

Rekomendacja nr 60/2018

z dnia 15 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych

Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, nie uzasadniają zakwalifikowania wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej nie pozwalają na postawienie jednoznacznych wniosków o wyższości wnioskowanej metody diagnostycznej nad cytologią konwencjonalną. Badania sugerują, że pod kątem ocenianej czułości i swoistości testów diagnostycznych, porównywane metody diagnostyczne wykazują zbliżoną skuteczność. Podobnie wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania obydwu metod diagnostycznych w profilaktyce raka szyjki macicy.

Warto wskazać, że analiza kliniczna nie dostarcza także informacji na temat wpływu wykorzystania cytologii na podłożu płynnym na wskaźniki epidemiologiczne związane z rakiem szyjki macicy. Niemożliwe jest zatem stwierdzenie, że dzięki zastosowaniu cytologii na podłożu płynnym możliwe jest zmniejszenie liczby zgonów z powodu nowotworów.

Istotnym aspektem jest także prognozowany znaczący wpływ na budżet płatnika publicznego, po ewentualnym włączeniu świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych. Poza wyższym kosztem samej procedury, konieczne jest także wyposażenie laboratoriów oraz przeszkolenie personelu, co generować może dodatkowe koszty dla świadczeniodawców.

W analizowanej Karcie Problemu Zdrowotnego wskazano także na argument, że możliwość wyboru testu diagnostycznego przełoży się zarówno na zwiększanie zgłaszalności pacjentek

do badań profilaktycznych, jak również zmniejszy koszty wynikające z konieczności powtarzania części badań przy zastosowaniu cytologii konwencjonalnej. Niemniej w odnalezionych badaniach, jak i wytycznych nie znaleziono potwierdzenia dla takich założeń. Należy mieć na uwadze, że sama zmiana testu nie wpływa na zachowania zdrowotne pacjentek. Zgłaszalność kobiet do programu przesiewowego raka szyjki macicy zależy w głównej mierze od ich świadomości zdrowotnej.

Prezes Agencji pragnie podkreślić, że odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność ocenianego testu diagnostycznego i w opinii Prezesa może być on wykorzystywany w systemie opieki zdrowotnej, niemniej znaczący wpływ na budżet płatnika publicznego uniemożliwia rekomendowanie technologii jako świadczenia gwarantowanego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (RSM) nie daje charakterystycznych objawów klinicznych. Zależą one od stopnia zaawansowania nowotworu i umiejscowienia przerzutów. Upławy i krwawienia z dróg rodnych są objawami bardzo częstych chorób nienowotworowych. Powyższe niespecyficzne objawy towarzyszą stanom zapalnym pochwy i zaburzeniom hormonalnym, które mogą występować w każdym wieku. W przypadkach raka występują one w wyższych stadiach zaawansowania choroby.

W etiologii raka szyjki macicy ważną rolę odgrywa zakażenie HPV (HPV, human papilloma virus). Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m. in. wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18 rokiem życia), duża liczba partnerów seksualnych, zakażenie HIV lub inne zakażenie upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody.

Rak szyjki macicy jest obecnie trzecim nowotworem u kobiet pod względem częstości zachorowań oraz czwartą przyczyną zgonów nowotworowych kobiet na świecie. W Polsce w 2013 roku RSM stanowił 3,7% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów wśród kobiet, będąc zarazem szóstym, pod względem zachorowalności, nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Jednocześnie RSM stanowi siódmą przyczynę zgonów nowotworowych kobiet w Polsce. Wskaźniki epidemiologiczne różnią się w zależności od wieku pacjentek. W populacji kobiet w wieku 20–44 r.ż. RSM odpowiada za 8% zachorowań oraz 11% zgonów nowotworowych. W Polsce rejestruje się odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka szyjki macicy na poziomie 48,3%, wobec 62,1% dla Europy. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. Test stosowany jako test przesiewowy raka opiera się na ocenie mikroskopowej komórek złuszczonej z części pochwowej szyjki macicy. Jest to tzw. cytologia eksfoliatywna, czyli złuszczeniowa. Zabarwione i odpowiednio przygotowane do oceny preparaty komórkowe trafiają do oceny mikroskopowej.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych wskazują, iż technologią alternatywną dla cytologii na podłożu płynnym jest cytologia konwencjonalna, w ramach której wymaz z szyjki macicy jest pobierany na szkiełko mikroskopowe.

