadkich, znowelizowany Fundusz Medyczny oraz inne akty prawne optymalizujące organizację i finansowanie diagnostyki molekularnej w Polsce.

Oddajemy w Państwa ręce raport, który powstał w wyniku konferencji naukowej pt. „Healthcare Policy Roundtable. Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce”. Jest zapisem wykładów oraz wystąpień zaproszonych ekspertów. Raport prezentuje wnioski i rekomendacje w zakresie optymalizacji dostępu pacjentów a chorobami rzadkimi do diagnostyki molekularnej w Polsce.



WPROWADZENIE

dr n. med. Jakub Gierczyński

MBA, Ekspert systemu ochrony zdrowia

Natalia Miller

Dyrektor Instytutu Rozwoju
Spraw Społecznych



Wg. europejskiej definicji choroby rzadkiej, ustanowionej przez Unię Europejską w Rozporządzeniu w sprawie Sierocych Produktów Leczniczych z 1999 r. choroba rzadka dotyka nie więcej niż 1 osobę na 2 tys. osób w populacji europejskiej (5 na 10 tys. osób).¹ Średnio ok. 6–8 % populacji cierpi na choroby rzadkie, co w przypadku Polski stanowi ok. 2–3 mln chorych. 50% chorób rzadkich ujawnia się w wieku dziecięcym. 80% chorób rzadkich jest uwarunkowane genetycznie, co łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby u członków rodziny. Orphanet opracował terminologię z zakresu chorób rzadkich, która ma kluczowe znaczenie dla lepszego uwidocznienia chorób rzadkich w systemach informacyjnych opieki zdrowotnej i badaniach naukowych.² Każda choroba rzadka w Orphanet ma przypisany unikalny i staty identyfikator – kod ORPHA. Nomenklatura chorób rzadkich wg Orphanet składa się z niejednorodnej typologii jednostek w porządku malejącym pod względem ich zawartości/rozszerzenia, obejmującej grupy zaburzeń, zaburzenia, podtypy. Termin ten w bazie danych może określać chorobę, zespół wad wrodzonych, zespół kliniczny, wadę morfologiczną lub biologiczną albo konkretną sytuację kliniczną (w przebiegu choroby). Są one zorganizowane w grupy podzielone na podtypy kliniczne, etiologiczne lub histopatologiczne. Wg. nomenklatury Orphanet liczba chorób rzadkich szacowana jest na ok. 8 tys. Orphanet został utworzony we Francji przez INSERM (French National Institute for Health and Medical Research) w 1997 roku. Od 2000 roku ta inicjatywa stała się przedsięwzięciem europejskim, wspieranym przez granty Komisji Europejskiej: Orphanet stopniowo rozrastał się do konsorcjum 40 państw z Europy i całego świata.³

Większość z chorych na choroby rzadkie jest skazanych na wieloletnią i kosztowną dla systemu opieki zdrowotnej odyseję diagnostyczną, zanim nastąpi ustalenie właściwego rozpoznania, jeśli w ogóle do niego nie dojdzie. Obecnie przetom w chorobach rzadkich zapewnia diagnostyka genetyczna. Umożliwia ostateczne ustalenie lub zweryfikowanie diagnozy u pacjenta. To czynnik decydujący w kwalifikacji do badań genetycznych innych członków rodziny w celu udzielenia pełnej porady genetycznej. Poprawa diagnostyki chorób rzadkich, to w szczególności zwiększenie dostępu pacjentów do nowoczesnych metod diagnostycznych z wykorzystaniem wielkoskalowej technologii genomowej, jaką jest całogenomowe sekwencjonowanie (Whole Genome Sequencing–WGS). Powinno być wdrożone zapewnienie odrębnego finansowania ze środków publicznych nowoczesnej diagnostyki chorób rzadkich z wykorzystaniem wielkoskalowych badań genomowych. Przez wiele lat błędnie uważano, że stawianie rozpoznania w przypadku chorób, dla których w danej chwili nie ma terapii, jest niepotrzebne (obecnie leczenie jest dostępne dla niewielkiego odsetka chorych – 5%). Zdaniem ekspertów rozpoznanie przyczynowe (poznanie podłoża molekularnego) kończy odyseję diagnostyczną i umożliwia m.in. terapię dostępnym lekiem, także *off label*, terapię celowaną, właściwą, dobraną indywidualnie opiekę medyczną, (np. unikanie określonych czynników szkodliwych, zapobieganie powikłaniom, nadzór onkologiczny), złagodzenie przebiegu choroby, tj. opóźnienie powikłań lub zmniejszenie nasilenia objawów i zmniejszenie dolegliwości, realizację planów prokreacyjnych (po ustaleniu rozpoznania rodzice częściej decydują się na realizację planów prokreacyjnych), łatwiejsze zaakceptowanie choroby, udział w badaniach klinicznych dotyczących opracowania terapii lub skorzystanie z terapii choroby rzadkiej, jeśli została ona opracowana. Warto mieć na uwadze zalecenia dotyczące kryteriów jakości dla Ośrodków Ekspertkich dla Chorób Rzadkich (OECD) w państwach członkowskich (EUCERD). Jednym z kluczowych elementów OECD w opiece nad pacjentem z chorobą rzadką jest zapewnienie szybkiej, wysokospecjalistycznej, właściwie ukierunkowanej diagnostyki laboratoryjnej, dostępnej zarówno w trybie hospitalizacji, jak i ambulatoryjnym. Z uwagi na fakt, że około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, szczególnego znaczenia nabiera wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych diagnostycznych procedur medycznych wykorzystujących wielkoskalowe badania genomowe.

- 1 Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141>
- 2 Nomenklatura chorób rzadkich w języku polskim. Orphanet. 2017 https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc_Disease_naming_rules_in_Polish.pdf
- 3 Czym jest Orphanet? <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PL>

Wybór właściwego badania genetycznego na wczesnym etapie procesu diagnostycznego ma kluczowe znaczenie w przypadku chorób rzadkich, które są często niejednoznaczne klinicznie lub genetycznie mają niepełną ekspresję kliniczną, nietypowy przebieg czy niejasną etiologię (fenokopie). Właściwa strategia pozwala na istotne skrócenie czasu uzyskania większości rozpoznań choroby z kilku lub kilkunastu lat (obecnie) do średnio 10 miesięcy. W ostatecznym rozrachunku koszt ww. wielkoskalowych badań genomowych jest niższy niż uporczywe prowadzenie wieloletniej diagnostyki kaskadowej, tj. krok po kroku (tzw. „odyseja diagnostyczna”) z wykorzystaniem klasycznych metod genetycznych oraz wielu innych metod diagnostycznych, co często wiąże się z wielokrotnymi hospitalizacjami.

Za pomocą wielkoskalowych badań genomowych można ustalić przyczynę większości chorób rzadkich uwarunkowanych genetycznie. Technologia sekwencjonowania nowej generacji jest obecnie najbardziej wydajną analizą genetyczną, która pozwala na zbadanie całego genomu ludzkiego, jądrowego i mitochondrialnego z wysoką czułością i dokładnością w bardzo krótkim czasie. Efektywne wykorzystanie wielkoskalowych badań genomowych w diagnostyce chorób rzadkich wymaga zarówno właściwego doboru diagnostyki do konkretnej sytuacji klinicznej, jak i umiejętności interpretacji złożonych wyników w kontekście klinicznym. W związku z powyższym konieczne jest zaktualizowanie i rozszerzenie katalogu badań genetycznych o wielkoskalowe badania genomowe oraz ustalenie zasad ich finansowania w diagnostyce pre- i postnatalnej oraz pośmiertnie, co nie było dotychczas ujęte w aktach wykonawczych do ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Zazwyczaj obiektywną trudnością we wprowadzeniu rozwiązań innowacyjnych jest brak bazy aparaturowej i wyszkolonego wysokospecjalistycznego personelu medycznego. W tym przypadku nie jest to poważne ograniczenie, ponieważ aparatura Next Generation Sequencing (NGS) jest już dostępna i z powodzeniem używana przez liczne ośrodki diagnostyczne (Uniwersytety Medyczne, wysokospecjalistyczne szpitale). Konieczne byłoby doposażenie jedynie wybranych jednostek medycznych. Podobna sytuacja dotyczy wykwalifikowanego personelu. W Polsce działają zespoły diagnostyczne dysponujące wiedzą jak tego typu wynik diagnostyczny interpretować. Chociaż koszt jednostkowy badania metodą NGS przewyższa koszt badań genetycznych objętych już refundacją, to łączny koszt diagnostyki choroby rzadkiej u danego pacjenta jest przy ich zastosowaniu znacznie niższy dzięki szybkiemu ustaleniu rozpoznania i uniknięciu „odysei diagnostycznej”. Dodatkowym atutem badania WGS jest uniwersalność danych pozyskiwanych w jego toku. To zasób niezmienny, z którego można korzystać wielokrotnie. Zatem raz uzyskany wynik stanowi punkt referencyjny dla wielokrotnej analizy diagnostycznej opartej na tej samej puli danych, bez konieczności ponownego wykonania badania. W czasie zmienia się tylko wiedza jak tę bazę w sposób wydajny i klinicznie uzasadniony wykorzystywać. Patrząc na tę kwestię w perspektywie planowanego utworzenia Polskiego Rejestru Chorób Rzadkich (PRCR) zgodnie z zasadami FAIR (F=Findable – dane są możliwe do znalezienia, A=Accessible – dostępne, I=Interoperable – interoperacyjne, R=Reusable – możliwe do ponownego wykorzystania) – daje to możliwość monitoringu i gromadzenia baz danych genetycznych Polaków w krajowej, bezpiecznej bazie o wartości klinicznej, epidemiologicznej oraz naukowej. Może to również stworzyć podwaliny do uczestnictwa Polski w europejskim projekcie Beyond One Million Genomes. Warto zwrócić uwagę na kolejną szansę dla diagnostyki innych jednostek chorobowych. Dysponując tym samym typem badania (WGS) uzyskujemy obraz całego genomu. Umożliwia to zatem diagnostykę innych chorób, w szczególności onkologicznych. Dalsze poszerzenie modelu wykorzystania wielkoskalowych badań genomowych do wczesnego screeningu pacjentów pediatrycznych daje nowe możliwości wczesnej diagnostyki pediatrycznych chorób onkologicznych.

Poprawa dostępu do diagnostyki genetycznej w Polsce wpisuje się w założenia operacyjnego Planu dla Chorób Rzadkich na lata 2021-2023. Jednym z celów Planu jest „Poprawa dostępności do laboratoryjnych badań genetycznych w diagnostyce chorób rzadkich”. Realizacja tego celu zakłada: 1. Określenie zapotrzebowania na diagnostykę genetyczną chorób rzadkich w Rzeczypospolitej Polskiej. 2. Określenie populacji docelowej, dla której będzie wykonywana diagnostyka genetyczna (pacjenci z chorobą rzadką, członkowie rodzin osób chorych i inni z grupy ryzyka). 3. Określenie sposobu finansowania diagnostyki genetycznej chorób rzadkich na różnych etapach rozwoju choroby pacjenta (badania prenatalne, postnatalne oraz pośmiertne). 4. Opracowanie wykazu, taryfikacji oraz zasad zlecenia wielkoskalowych badań genomowych w diagnostyce genetycznej chorób rzadkich. 5. Modernizacja infrastruktury i doposażenie laboratoriów wykonujących badania genetyczne, w szczególności wielkoskalowe badania genomowe. Docelowo utworzenie sieci krajowych genetycznych laboratoriów referencyjnych.⁴

4 Warszawa, dnia 27 września 2021 r. Poz. 883 UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich

Diagnozę i określenie działań, które powinny zostać podjęte w zakresie poprawy profilaktyki, wczesnego wykrywania, diagnostyki i leczenia chorób nowotworowych zakłada również Narodowa Strategia Onkologiczna.⁵

Ustawa z dnia 1 grudnia 2022 r. o zmianie ustawy o Funduszu Medycznym oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2022 poz. 2674), od 1 stycznia 2023 r. wprowadza finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej udzielanych osobom do ukończenia 18. roku życia, związanych z diagnostyką genetyczną, zakwalifikowanych jako świadczenia gwarantowane z zakresów ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego. Objęcie powyższych świadczeń finansowaniem ze środków Funduszu Medycznego (subfunduszu terapeutyczno-innowacyjnego) stanowi realizację rekomendacji Rady Funduszu Medycznego i ma na celu zapewnienie dzieciom i młodzieży do ukończenia 18. roku życia szerokiego dostępu do nowych technologii diagnostycznych o udowodnionej efektywności klinicznej.⁶

W 2020 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zarekomendował pozytywnie warunkowo świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych”. WES i NGS powinny być wpisane do koszyka świadczeń gwarantowanych pod warunkiem wdrożenia i uwzględnienia w opisie świadczenia, zaleceń postępowania diagnostycznego określające szczegółowo sytuacje kliniczne, w których oceniana technologia może być zastosowana.⁷

Warto przypomnieć, że raport NIK z 2018 r. pt. „Bezpieczeństwo badań genetycznych” stwierdzał, że w Polsce, mimo dynamicznego rozwoju genetyki, nie ma regulacji prawnych, które określałyby kompleksowo zasady wykonywania poradnictwa genetycznego, bankowania materiału oraz bezpieczeństwa danych genetycznych. Minister Zdrowia nie zorganizował systemu opieki genetycznej i nie stworzył stosownych rozwiązań prawnych w tym zakresie. Raport NIK wskazywał, że kontrolowane jednostki nie zapewniły adekwatnych do zagrożeń rozwiązań techniczno-organizacyjnych, gwarantujących pełne bezpieczeństwo danych genetycznych na każdym etapie wykonywania badania. W związku z brakiem kompleksowych regulacji oraz brakiem nadzoru nad obszarem genetyki, istnieje wysokie ryzyko pomyłek oraz błędnej interpretacji wyników, a także niewystarczającej ochrony danych genetycznych osób badanych.⁸

W 2021 i 2022 r. przeprowadzono badania potrzeb pacjentów z chorobami rzadkimi wśród ok. 50 organizacji pacjentów zrzeszonych w Krajowym Forum Orphan w Polsce. W 2021 roku aż 85 proc. organizacji pacjenckich wymieniło potrzeby obejmujące dostęp do odpowiedniej diagnostyki. W 2022 r. poziom był podobny – 83 proc. organizacji pacjenckich wskazało na konieczność poprawy dostępu do diagnostyki, w tym w szczególności dostępu do badań genetycznych w Polsce.⁹

5 Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej. Dz.U. 2019 poz. 969. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190000969/O/D20190969.pdf>

6 Świadczenia opieki zdrowotnej udzielane osobom do ukończenia 18. roku życia – diagnostyka genetyczna. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/swiadczenia-opieki-zdrowotnej-udzielane-osobom-do-ukonczenia-18-roku-zycia-diagnostyka-genetyczna>

7 Rekomendacja nr 16/2020 z dnia 8 lipca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/030/REK/2020%2007%2008%20Rekomendacja%20nr%2016_2020%20WES.pdf

8 Bezpieczeństwo badań genetycznych. Raport NIK. 2018 r. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf>

9 Jakub Gierczyński, Stanisław Maćkowiak, Krzysztof Jakubiak. Raport pt. „Audyt Krajowego Forum Orphan 2022. Potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce”. Krajowe Forum Orphan, Modern Healthcare Institute, Warszawa 2022

Wykład wprowadzający

Organizacja genomiki w Czechach: badania i diagnostyka

prof. Milan Macek

Zakład Biologii i Genetyki Medycznej, Szpital Uniwersytecki w Motol, Praga, Republika Czeska



Reprezentuję największą instytucję zajmującą się genetyką medyczną w Republice Czeskiej, Zakład Biologii i Genetyki Medycznej – Krajowe Centrum Koordynacji Chorób Rzadkich Szpitala Uniwersyteckiego Motol – II Wydział Lekarski Uniwersytetu Karola w Pradze. Jestem także prezesem Czeskiego Towarzystwa Genetyki Medycznej i Genomiki, które zajmuje się standardami zawodowymi w zakresie genomiki klinicznej/molekularnej i cytogenomiki w kraju. Wszyscy zdajemy sobie sprawę, że większość rzadkich chorób ma podłoże genetyczne. Pacjenci przechodzą przez bardzo długi proces w systemie ochrony zdrowia, żeby się zdiagnozować. Nazywamy to „odyseją diagnostyczną”. Testy genetyczne są kluczem do znalezienia właściwej diagnozy rzadkich chorób i często wyprzedzają długoterminowe standardowe algorytmy diagnostyczne. W Czechach zdaliśmy sobie sprawę, że aby przezwyciężyć Odyseję diagnostyczną, zwiększamy programy szkoleniowe i edukacyjne dla lekarzy, zarówno genetyków, jak i nie-genetyków. W ubiegłym roku zorganizowaliśmy konferencję z okazji 200 lecia urodzin Grzegorza Mendela (www.mendel22.cz) i zajęliśmy się tematyką diagnostyki genetycznej. Chodzi też o pewną nowelizację ustawową, aby po raz pierwszy przeprowadzić badania przesiewowe z badaniami genetycznymi w kierunku SMA i SCID. Wcześniej nie było to dozwolone ze względów etycznych i prawnych. Bardzo zależało nam, żeby włączyć do szkoleń i praktyki klinicznej testy genetyczne. Cieszymy się, że to się udało i Polska może pójść za naszym przykładem. Jesienią 2022 roku w ramach naszej Prezydencji w Radzie UE zorganizowaliśmy warsztaty pt. „W kierunku nowych ram polityki europejskiej – Budowanie przyszłości dla chorób rzadkich”.¹⁰ Jednym z naszych największych sukcesów było to, że uzyskaliśmy poparcie dla takich rozwiązań w 22 krajach z 27 krajów UE, reprezentujących ponad 80% ogólnej populacji UE. W ramach rozporządzenia Parlamentu Europejskiego w sprawie wyrobów medycznych i diagnostyki należy wprowadzić odpowiednie zmiany legislacyjne. Wygląda na to, że przy wsparciu państw członkowskich UE będziemy mogli wprowadzić tę modyfikację i mamy nadzieję, że nadchodząca prezydencja hiszpańska w Radzie UE będzie podążać za tym planem¹¹. Jednocześnie staramy się edukować lekarzy pierwszego kontaktu, bo jak nie myślą o rzadkiej chorobie, jak nie są świadomi, jakie są pierwsze objawy, to nie kierują pacjentów na diagnostykę genetyczną. Nie chodzi więc tylko o refundację nowych technologii, takich jak sekwencjonowanie masowe, ale przede wszystkim o szkolenie lekarzy ogólnych. W tym zakresie dystrybuujemy materiały związane z diagnostyką w chorobach rzadkich¹². I muszę powiedzieć, że ten program jest bardzo skuteczny. Udało nam się zorganizować infolinię ze stowarzyszeniem pacjentów zajmujących się chorobami rzadkimi. Co tydzień otrzymujemy 1–3 pytania od pacjentów i lekarzy, na które zawsze staramy się odpowiedzieć w ciągu 48 godzin. Jednocześnie chcemy przetłumaczyć wszystkie kody Orpha na język czeski. Wiem że w Polsce przetłumaczono kody Orpha na język polski, by przy ich wykorzystaniu rozliczać świadczenia w ramach opieki zdrowotnej. W Czechach mamy specjalne grupy robocze ds. genetyki, w tym grupę zadaniową ds. rzadkich chorób przy Ministerstwie Zdrowia. Mogą Państwo przejrzeć efekty ich pracy i być może zainspirować się w procesie wdrażania podobnych rozwiązań w Polsce. Na moim oddziale organizujemy specjalne sieci współpracy, między ośrodkami klinicznymi w zakresie wad wrodzonych, rzadkich chorób płuc i rzadkich nowotworów. Współpracujemy z innymi laboratoriami również w zakresie endokrynologii czy wad twarzoczaszki. Podkreślam, że interpretacja wyników tych badań musi być bardzo specyficzna dla choroby. Trzeba być bardzo doświadczonym np. w endokrynologii czy kardio-genetyce, żeby sobie z nimi poradzić i „znać swoje geny”. A zatem stworzenie takiej krajowej sieci referencyjnej jest więc tutaj niezbędne.