Konwencjonalna cytologia na szkiełku jest badaniem finansowanym ze środków publicznych zarówno w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jak i populacyjnego Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cytologia na podłożu płynnym (ang. Liquid based cytology, LBC) to technologia wykonywania standardowych przesiewowych badań cytologicznych, polegająca na umieszczeniu pobranego wymazu z szyjki macicy na podłożu płynnym.

Metoda płynnej cytologii LBC jest dostępna w systemach SurePath (Becton Dickinson) oraz Liqui-Prep (LGM), a także niedostępnym na rynku polskim systemie ThinPrep (Hologic).

Oceniana technologia LBC ma być wykonywana w ramach programu zdrowotnego „Profilaktyka raka szyjki macicy” wykonywanego przez świadczeniodawców i odrębnie kontraktowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Program będzie realizowany dwuetapowo:

- Etap podstawowy - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego, realizowanego jako zakres skojarzony z zakresem położnictwa i ginekologii;
- Etap diagnostyczny - mikroskopowa ocena preparatu cytologicznego, realizowana przez wybrane w postępowaniach konkursowych pracownie cytologiczne i zakłady patomorfologiczne.

Dotychczasowe warunki realizacji badania cytologicznego, opisane w załączniku do rozporządzenia Ministra Zdrowia z 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. z 2013 r. poz. 505), powinny zostać uzupełnione o zwalidowany klinicznie system do wykonywania preparatów cytologii na podłożu płynnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Analizę skuteczności oparto na wynikach przeglądu systematycznego Agencji oraz badaniach pierwotnych dostarczonych przez producentów i dystrybutorów technologii LBC.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 4 przeglądy systematyczne:

- Vesco 2016 - przegląd systematyczny obejmujący 2 badania RCT (NETHCN 2009, NTCC 2007) oraz 2 badania obserwacyjne (Taylor 2006, Coste 2003), porównujące cytologię na podłożu płynnym (wykorzystanie preparatu „ThinPrep”) z cytologią konwencjonalną. Liczebność populacji uwzględniona w badaniach wynosiła łącznie 141 566 pacjentów. Jakość przeglądu została oceniona na 8/11 pkt wg skali AMSTAR;

- Chen 2012 – przegląd systematyczny, którego celem była ocena dokładności powszechnie stosowanych strategii badań przesiewowych raka szyjki macicy. Do przeglądu włączono 7 badań przekrojowych dotyczących cytologii konwencjonalnej (CC) i 3 badania przekrojowe dotyczące cytologii na podłożu płynnym (LBC). Liczebność populacji uwzględniona w badaniach wynosiła 48 712 pacjentów. Jakość przeglądu została oceniona na 6/11 pkt wg skali AMSTAR;
- MSAC 2009 – przegląd systematyczny obejmujący 2 przeglądy systematyczne (Arbyn 2008, Krahn 2008) oraz 8 badań obserwacyjnych dotyczących dokładności diagnostycznej (Davey 2007a, Davey 2007b, Roberts 2007, Confortini 2003, Stevens 2004, Biscotti 2005, Bolger 2006, Wilbur 2002). W ramach przeglądu MSAC 2009 porównywano m.in. cytologię na podłożu płynnym z cytologią konwencjonalną wśród populacji kobiet poddanych cytologii celem wykrycia raka szyjki macicy lub zmian przedrakowych. Jakość przeglądu została oceniona na 6/11 pkt wg skali AMSTAR.
- Fontaine 2012 – przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący dwie technologie wykonywania testów LBC (ThinPrep oraz SurePath) w zakresie ilości niesatysfakcjonujących próbek. Przeanalizowano 1 120 418 próbek z 14 badań oceniających technologie SurePath oraz 1 148 755 próbek z 28 badań oceniających technologie ThinPrep. Jakość przeglądu została oceniona na 6/11 pkt wg skali AMSTAR;

Ponadto, do analizy zakwalifikowano 16 badań pierwotnych dostarczonych przez producentów technologii LBC:

- badania, w których metodę LBC porównywano z cytologią konwencjonalną: Roghaei 2010, Canada 2009, Deshou 2009, Khaniki 2009, Behtash 2008, Jeong 2017, Rozemeijer 2015, Rozemeijer 2017, Rask 2013, Nance 2007, Moriarty 2006;
- badanie, w których porównywano cytologię LBC, cytologię konwencjonalną oraz odczyt wspomagany komputerowo: Rebolj 2015;
- badanie, w którym porównywano odczyt manualny z odczytem wspomaganym komputerowo: Kitchener 2011;
- badania, w których porównywano technologię ThinPrep i SurePath: Kenyan 2010, Sweeney 2006;
- badanie, w którym oceniano wpływ ponownego przetwarzania niesatysfakcjonującego rozmazu z powodu obecności krwi przy pomocy lodowatego kwasu octowego na odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów ThinPrep: Islam 2003.

Badania miały charakter zarówno prospektywny jak i retrospektywny. Analizowana liczba próbek była różnej wielkości, od 100 (Kenyan 2010), aż po ok. 6 mln próbek (Rozemeijer 2015). Badania były zarówno jednośrodkowe, jak i wielośrodkowe. W większości nie opisano udziału sponsora.

Odstąpiono od analizy bezpieczeństwa ze względu na brak określonych w przeglądach systematycznych i badaniach pierwotnych dostarczonych przez wnioskodawcę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Skuteczność

Wyniki przeglądu przeprowadzonego przez Agencję

W wyniku przeglądu Vesco 2016 stwierdzono:

- nie wykazano różnic istotnie statystycznych w zakresie względnej czułości lub bezwzględnej czułości i swoistości między technologiami LBC oraz CC;

- badania NETHCON 2009 oraz NTCC 2007 wykazują mniejszą ilość niesatysfakcjonujących próbek w przypadku stosowania technologii LBC (0,37%; 0,26%) w porównaniu do technologii CC (1,09%; 4,1%);
- badania NETHCON 2009:
 - nie wykazało różnic istotnie statystycznych między LBC i CC w zakresie wartości predykcyjnej dodatniej (PPV) do wykrywania CIN2 +;
 - wykazało istotnie statystycznie ($p = 0,036$) wyższą wartość predykcyjną dodatnią (PPV) na korzyść LBC do wykrywania CIN3 +;
 - wykazało mniejszą wartość predykcyjną ujemną (NPV) dla LBC w porównaniu z CC (0,90 dla wykrywania CIN2 + i 0,89 dla wykrywania CIN3 +);
- badanie NTCC 2007:
 - wykazało mniejszą wartość PPV do LBC dla wykrywanie zarówno CIN2 + i CIN3 +, w porównaniu z CC;
 - wykazało wyższą wartość predykcyjną ujemną (NPV) dla LBC w porównaniu z CC (1,97 dla wykrywania CIN2 + i 1,93 dla wykrywania CIN3 +).

Przegląd Chen 2012 wykazał, że:

- cytologia na podłożu płynnym cechuje się wysoką czułością – 88% (95% CI=(0,83; 0,91)) w porównaniu do cytologii konwencjonalnej – 59% (95% CI (0,56; 0,62));
- swoistość cytologii konwencjonalnej wynosi 94% (95% CI (0,94; 0,94)) i jest wyższa w porównaniu do cytologii na podłożu płynnym – 88% (95% CI (0,87; 0,89)).

W wyniku przeglądu MSAC 2009:

- nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu czułości LBC w porównaniu do CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ (wewnątrz nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia) dla poziomów diagnostycznych:
 - HSIL+ (zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia): stosunek czułości LBC do CC – 1,05, 95% CI (0,95–1,16);
 - LSIL+ (zmiana wewnątrz nabłonkowa małego stopnia): stosunek czułości LBC do CC – 1,03, 95% CI (0,96–1,11);
 - pLSIL+ (możliwa zmiana wewnątrz nabłonkowa małego stopnia): stosunek czułości LBC do CC – 1,03, 95% CI (0,97–1,09);
- nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w swoistości między LBC a CC w zakresie wykrywania zmian CIN 2+ dla poziomów diagnostycznych:
 - HSIL+: 0,99, 95% CI (0,98; 1,01);