10 <https://novorozeneckyscreening.vzacna-onemocneni.cz/>

11 Legal Regulation of Genetic Testing in Europe <https://www.eshg.org/europe/genetics-as-medical-specialty/legal-regulation-of-genetic-testing-in-europe>

12 ww.vzacna-onemocneni.cz

Jednocześnie staramy się edukować współpracujących klinicystów. Przygotowujemy specjalne materiały szkoleniowe, np. jak wykorzystać odpowiednie kody Orpha w codziennej praktyce. Organizujemy konferencje i staramy się promować stosowanie kodów, ponieważ przyszłość diagnostyki leży nie tylko w technologii, ale także w świadomości i wiedzy klinicystów. Opublikowaliśmy wytyczne dotyczące sekwencjonowania genetycznego na stronie internetowej Czeskiego Towarzystwa Genetyki Medycznej i Genomiki (www.slg.cz). Wdrażamy „Europe’s Beating Cancer Plan” – mój oddział oraz inne wydziały instytutów w Czechach biorą udział w tej inicjatywie. Przygotowujemy również wytyczne dotyczące rozliczania płatników za badania genetyczne.¹³ Na wspomnianej stronie internetowej znajduje się międzynarodowa baza danych z laboratoriami molekularnymi. Wszystko to jest przejrzyste i transparentne dla wszystkich dostawców. Ostatnia aktualizacja pojawiła się w połowie stycznia 2023 r. Laboratoria aktualizują tutaj swoje portfolio diagnostyczne. Aktualne informacje znajdują się na stronie www.slg.cz oraz obowiązkowa akredytacja zgodnie z artykułami 28-29 naszego zaproszenia 373/2011 – tj. Ustawa o genetyce.¹⁴ Po kliknięciu w bazę danych zobaczą Państwo numery telefonów, a także obowiązkową akredytację zgodnie z normą ISO 15189. Wszyscy, którzy chcą zweryfikować swoją diagnozę, mogą np. jeśli mają daną chorobę rzadką kliknąć i zobaczyć, czy jesteśmy członkiem, czy spełniamy różne standardy akredytacyjne. Można również kliknąć na panele diagnostyczne, które wykonujemy. W Czechach działają 22 europejskie sieci referencyjne. Mają dostęp do środków publicznych i wszyscy są w pełni refundowani z ubezpieczenia solidarnościowego w zakresie zdrowia publicznego. Firmy ubezpieczeniowe, które obejmują większość obywateli Republiki Czeskiej, zwracają koszty diagnostyki molekularnej najczęstszych chorób genetycznych zgodnie z stratyfikacją specjalności 816 – laboratorium genetyki medycznej.¹⁵ Cena testu obejmuje nie tylko analizę, ale również część intelektualną, czyli bioinformatykę i raport końcowy. Choć cena wydaje się wysoka, to ostatecznie ledwo pokrywa nasze koszty, które są bardzo wysokie ze względu na aktualną inflację i kurs wymiany CZK w stosunku do EUR/USD. Co ważne, testowanie genomu musi być powiązane z raportowaniem kodów Orpha. Nasze firmy ubezpieczeniowe akceptują takie rozwiązania. Bardzo się cieszę, że Ministerstwo Zdrowia również dostrzegło, jak ważna jest genetyka molekularna. Instytut Informacji i Statystyki Opieki Zdrowotnej (www.uzis.cz), który podlega czeskiemu Ministerstwu Zdrowia, był zaangażowany w przygotowanie testowych taryf refundacji chorób rzadkich. Teraz naciskamy na implementację kodów m.in. w kardiologii i endokrynologii, w tym we wszystkich innych grupach diagnostycznych chorób rzadkich, abyśmy dokładnie wiedzieli, gdzie pieniądze z publicznego ubezpieczenia zdrowotnego są wykorzystywane do badań genetycznych i jakich chorób to dotyczy. Chcę powiedzieć, że mamy również Narodowe Konsorcjum Genomiki Medycznej.¹⁶ Jest to grupa robocza genetyków molekularnych, zajmująca się głównie badaniami. Współpracujemy również z innymi instytucjami, w tym z Polski. Pracujemy też nad sztuczną inteligencją z kolegami ze Stanów Zjednoczonych czy Izraela. Głównym problemem jest szybko zwiększająca się ilość przechowywanych danych z sekwencjonowania nowej generacji. Bardzo ważne jest posiadanie odpowiednich bio-banków DNA. Docelowo będziemy mieli około 1000 czeskich genomów, które będą reprezentatywne dla całej populacji (www.acgt.cz). Chętnie podzielimy się nimi z naszymi przyjaciółmi i współpracownikami z Polski.

Podsumowanie:

- Większość chorób rzadkich (ponad 80%) ma podłoże genetyczne. Pacjenci, w celu postawienia właściwej diagnozy przechodzą bardzo długi proces w systemie ochrony zdrowia, tzw. „odyseję diagnostyczną”. Testy genetyczne są kluczem do prawidłowego zdiagnozowania konkretnej danej choroby.
- Wprowadzono zmiany w czeskim prawie dotyczące przeprowadzania badań przesiewowych noworodków za pomocą testów genetycznych, co wcześniej nie było możliwe z uwagi na kwestie etyczne.
- Konieczna jest edukacja lekarzy w zakresie chorób rzadkich i diagnostyki molekularnej. W momencie, kiedy lekarze nie będą mieli świadomości nt. pierwszych objawów, które mogą świadczyć o chorobie genetycznej, nie będą wysyłać pacjenta na pogłębioną diagnostykę do lekarza genetyka.
- Działania mające na celu edukację pracowników służby zdrowia niezwiązanych z genetyką, klinicystów (lekarzy pierwszego kontaktu), w jaki sposób powinni korzystać z kodów Orpha. Konieczna jest również współpraca z organizacjami pacjentów.
- Należy dokonać cyfryzacji fenotypu oraz tłumaczenia kodów Orpha, które mogą być wykorzystywane w ramach zwracania kosztów leczenia w opiece zdrowotnej.

13 <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/vykazovani-a-uh rady/informace-pro-poskytovatele-hrazenych-sluzeb-v-odbornosti-816-laborator-lekarske-genetiky>

14 Mandatory Accreditation ISO15189 – Art. 28-29 of Act 373/2011 Coll.

15 <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/vykazovani-a-uh rady/informace-pro-poskytovatele-hrazenych-sluzeb-v-odbornosti-816-laborator-lekarske-genetiky>

16 Národní centrum lékařské genomiky. NCMG.cz

- Republika Czeska posiada specjalne grupy robocze zajmujące się chorobami rzadkimi. Powszechne jest stosowanie testów genomicznych, a interpretacja powyższych danych musi być specyficzna dla choroby. Tworzenie takiej bazy danych jest niezbędne
- Posiadając kody Orpha oraz transparentne bazy danych, wspólnie z firmami ubezpieczeniowymi opracowano kody zwrotów kosztów dla najbardziej powszechnych chorób genetycznych. Testowanie egzomu musi być powiązane z kodami Orpha oraz z ich raportowaniem.
- Dużym problemem jest zwiększenie ilości przechowywanych danych z sekwencjonowania nowej generacji.
- W Czechach istnieje projekt genomiki populacji, który zawiera 1000 genomów, które zostały zsekwencjonowane. Naszym celem jest wniesienie wkładu do europejskiego konsorcjum 1 miliona genomów.
- W momencie, kiedy przeprowadzimy sekwencjonowanie genomów, po dokładnym przebadaniu, będzie można udostępnić ich wyniki np. w Polsce, gdzie populacje w niektórych regionach są bardzo zbliżone.

Wykład wprowadzający

Przyszłość diagnostyki genetycznej w Polsce

**Prof. dr hab. n. med.
Anna Latos-Bieleńska**

Konsultant krajowa w dziedzinie genetyki klinicznej, Przewodnicząca Rady ds. Chorób Rzadkich w Ministerstwie Zdrowia, Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu



Środowisko genetyków klinicznych i laboratoryjnych w Polsce jest małe, ale bardzo ze sobą ściśle współpracujemy. Katalizatorem rozwoju diagnostyki genetycznej w Polsce są dwa wielkie programy narodowe, w których poprawa diagnostyki genetycznej jest ważnym obszarem. Pierwszy program, to Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030. Jest to program wieloletni, wprowadzający kompleksowe zmiany w polskiej onkologii. Ta strategia została przyjęta przez Radę Ministrów w lutym 2020 r., czyli trzy lata temu. Drugi program, to Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021-2023. Fundamentem działań jest wypracowanie kompleksowego modelu opieki dla pacjentów z chorobami rzadkimi. Ten plan został opracowany przez Zespół pod kierunkiem prof. Krystyny Chrzanowskiej w latach 2020-2021 i został przyjęty przez Radę Ministrów w dniu 24 sierpnia 2021. Ale następnie przez osiem miesięcy właściwie się nic nie działo. Plan nie był wdrażany. Dlatego, momentem, kiedy zaczął być wdrażany, było powołanie Rady ds. Chorób Rzadkich w dniu 26 maja 2022 r. Dalszym krokiem była decyzja, że Fundusz Medyczny sfinansuje diagnostykę genetyczną chorób rzadkich u dzieci i młodzieży do 18 r.ż. Rada Funduszu Medycznego w dniu 2 lutego 2023 zarekomendowała sfinansowanie diagnostyki genetycznej u dorosłych w zakresie wysokoprzepustowych badań genomowych. Następną sprawą, to diagnostyka genetyczna w onkologii. Zapotrzebowanie na diagnostykę genetyczną w onkologii jest ogromne, co wynika z epidemiologii nowotworów złośliwych. W zakresie genetyki molekularnej w onkologii mamy diagnostykę zmian somatycznych (badanie komórek nowotworowych) u chorych na nowotwór oraz diagnostykę zmian germinalnych (konstytucyjnych, obecnych w każdej komórce ciała) u chorych na nowotwór oraz u osób zdrowych, z wysokim ryzykiem występowania mutacji. Diagnostyka genetyczna w chorobach rzadkich dotyczy większej grupy pacjentów, niż to się mogłoby wydawać. Epidemiologia chorób rzadkich jest taka, że 6-8 procent populacji zachoruje na jakąś chorobę rzadką, a 80 procent chorób rzadkich to są choroby genetyczne. Oznacza to, że mamy w tej chwili sporą grupę pacjentów z chorobami rzadkimi, która potrzebuje pilnie nowoczesnej diagnostyki genetycznej. W tym zakresie mówimy o diagnostyce prenatalnej, czyli o badaniu płodu, postnatalnej, czyli u osób żyjących – dzieci i osób dorosłych oraz diagnostyce osób zmarłych. Z tym, że badania genetyczne u osób zmarłych są dopiero przedmiotem dyskusji ze względu na jej znaczenie dla osób spokrewnionych. Zgodnie z zapisami Planu dla Chorób Rzadkich poprawa diagnostyki genetycznej dotyczy wszystkich tych trzech grup.

Diagnostyka genetyczna w chorobach rzadkich i w onkologii ma pewne cechy wspólne. Jest **podstawą terapii personalizowanej i ma ogromny i stale rosnący potencjał**. Wykorzystuje głównie wysokoprzepustowe badania genomowe, wymagając laboratoriów wyposażonych w specjalistyczny sprzęt i aparaturę. Diagnostyka genetyczna wymaga wyspecjalizowanej kadry genetyków laboratoryjnych, bioinformatyków i genetyków klinicznych, a docelowo także pielęgniarek genetycznych i doradców genetycznych. Dane genomowe powinny być chronione i gromadzone centralnie. Jest to spowodowane szybkim wzrostem informacji o genomie danej populacji, a biobankowanie umożliwi ułatwienie interpretacji wyników badań genomowych oraz identyfikację mutacji złośliwych. Badania genetyczne muszą być najwyższej jakości, dlatego konieczny jest właściwy nadzór nad laboratoriami genetycznymi. Klinicysta musi wynik badania genetycznego potrafić wykorzystać dla właściwej opieki medycznej nad pacjentem, a w nowotworach dziedzicznych i chorobach rzadkich także nad krewnymi pacjenta. Obecnie diagnostyka genetyczna w Polsce wymaga rekomendacji i standardów opracowanych przez właściwe towarzystwa naukowe i zespoły ekspertów. Dla pełnego wykorzystania potencjału diagnostyki genetycznej konieczna jest edukacja lekarzy POZ, lekarzy specjalistów oraz ogółu społeczeństwa, a także współpraca z organizacjami pacjentów. Konieczna jest ustawa o testach genetycznych regulująca kompleksowo diagnostykę genetyczną.

Obecnie najważniejszym celem naszych działań jest **uzupełnienie listy refundowanych badań genetycznych o wysokoprzepustowe badania genomowe, które nie są refundowane**. Aktualnie wszystkie proste badania genetyczne są refundowane. Badanie całoeksomowe (WES) oraz mikromacierze kliniczne (aCGH) nie są refundowane, Panele celowane NGS są refundowane w onkogenetyce, ale nie w diagnostyce chorób rzadkich. Badania aCGH i WES są po pozytywnej ocenie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. W Ministerstwie Zdrowia toczą się prace w zakresie poszerzenia obszaru diagnostyki dotyczące badań genetycznych. Proces kwalifikacji dotyczy poniżej wymienionych badań i ich implementacji jako świadczeń gwarantowanych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: 1. Badanie metodą porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH); 2. Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych; 3. Analiza ekspresji genu lub kilku genów (w tym genów fuzyjnych) przy użyciu metody Real-Time PCR-ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym.

Działania na rzecz wysokiej jakości badań genetycznych i właściwego wykorzystania diagnostyki genetycznej, to przede wszystkim **certyfikacja laboratoriów genetycznych**. W 2023 r. planujemy certyfikację laboratoriów genetycznych, w szczególności wykonujących wysokoprzepustowe badania genomowe (aCGH, panele celowane NGS oraz WES). Certyfikacja laboratoriów genetycznych jest ujęta w Narodowej Strategii Onkologicznej i Planie dla Chorób Rzadkich. W trzecim kwartale 2023 r. przewidujemy zgłaszanie się i ocena laboratoriów diagnostyki genetycznej chorób rzadkich. Szacuje się, że będzie ok. 10 certyfikowanych laboratoriów w Polsce, jeżeli chodzi o diagnostykę genetyczną w chorobach rzadkich, które spełnią wymagania jakościowe. Nie ma jeszcze ostatecznej odpowiedzi, ile badań będzie trzeba zrobić rocznie, wszystko będzie ogłaszane. Laboratoria nie zostaną w żaden sposób zaskoczone. Jak już będą ustalone wszystkie kryteria, laboratoria zostaną poinformowane dwa, trzy miesiące wcześniej. Jeśli chodzi o laboratoria diagnostyki onkologicznej, kryteria pojawią się trochę później i ich certyfikacja będzie odbywać się oddzielnie. Rozporządzenie dotyczące jakości pracy w laboratorium genetycznym będzie wspólne. Ja osobiście uważam, że powinny być laboratoria centralne, które nie roszczą sobie praw do intelektualnej części. W chorobach rzadkich to to jest bardzo wrażliwa sprawa, bo to jest nasz skarb, nasz majątek. Powinny powstać określone zasady, że to jest tylko usługa, za którą się płaci.

Następnym działaniem jest **opracowanie i wdrożenie standardów i rekomendacji w zakresie wysokiej jakości badań genetycznych i właściwego wykorzystania diagnostyki genetycznej**. Sekcja Guzów Litych Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka pod przewodnictwem Przewodniczącego Sekcji Profesora Artura Kowalika, opracowała już częściowo podstawy certyfikacji dla laboratoriów onkogenetycznych. Aktualny status Standardów, to przesłane dokumentu do Departamentu Lecznictwa MZ w listopadzie 2022 r. W dniu 20 stycznia 2023 r. odbyło się spotkanie, na którym ustalono, że część opracowania wejdzie w skład ogólnych standardów dotyczących diagnostyki genetycznej, a pozostała część utworzy oddzielny dokument dotyczący standardów dot. diagnostyki genetycznej w onkologii i zostanie wydany, jako Obwieszczenie. Standardy są w szerokich konsultacjach w Polskim Towarzystwie Genetyki Człowieka. W Planie dla Chorób Rzadkich toczą się zaawansowane prace w kierunku powstania wspólnych rekomendacji dotyczących certyfikacji laboratoriów genetycznych. Rekomendacje w diagnostyce genetycznej chorób dziedzicznych ze szczególnym uwzględnieniem chorób rzadkich opracowuje Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie Genetyki klinicznej w składzie: Prof. Anna Latos-Bieleńska, Prof. Olga Haus, Prof. Robert Śmigiel oraz Prof. Krzysztof Szczałuba oraz ok. 30 ekspertów. Rekomendacje zostaną ocenione przez Zespół Ekspertów ds. poprawy genetycznej diagnostyki chorób rzadkich i przedstawione MZ w maju 2023 r., a następnie zostaną udostępnione jako Obwieszczenie Ministra Zdrowia. W zakresie optymalizacji opieki

w nowotworach dziedzicznych powstała opinia zespołu ekspertów pod kierunkiem Prof. Jana Lubińskiego. Zespół został powołany w celu monitorowania programów NFZ opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na: raka piersi lub jajnika; Raka jelita grubego lub raka błony śluzowej trzonu macicy; Siatkówcza lub chorobę von Hippel-Lindau. Praca zespołu ekspertów dotyczyła optymalizacji zapisów Programu w celu poprawy dostępności, kryteriów kwalifikacji, kompleksowości i efektywności prowadzonych działań. Uwagi powstały na podstawie doświadczeń realizatorów i ekspertów po trzech miesiącach realizacji Programu. Eksperti wskazali na konieczność doprecyzowania i dopracowania poszczególnych etapów jego realizacji, a opinia została przestana do MZ w styczniu 2023 r.

Kluczowym działaniem jest **zabezpieczenie kadr dla diagnostyki genetycznej z zastosowaniem wysokoprzepustowych badań genomowych**. Wprowadzono zapis w ustawie o medycynie laboratoryjnej umożliwiający wykorzystanie kwalifikacji absolwentów biotechnologii, biomedycyny, genetyki i biologii molekularnej (Dziennik Ustaw 8.11.2022). została również wprowadzona nowa specjalizacja: Medycyna Genetyka Molekularna, a pierwsi specjaliści mogą wejść na rynek nawet pod koniec roku 2023. Aktualnie w Polsce jest ok. 280 specjalistów Laboratoryjnej Genetyki Medycznej, ale w przeliczeniu na pełne etaty jest ich mniej niż 150, a rocznie przybywa mniej niż 15 nowych specjalistów. Bardzo ważne jest również **zabezpieczenie kadr dla poradnictwa genetycznego**. Został całkowicie zmieniony program specjalizacji z Genetyki Klinicznej, odpowiadający medycynie genomowej. Rekrutacja na specjalizację odbywa się wiosną 2023 r. Zaawansowane prace toczą się w Departamencie Rozwoju Kadr Medycznych Ministerstwa Zdrowia nad nową specjalizacją dla magistrów pielęgniarstwa: Pielęgniarka genetyczna. Do Ministra Zdrowia przedstawiła nowa umiejętność: Doradca genetyczny w onkologii. Onkogenetyka, czyli umiejętność dla lekarzy klinicyistów specjalizacji onkologicznych jest już na liście umiejętności lekarskich, a zasady nadawania tej umiejętności są w opracowaniu.

W opracowaniu i po rozmowach w MZ i NFZ jest **wyższa wycena porady genetycznej podsumowującej diagnostykę u pacjenta z chorobą rzadką z zastosowaniem wysokoprzepustowych badań genetycznych, wraz z wydaniem karty informacyjnej**.

Ustawa o Testach Genetycznych, która znakomicie uporządkuje rynek badań genetycznych jest w trakcie przygotowywania. Jest szansa na jej przyjęcie w tej kadencji Parlamentu. Ustawa określi wymogi, co do jakości laboratoriów genetycznych oraz, kto kieruje na testy genetyczne. Wprowadzi wymóg powiązania testów genetycznych z interpretacją wyniku w kontekście rodowodowo-klinicznym i z poradą genetyczną. Określi zasady prowadzenia repozytoriów materiału genetycznego. Wprowadzi regulacje dotyczące przesyłania materiału genetycznego za granicę. Zabezpieczy prawa pacjenta i wprowadzi regulacje bioetyczne

Zagrożenia dla rozwoju badań genetycznych to przede wszystkim brak uchwalenia ustawy o testach genetycznych. To także objęcie diagnostyką genetyczną zbyt małego odsetka chorych. W tym kontekście istotna jest ankieta (formularz elektroniczny) dla lekarzy POZ ułatwiająca identyfikację rodziny ryzyka genetycznego zagrożonej nowotworami dziedzicznymi. To także działania edukacyjne, m.in. Narodowa Platforma Onkologiczna, Platforma Informacyjna „Choroby Rzadkie” dostępne już w 2023 r. Kluczowe są działania administracyjne, np. powiązanie refundacji procedury medycznej (np. zabiegu operacyjnego u chorego z nowotworem) ze skierowaniem na badanie genetyczne. Dużym zagrożeniem dla rozwoju badań genetycznych są ograniczone kadry. W tym kontekście genetyka kliniczna musi stać się specjalizacją priorytetową. Należy wprowadzać nowy zawód medyczny: doradca genetyczny w onkologii dla mgr biotechnologii, mgr zdrowia publicznego, mgr psychologii. Rekomendowana jest zmiana programu studiów z Analityki medycznej (więcej diagnostyki genetycznej), zwiększenie naboru na specjalizację z Laboratoryjnej genetyki medycznej oraz nabór na specjalizację z Medycznej genetyki molekularnej.

Podsumowując, należy stwierdzić, że nastąpił ogromny wzrost zapotrzebowania na diagnostykę genetyczną w onkologii i w chorobach rzadkich. Obecnie w Polsce tworzone są niespotykane wcześniej warunki do rozwoju diagnostyki genetycznej z zastosowaniem wysokoprzepustowych badań genomowych. Diagnostyka genetyczna jest wpisana w Narodową Strategię Onkologiczną oraz w Plan dla Chorób Rzadkich – gwarantuje to racjonalne stosowanie badań genetycznych i ich właściwe wykorzystanie. Finansowanie wysokoprzepustowych badań genomowych z FM jest ogromnym wsparciem dla rozwoju nowoczesnej diagnostyki genetycznej w Polsce. Prowadzone są działania na rzecz usuwania istniejących barier dla rozwoju diagnostyki genetycznej w onkologii i chorobach rzadkich

Podsumowanie:

- Katalizatorem rozwoju diagnostyki w Polsce są dwa programy: Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 oraz Plan dla Chorób Rzadkich na lata 2021–2023
- Podjęta została decyzja, aby Fundusz Medyczny finansował wysokoprzepustowe badania genomowe u dzieci. Czekamy na podobną decyzję w przypadku badań genetycznych u dorosłych.
- Ok. 80% chorób rzadkich to choroby genetyczne.

- Badania genetyczne to: badania prenatalne, postnatalne u osób żyjących (dzieci i dorośli) oraz u osób zmarłych, które obecnie nie są uregulowane.
- Diagnostyka genetyczna jest podstawą terapii personalizowanej, wykorzystuje wysokoprzepustowe badanie genomowe, które wymagają laboratoriów z nadzorem oraz wykształconej kadry tj. genetyków laboratoryjnych, bioinformatyków, genetyków klinicznych. Docelowo wymagane jest uzupełnienie o pielęgniarki genetyczne oraz doradców.
- Wyniki badań genetycznych powinny być gromadzone na poziomie centralnym w jednej wspólnej bazie. Przechowywanie danych genomowych jest dużym wyzwaniem.
- Konieczna jest edukacja na temat diagnostyki genetycznej i chorób rzadkich lekarzy POZ, lekarzy specjalistów oraz współpraca z organizacjami pacjenckimi.
- Ważnym krokiem będzie przyjęcie Ustawy o badaniach genetycznych, która będzie: określać wymogi co do jakości laboratoriów genetycznych, kto kieruje na testy genetyczne; wymóg powiązania testów genetycznych z interpretacją wyniku w kontekście rodowodowo-klinicznym i z poradą genetyczną; zasady prowadzenia repozytoriów materiału genetycznego; regulacje dotyczące przesyłania materiału genetycznego za granicę; prawa pacjenta i wprowadza regulacje bioetyczne.
- Konieczne jest uzupełnienie listy refundowanych badań genetycznych przez NFZ o wysokoprzepustowe badania genomowe. Wszystkie proste badania genetyczne są refundowane.
- Badania CGH i WES nie są refundowane. Panele celowane NGS są refundowane w onkogenetyce, ale nie w diagnostyce chorób rzadkich. Badania CGH i WES są po pozytywnej ocenie przez AOTMiT.
- Przed wprowadzeniem nowych badań genetycznych do refundacji publicznej konieczna jest certyfikacja laboratoriów genetycznych – w tym roku jest zaplanowana ww. certyfikacja laboratoriów, które wykonują wysokoprzepustowe badania genomowe.
- Każde badanie będzie mieć swój kod i będzie rozliczane oddzielnie. Ośrodki eksperckie dla chorób rzadkich, będą mogły kierować na badania genetyczne oraz będą mogły rozliczać ww. badania, ale konieczna będzie współpraca z poradnią genetyczną.
- Ośrodki kliniczne będą mogły korzystać z diagnostyki genetycznej, ale wymagana będzie konsultacja genetyka klinicznego.
- Zabezpieczenie kadr dla poradnictwa genetycznego obecnie jest kluczowe.
- Badanie genetyczne odpowiednio wcześniej wykonane może zmniejszać koszty diagnostyki i hospitalizacji oraz badań nie genetycznych nawet do 20%.

Wykład wprowadzający

PRZYSZŁOŚĆ BADAŃ GENETYCZNYCH W POLSCE

prof. dr hab. n. med. Jan Lubiński

Kierownik Katedry Onkologii oraz Zakładu Genetyki i Patomorfologii Wydziału Lekarskiego, Biotechnologii i Medycyny Laboratoryjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie oraz kierownik Międzynarodowego Centrum Guzów Dziedzicznych



Potrzeba zmiany świadomości zarówno lekarzy, jak i pacjentów na temat badań genetycznych. Najważniejsze, aby wykonywać te badania, gdyż mają fundamentalne znaczenie dla późniejszej terapii. Genetyka ma ogromny potencjał i powinniśmy go dobrze wykorzystać. Wg. analiz zmian molekularnych w 18 tys. rodzin z BRCA 1 i BRCA 2, w 69 ośrodkach, 49 krajów i 6 kontynentów wynika, że powtarzalne mutacje występują we wszystkich grupach etnicznych. To daje nieprawdopodobną łatwość wykrywania nosicieli tych mutacji.

Badanie jest celowane na konkretną zmianę, charakterystyczną dla danej grupy etnicznej, czy dla danego kraju. To jest prosta i szybka metoda. Wynik uzyskujemy po paru dniach i kosztuje to mniej niż 100 euro. W Polsce między 1999 r., a 2022 r. udało się opisać cały panel mutacji związanych z wysokim ryzykiem raków – głównie raka piersi, jajnika i prostaty. Ministerstwo Zdrowia sfinansowało Narodowy Program Diagnostyki i Nadzoru dla Rodzin z Nowotworami Dziedzicznymi oraz Sieć Poradni Rodzinnych Chorób Nowotworowych.¹⁷ Włączenie diagnostyki mutacji złośliwych powoduje, że koszty wykrycia nosiciela mutacji wśród kolejnych pacjentek z rakiem piersi spadają do 4,2 tys. zł, co jest o połowę mniejszym kosztem, niż na Zachodzie. Jeżeli chodzi o jelito grube, to koszt wynosi 1,2 tys. euro. Każda zainwestowana złotówka w diagnostykę zwraca się wielokrotnie, bo tutaj ratujemy życie ludzi w wieku produkcyjnym. Jest bardzo wysokie prawdopodobieństwo, że te mutacje złośliwe będą występowały w wielu innych genach oraz we wszystkich chorobach rzadkich. Bardzo ważne jest, żebyśmy rozwinęli bazę danych w Polsce. Powinniśmy gromadzić dane w sposób scentralizowany, w postaci rejestru. W przyszłym miesiącu będziemy prowadzić pierwsze testy chipa, który przez ostatnie dwa lata budowaliśmy. Na tym chipie znajduje się ponad dwa tysiące polskich mutacji, jak również innych genetycznych markerów ok. 800 genów. To dotyczy raków i nie raków, oraz oczywiście chorób rzadkich. Tak naprawdę, mutacje złośliwe predysponują do nowotworów dziedzicznych, które są traktowane, jako choroby rzadkie. Za ok. 50 euro przetestujemy ok. 2 tys. zmian. Jest to nowa jakość, którą wkrótce wprowadzimy w genetyce. Diagnostyczne algorytmy powinny absolutnie zostać włączone do kliniki, jako jeden z elementów wykorzystania potencjału mutacji złośliwych. To będzie medycznie, i ekonomicznie efektywne. Nie jest potrzebne testowanie wieloosobowe. Mutacje złośliwe powinny być przetestowane w poradni genetycznej u każdego pacjenta onkologicznego. Genetycy powinni cały ten proces koordynować i nadzorować. Powinniśmy rozszerzyć bazę osób, które będą w tym uczestniczyły. Szczególnie istotna jest umiejętność pracy z pacjentami, dlatego tak ważna jest specjalizacja i zwiększenie liczby osób, które będą pracowały w odpowiednim standardzie. Powinniśmy osoby, które mają te odpowiednie umiejętności motywować i na bieżąco weryfikować, czy reprezentują odpowiedni poziom. Rekomendowane jest uzupełnienie koszyka świadczeń gwarantowanych o wszystkie badania, jakie są przydatne i są wartościowe w diagnostyce genetycznej w medycynie.

Podsumowanie:

- Konieczna jest optymalizacja opieki genetycznej w nowotworach dziedzicznych.
- Diagnostyka wymaga poradnictwa genetycznego.
- Konieczny jest wykwalifikowany personel medyczny.
- Wymagana jest certyfikacja lekarzy klinicystów oraz wprowadzenie zawodu pielęgniarki genetycznej.
- Dostępne są wszystkie metody badań genetycznych o wartości predykcyjnej dla postępowania z pacjentem.
- Algorytmy diagnostyczne muszą uwzględniać badanie założyciela w sposób zapewniający skuteczność medyczną i ekonomiczną.
- Potrzebne są badania na dużą skalę, ale przy odpowiednich standardach. Genetycy muszą być koordynatorami/nadzorcami powyższych analiz, w tym części laboratoryjnej i klinicznej.
- Genetyka nie musi być zabójczo droga – może być opłacalna – zorganizujemy się.

¹⁷ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/rodzinne-predyspozycje-do-nowotworow-zlosliwych-badania>

ROUNDTABLE: PRZYSZŁOŚĆ DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ W POLSCE

prof. dr hab. n. med. Olga Haus

Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Kierownik Katedry Genetyki Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu



Niezwykle dynamiczny rozwój genetyki i biologii molekularnej w XXI wieku wymaga współdziałania różnych i niezależnych gremiów specjalistów, których celem jest wykorzystanie osiągnięć naukowych w wymienionych dziedzinach dla dobra ogólnego. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka, założone w roku 1993, skupia blisko 500 członków z grona lekarzy – genetyków klinicznych, diagnostów specjalizujących się w dziedzinie laboratoryjnej genetyki medycznej oraz osób reprezentujących inne specjalności z zakresu nauk medycznych, biologicznych, humanistycznych i innych. Niezbędne jest stałe opracowywanie i udoskonalanie standardów metodycznych i prawnych dotyczących badań naukowych w zakresie genetyki medycznej, klinicznej, a także biologii molekularnej oraz możliwości i zakresu ich wykorzystania w medycynie. Genetycy nie lekceważą również problemów etycznych związanych z rozwojem nauk biologicznych i biomedycznych. Oczekują jednak prowadzenia w tym zakresie kompetentnej i opartej na faktach debaty publicznej z udziałem ekspertów, w miejsce osób przypadkowych. Odrębnym zagadnieniem jest odpowiednia ochrona danych osobowych związanych z wykonywanymi testami i badaniami genetycznymi. Wiąże się to w części także z odpowiednim gromadzeniem, wykorzystaniem oraz ochroną próbek materiału biologicznego uzyskiwanego dla celów badań naukowych oraz świadczeń medycznych. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka stawia sobie za zadanie uczestnictwo również w odpowiedniej edukacji społeczeństwa w zakresie postępów genetyki i biologii molekularnej. PTGC zwraca uwagę, że już obecnie testy genetyczne dla celów zdrowotnych mają zastosowanie praktycznie w każdej dziedzinie medycyny. Z jednej strony demonizuje się niebezpieczeństwa związane z rozwojem genetyki, co oczywiście powinno podlegać nadzorowi, a z drugiej konieczne jest podkreślanie miejsca jakie zajmuje genetyka we współczesnej medycynie, zarówno w chorobach dziedzicznych jak i powszechnie występujących chorobach nabytych. Rozwój genetyki i biologii molekularnej integralnie wiąże się także z pojęciem medycyny personalizowanej. PTGC nadal i uparcie będzie apelować do kolejnych polskich rządów, przedstawicieli administracji państwowej oraz organizatorów ochrony zdrowia o ratyfikację Europejskiej Konwencji Bioetycznej, co w sposób oczywisty uciętoby szereg spekulacji wokół genetyki i możliwości jej wykorzystania. Niezbędne jest wykorzystanie złożonych i składanych przez genetyków projektów ustaw mających regulować wykonywanie testów genetycznych dla celów zdrowotnych i dla celów szeroko pojętej identyfikacji osób. Obecny stan prawny grozi szeregiem nadużyć w tym zakresie. PTGC czuje się powołane do stymulowania inicjatyw we wszystkich wymienionych grupach problemów oraz do współdziałania ze wszystkimi osobami lub instytucjami zainteresowanymi tymi zagadnieniami, zapraszając do współpracy i taką współpracę oferując.¹⁸

System diagnostyki, terapii oraz opieki nad pacjentami z chorobami rzadkimi niewątpliwie wymaga kompleksowej reformy. Należy postawić na edukację w zakresie diagnostyki chorób rzadkich środowiska studentów uczelni medycznych oraz lekarzy innych specjalności niż genetyka kliniczna, a także społeczeństwa i decydentów. Medycy z różnych dziedzin, niestykający się na co dzień z tymi pacjentami, bardzo często nie wiedzą, że dany objaw może być sygnałem choroby rzadkiej. Wielu pacjentów krąży od jednego lekarza do drugiego, szukając pomocy i wykonując kolejne badania. Ta odyseja diagnostyczna trwa często kilka, kilkanaście czy nawet kilkadziesiąt lat, podczas gdy ludzie z chorobami powszechnymi diagnozę otrzymują bardzo szybko. W związku z tym konieczne jest zwiększenie liczby lekarzy specjalistów w dziedzinie

¹⁸ <https://ptgc.pl/o-towarzystwie/>

genetyki klinicznej, ponieważ właśnie oni są w stanie skutecznie zająć się pacjentami z chorobami rzadkimi. Uważam, że duża jest w tym rola państwa, które powinno objąć szczególną opieką tę specjalizację, by zachęcić studentów do jej wyboru. Obecnie decyduje się na nią zaledwie kilka osób rocznie w skali kraju. Fundusz Medyczny nie ogranicza finansowo badań genetycznych u dzieci, ale cały czas mamy problem z diagnozowaniem dorosłych,. Szczególnie tych pacjentów, którzy chorują na choroby rzadkie, które są wykryte dopiero w wieku dorosłym. Pacjenci często trafiają na badania za późno, przechodząc całą odyseję diagnostyczną. Te badania są o wiele trudniejsze, a na koniec okazuje, że dla dziecka można to zrobić od ręki jednorazowo, a dla dorosłego jest to niemożliwe. Badanie genu fundatora jest pierwszym etapem badania, a w następnym etapie diagnostykę się rozszerza również o inne geny. Przygotowywany test będzie badaniem wielu wstępnych mutacji, tzw. screening, a dopiero później nastąpią właściwe badania. To oznacza, że np. w przypadku diagnostyki raków piersi, badamy w pierwszym etapie mutacje fundatora, bo one są najczęstsze, a w drugim NGS. Zgadzam, że mogą być bardzo duże trudności, jeżeli chodzi o kadry medyczne. Jest jednak nadzieja, że przynajmniej w pierwszych naborach, to będą ludzie, którzy już są zatrudnieni w laboratoriach. To jest nasza w zasadzie jedyna nadzieja, że po prostu zechcą wrócić do tych laboratoriów. W diagnostyce genetycznej musi być miernik jakości, czy to będą certyfikaty lokalne, to też ISO. W tym wszystkim laboratoria uczelniane przegrywają, jeżeli mówimy o uczelniach wyższych. Uczelnie nie są zainteresowane płaceniem za ISO, czy w ogóle jakimkolwiek wkładem pracy do tego, żeby laboratorium uzyskało akredytację. To jest akredytacja dla całej uczelni, a osobą występującą akredytację jest rektor. Ale rektorzy wyższych uczelni nie są tym zainteresowani, bo to dotyczy głównie laboratoriów diagnostycznych. Bardzo ważne jest tworzenie centrów diagnostyczno-terapeutycznych w większych miastach, np. wojewódzkich. Powinny one obejmować wiele grup chorób rzadkich (poradnie genetyczne i ośrodki genetyki klinicznej/medycznej) albo – w uzasadnionych przypadkach – tylko poszczególne schorzenia (centra eksperckie). Dzięki temu pacjenci nie będą musieli błąkać się między ośrodkami w poszukiwaniu specjalistów, bo w jednym miejscu będą mieli zapewnioną pełną diagnostykę, terapię, rehabilitację oraz wytyczne co do dalszego postępowania. Ważne jest przy tym upowszechnienie całogenomowych metod diagnostycznych, które w innych krajach UE są złotym standardem diagnostycznym, u nas wciąż nieuwzględnionym w koszyku świadczeń. Oczywiście, będzie to możliwe tylko wtedy, gdy zostaną one objęte refundacją, co jednocześnie obniży koszty całej diagnostyki chorób rzadkich. Jestem zdania, że wszystkie diagnostyczne badania genetyczne powinny znajdować się w koszyku świadczeń jako odrębnie kontraktowane, bez żadnych ryczałtów. Nie każdą osobę z podejrzeniem choroby rzadkiej stać, żeby zapłacić kilka tysięcy za takie badanie, stąd tak wiele schorzeń pozostaje nierozpoznanych. Istotne jest też dofinansowanie badań naukowych w kierunku patomechanizmów, diagnostyki oraz leczenia chorób rzadkich. Dobrym rozwiązaniem mogłoby być np. stworzenie osobnej ścieżki, która ułatwiłaby realizację tego typu projektów.

prof. dr hab. n. med. Michał Witt

**Dyrektor Instytutu Genetyki Człowieka PAN,
Przewodniczący Komitetu Genetyki Człowieka
i Patologii Molekularnej Polskiej Akademii Nauk;**



Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk istnieje od roku 1974, do roku 2003 funkcjonował pod nazwą: Zakład Genetyki Człowieka PAN. Instytut posiada prawo nadawania stopnia doktora nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna i doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie biologia medyczna. Osiągnięcia pracowników sprawiają, że nasz Instytut jest wiodącym ośrodkiem genetyki człowieka w Polsce i cenionym partnerem w szeroko prowadzonej współpracy z placówkami w kraju i za granicą. Główne dziedziny badawcze Instytutu to cytogenetyka, genetyka molekularna, patologia komórkowa, biologia rozrodu, mutagenesa i biotechnologia. Badania prowadzone w Instytucie obejmują również zagadnienia związane z transgenezą, epigenetyką, genomiką, transkryptomiką i proteomiką. Prowadzone w Instytucie badania genetyczne mają nie tylko aspekt poznawczy, ale dzięki szerokiej współpracy z placówkami medycznymi znajdują zastosowanie w diagnostyce i leczeniu chorób.¹⁹

W Polsce mamy już laboratoria bardzo dobrze wyposażone zaawansowane w diagnostyce genetycznej, zarówno w wykonywaniu badań jak i przechowywaniu danych. Mam obawę, że oprócz tych 10 certyfikowanych laboratoriów, będzie istniała masa innych, gdzie pieniądze będą wydawane bez sensu. Nowe laboratoria będą tworzone w sektorze prywatnym, czy nawet w jednostkach klinicznych publicznej służby zdrowia na zasadzie „kupię sobie aparat i zatrudnię jednego biotechnologia i to starczy”. To są drogie technologie i zdecydowanie refundacja jest tutaj kluczowa i niezwykle pomocna, ale musimy jeszcze pamiętać o kadrach. Brakuje odpowiednio wykształconych ludzi na rynku i mam nadzieję, że nowe programy specjalizacyjne wypełnią tę lukę. Ja się boję takiej sytuacji, że ustawa nie zostanie uchwalona, a ruszą te specjalizacje i ci ludzie będą z konieczności pracowali w prywatnych firmach. Więc mamy tutaj taki problem, który przed tym przed nami stoi i myślę, że analogicznie sprawa się ma z bioinformatykami. Tutaj praktycznie biorąc przeskoczenie bariery finansowej jest już w ogóle poza naszymi możliwościami finansowymi. Chociaż ciągle, na szczęście tych bioinformatyków mamy. Była mowa o doradcach genetycznych. Ten problem wraca już przecież od lat. To nie jest nic nowego. Natomiast muszę powiedzieć, że udało mi się spotkać z wydziałami psychologii, które byłyby bardzo zainteresowane, by taką specjalność wprowadzono. Mamy jeszcze jeden poważny problem. To jest kwestia wysyłki materiału do Chin. Komitet Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN wskazuje na pilną potrzebę prawnej regulacji kwestii diagnostyki i badań genetycznych. Lekceważenie tego problemu może mieć katastrofalne skutki – również związane z bezpieczeństwem państwa. Komitet Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN opublikował stanowisko w sprawie testów genetycznych i badań genomowych zlecanych za granicą. Zalecił w nim polskim instytucjom naukowym wykonującym sekwencjonowanie materiału genetycznego poza krajem rezygnację z usług dalekowschodnich firm biotechnologicznych lub przynajmniej – zachowanie maksymalnej ostrożności w tym względzie. W dokumencie napisano, że obecnie w dalekowschodnich laboratoriach może znajdować się ok. 100 tys. kompletnych polskich genomów, a nad zawartymi w nich wrażliwymi danymi osobowymi nie ma żadnej kontroli. Większość europejskich krajów ma prawo normujące wykonywanie testów, badań genetycznych, uprawianie genetyki medycznej. O takie prawo w Polsce bezskutecznie genetycy zabiegają od lat. W 2012 r. grupa ekspertów opracowała projekt ustawy o wykonywaniu testów genetycznych dla celów zdrowotnych. Projekt trafił do ministra zdrowia, potem słuch po tym tekście zaginął – przepisów nie ma do dziś. W swoim stanowisku Komitet podkreśla, że w Chinach są podmioty, które przechowują i reanalizują materiał biologiczny oraz dane genetyczne w zakresie wykraczającym poza cele oryginalnie zleczonej procedury, bez wiedzy i zgody zleciennodawców. Mogą mieć możliwość zdominowania rynku farmaceutyków, laboratoryjnej diagnostyki medycznej, a nawet broni biologicznej. Kontrwywiad USA uznał takie działania za zagrożenie dla bezpieczeństwa narodowego i ekonomicznego. Zdaniem Komitetu Genetyki Człowieka i Patologii Molekularnej PAN rozwiązaniem problemu jest uniezależnienie się w dziedzinie badań genetycznych i sekwencjonowania genomów od podmiotów o wątpliwej reputacji. Polski rynek NGS (sekwencjonowania nowej generacji) jest w pełni zabezpieczony technicznie i może zaspokoić krajowe potrzeby w tym zakresie. W kierowanym przez mnie Instytucie Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu, tuż po wybuchu pandemii, utworzono Laboratorium Diagnostyki COVID-19.

¹⁹ Instytut Genetyki Człowieka PAN. <https://igcz.poznan.pl/instytut/>

W laboratorium opracowany został test RT-PCR na COVID-19, do diagnostyki wprowadzony został też pierwszy w Polsce test różnicujący COVID-19 i gripę. Laboratorium analizuje budowę i zmienność genomów wariantów SARS-CoV-2. Wyniki wprowadzane są do ogólnodostępnych baz danych. W otwartym w 2021 r. Innowacyjnym Centrum Medycznym przy IGC PAN uruchomiona została pracownia sekwencjonowania genomowego. Własna pracownia sekwencjonowania uniezależnia Instytut od usług zewnętrznych w tym zakresie, ale także będzie dużym wsparciem dla szpitali i jednostek klinicznych w całym kraju.

Marceli Ragan

Kierownik Działu Nauki, Agencja Badań Medycznych

Choroby rzadkie od samego początku istnienia Agencji znajdują się w obszarze jej zainteresowania, czego dowodem jest m.in. ogłoszenie w 2021 roku dedykowanego konkursu na niekomercyjne badanie kliniczne w obszarze chorób rzadkich. Znaczna część z nich ma podłoże genetyczne i ABM dostrzega potencjał w badaniach genetycznych chorób rzadkich, bo posiadając wyniki badań na szerokiej populacji możemy dostrzegać predyspozycje dla poszczególnych chorób na poziomie molekularnym. Prowadzone są prace, aby przodujące ośrodki w Polsce posiadały swoje zasoby danych – ogłoszony został konkurs na Regionalne Centra Medycyny Cyfrowej, gdzie wskazano, aby minimalny zakres danych obejmował również dane genetyczne. Prowadzone są działania, aby przodujące ośrodki w Polsce rozwijały się na poziomie genotypowania i aby w sposób ustandaryzowany zbierały ww. dane, które w dalszym etapie rozwoju sieci RCMC będą centralizowane na poziomie Agencji.



Prof. dr hab. n. med. Maria Sęsiadek

Kierownik Zakładu Genetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, wiceprezes Polskiego Towarzystwa Genetycznego

Oparcie diagnostyki o mutacje złośliwe jest dobrym badaniem przesiewowym populacji, ale nie jest to metoda dogłębnie diagnostyczna dla pojedynczego pacjenta. Takie badanie wbrew pozorom wymaga również bardzo precyzyjnej porady genetycznej, dlatego że ubocznym efektem oparcia diagnostyki o wybrane zmiany jest to, że jeżeli takie badanie nie jest wsparte bardzo rzetelną i dokładną diagnostyką genetyczną, to prowadzi do fałszywego poczucia bezpieczeństwa dla wielu pacjentów („nie mam mutacji genu BRCA 1, w związku z tym jestem wolna od obciążenia ryzykiem nowotworu”). A tymczasem te mutacje, które dotychczas były w Polsce diagnozowane, dotyczą maksymalnie 50% pacjentek, u których rak piersi rozwija się na bazie mutacji BRCA 1. Nasuwają się pytania: Co z wersją BRCA 2? Co z wszystkimi pozostałymi genami, które są przyczyną dziedzicznych postaci zespołu predyspozycji do raka piersi i jajnika? Podzielać opinię Prof. Lubińskiego, że program ministerialny był oparty o diagnostykę mutacji oraz o poradnictwo genetyczne z możliwością poszerzenia diagnostyki. I takie postępowanie, jeżeli mówimy o pojedynczym pacjencie, jest postępowaniem właściwym. Wprowadzenie finansowania badań genetycznych w onkologii, doprowadziło do tego, że większość dyrektorów placówek klinicznych korzystała z laboratoriów, radykalnie zaniżając stawki. Jediną efektywną metodą jest stworzenie sieci jednostek referencyjnych i wprowadzenie zastrzeżenia, że te placówki kliniczne, które korzystają z być może wysoko kosztowej, bardzo szeroko zakresowej diagnostyki laboratoryjnej, muszą korzystać z referencyjnej sieci jednostek, które są pod ścisłym nadzorem i jak będzie mniej, to jestem przekonana, że będzie można walczyć o lepsze finansowanie.



Prof. dr hab. n. med. Bartosz Wasąg

Kierownik Zakładu Biologii i Genetyki Medycznej,
Gdański Uniwersytet Medyczny (GUMed)

Coraz częściej badania genetyczne są niezbędne dla prawidłowej diagnostyki i leczenia coraz większej grupy pacjentów. Zatem istotne są działania, które usystematyzują dostęp pacjentów do wysokiej jakości badań genetycznych. Kluczowe jest opracowanie schematów diagnostycznych, które zdefiniują zakres badań molekularnych, które należy wykonać u określonych chorych. Wymusi to stosowanie najbardziej efektywnych metod diagnostycznych, jednocześnie ograniczy liczbę badań zbędnych lub realizowanych z wykorzystaniem nieodpowiednich technik. Ze względu na ciągły rozwój biologii molekularnej, takie schematy powinny być systematycznie aktualizowane tak aby zapewnić pacjentom jak i lekarzom dostęp do najbardziej optymalnych rozwiązań diagnostycznych. Bardzo cenne są działania Agencji Badań Medycznych, która organizuje konkursy na niekomercyjne badania kliniczne lub eksperymenty badawcze – badania typu *head to head*. Takie badania pozwalają bowiem na porównanie efektywności, zarówno ekonomicznej jak i diagnostycznej, istniejącego standardu diagnostycznego i nowych metod. Realizacja takich badań powinna zatem ułatwić późniejsze wdrożenie nowoczesnych rozwiązań do praktyki diagnostycznej i tym samym zapewnić dalszy rozwój tej dziedziny medycyny laboratoryjnej.

Ważna jest również aktualizacja wyceny świadczeń, w ramach których realizowane są badania molekularne. Z perspektywy osoby zarządzającej laboratorium, jest to istotny problem, szczególnie w ostatnim czasie, ze względu na obserwowany wzrost między innymi kosztów osobowych czy odczynników. Poza tym, laboratoria diagnostyczne coraz więcej środków przeznaczają na działania pro jakościowe, takie jak np. certyfikacja, wewnątrz- i zewnątrz- laboratoryjne kontrole jakości, weryfikacja wykorzystywanych metod diagnostycznych, ciągłe monitorowanie procesów laboratoryjnych czy szkolenia zespołu. Działania te są jak najbardziej pożądane, gdyż są niezbędne do uzyskania wiarygodnych wyników badań genetycznych, które stanowią podstawę do podejmowania dalszych decyzji klinicznych. Wymagają jednak odpowiednich nakładów finansowych. Zwiększenie wyceny wybranych świadczeń pozwoli również na wprowadzenie kolejnych metod diagnostycznych, ze względu na brak refundacji obecnie niedostępnych, a często już dzisiaj niezbędnych do diagnostyki określonych grup chorych.



Prof. dr hab. n. med. Marcin Moniuszko

Prorektor ds. Nauki i Rozwoju,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Chciałbym podzielić się naszym doświadczeniem, które zgromadziliśmy na Uniwersytecie Medycznym Białymstoku w ciągu ostatnich kilku lat poprzez skoncentrowanie naszych sił i środków na badaniach całogenomowych u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Udało nam się stworzyć system, którego podstawą jest utrzymanie wysokiej jakości wykonywanych procedur. Jakość diagnostyki genomowej jest w znacznej mierze uzależniona od utrzymania odpowiedniej jakości poszczególnych etapów procesu, od momentu pobrania próbki do analizy informatycznej. Do tej pory, w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, wykonano około 5–6 tysięcy analiz całogenomowych u pacjentów onkologicznych. Oczywiście jest to możliwe, dzięki temu, że korzystaliśmy i korzystamy z bardzo nowoczesnej infrastruktury badawczej. Za chwilę, w czerwcu 2023 r. mamy nadzieję, że pojawi się w naszym laboratorium urządzenie, które umożliwi obniżenie kosztów sekwencjonowania całego genomu do ok. 200–300 USD i da możliwość wykonania kilkuset badań jednocześnie. To będzie przełomowe pod względem ekonomicznym, bo koszty przestaną być barierą w wykonaniu badania. Za chwilę będzie wyścig o kolejne urządzenia, ale mamy nadzieję, że państwo polskie pozostanie w tym wszystkim rozsądne pod względem tego, że to nie chodzi o ilość, tylko chodzi o jakość wykonywanych badań. Bardzo się cieszymy, że te badania, które są u nas wykonywane mają międzynarodowe certyfikaty. Ważne, aby w ustawie i w rozporządzeniach, które będą opisywały kryteria certyfikacji laboratoriów wykonujących badania genetyczne i genomowe, pojawiły się też kwestie związane np. z jakością pobrania, transportu próbek, a także całej ścieżki transportu tej próbki, która ma zostać



poddana analizie całogenomowej Kluczowy jest również dostęp do bioinformatyków, którzy są regularnie wyławiani przez podmioty prywatne. To są specjalizacje deficytowe i nie wiem, czy będzie nas stać, by znaleźć takich bioinformatyków, którzy będą związani wyłącznie z sektorem publicznym.

Dr n. med. Magdalena Niemira

**Laboratorium Genomiki i Analiz Epigenetycznych,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Certyfikacja laboratoriów wykonujących badania genetyczne jest kluczowa, aby uzyskać wysokiej jakości badania egzomowe. W tym celu powinniśmy dysponować aparatami o wysokiej przepustowości. Istotne jest również określenie w wymogach certyfikatu udziału konkretnej liczby informatyków oraz usług zewnętrznych firm bioinformatycznych. Ważna jest też kwestia nowej specjalizacji z dziedziny genetyki medycznej. Zawody przyporządkowane pracy w laboratoriach diagnostyki genetycznej nie są zawodami medycznymi, dlatego też stawki, które są proponowane wspomnianej kadrze nie są ustawowo określone. Są one niższe, niż stawki wynagrodzeń dla diagnostów laboratoryjnych ze specjalizacją. To może stanowić problem, ponieważ dyrektorzy szpitali mogą interpretować przepisy na niekorzyść nowej specjalizacji.



Prof. dr hab. n. med. Maciej Borowiec

**Sekretarz Zarządu Polskiego Towarzystwa Genetyki
Człowieka**

Genetyka medyczna to szybko rozwijająca się dziedzina nauki. Kluczowe jest, aby wszyscy interesariusze systemowi znali najważniejsze zasady genetyki i ich zastosowanie kliniczne. Naszym celem jest zintegrowanie najnowszych osiągnięć genetyki molekularnej i genomiki z praktyką kliniczną. Kluczowa w tym procesie jest certyfikacja laboratoriów oraz nadzór kto, jak i gdzie wykonuje badań genetyczne. Oczywiście w tym procesie fundamentalną rolę pełni refundacja publiczna badań genetycznych ze środków publicznych.



WNIOSKI

1. Diagnostyka genetyczna jest umożliwiała prawidłowej diagnozy i terapii większości chorób rzadkich genetycznych, nowotworów oraz innych chorób.
2. Badania genetyczne powinny być wykonywane tylko przez certyfikowane laboratoria. Cały proces powinna regulować dedykowana ustawa.
3. Uzyskany wynik badania genetycznego powinien być zawsze rozpatrywany w kontekście klinicznym przez profesjonalne kadry medyczne.
4. Jest olbrzymia potrzeba edukacji i zmiany świadomości zarówno lekarzy, jak i pacjentów na temat fundamentalnej roli badań genetycznych w całym procesie diagnozy i leczenia.
5. Kluczowym warunkiem dostępności pacjentów do badań genetycznych jest ich adekwatne do kosztów finansowanie publiczne. Kluczowe w tym zakresie są wytyczne diagnostyczne oraz wpisanie badań z zakresu diagnostyki molekularnej do koszyka świadczeń gwarantowanych.

REKOMENDACJE

1. Rekomendowane jest uchwalenie Ustawy o testach genetycznych, regulującej kompleksowo zagadnienie, proces i zakres finansowania badań genetycznych w Polsce.
2. Rekomendowana jest certyfikacja laboratoriów wykonujących badania genetyczne oraz regularny pomiar jakości ich pracy.
3. Rekomendowane jest uporządkowanie, wycena i poprawa dostępu refundacyjnego do badań w zakresie diagnostyki genetycznej w Polsce – w szczególności wysokoprzepustowe analizy genetyczne, takie jak aCGH, panel genów oparty na NGS i WES.
4. Rekomendowane jest poszerzenie zakresu finansowania badań genetycznych z Funduszu Medycznego o populację dorosłych pacjentów z chorobami rzadkimi.
5. Rekomendowane jest kompleksowe podejście do wzrostu edukacji, świadomości i znaczenia medycyny genomowej wśród studentów kierunków medycznych, kadr medycznych oraz organizacji pacjentów.

BIBLIOGRAFIA

1. Bezpieczeństwo badań genetycznych. Raport NIK. 2018
<https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf>
2. Czym jest Orphanet?
<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PL>
3. Instytut Genetyki Człowieka PAN.
<https://igcz.poznan.pl/instytut/>
4. Jakub Gierczyński, Stanisław Maćkowiak, Krzysztof Jakubiak. Raport pt. „Audyt Krajowego Forum Orphan 2022. Potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce”. Krajowe Forum Orphan, Modern Healthcare Institute, Warszawa 2022
5. Legal Regulation of Genetic Testing in Europe
<https://www.eshg.org/europe/genetics-as-medical-specialty/legal-regulation-of-genetic-testing-in-europe>
6. Národní centrum lékařské genomiky. NCMG.cz
7. Nomenklatura chorób rzadkich w języku polskim. Orphanet. 2017
https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc_Disease_naming_rules_in_Polish.pdf
8. Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka.
<https://ptgc.pl/>
9. Rekomendacja nr 16/2020 z dnia 8 lipca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/030/REK/2020%2007%2008%20Rekomendacja%20nr%2016_2020%20WES.pdf
10. Rozliczanie genetycznych badań diagnostycznych w chorobach nowotworowych. Zalecenia 2018. Polska Koalicja Medycyny Personalizowanej – Stowarzyszenie. 2018
<https://www.infarma.pl/assets/files/innowacje/PKMP%20ZALECENIA%20ROZLICZANIE%20BADA%20C5%83%20GENETYCZNYCH%202018.pdf>
11. Rozporządzenie (WE) NR 141/2000 parlamentu europejskiego i rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/ALL/?uri=CELEX%3A32000R0141>
12. Ustawa z dnia 26 kwietnia 2019 r. o Narodowej Strategii Onkologicznej. Dz.U. 2019 poz. 969.
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190000969/O/D20190969.pdf>
13. Warszawa, dnia 26 października 2020 r. Poz. 1875 USTAWA z dnia 7 października 2020 r. o Funduszu Medycznym
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200001875>
14. Warszawa, dnia 27 września 2021 r. Poz. 883 UCHWAŁA NR 110 RADY MINISTRÓW z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich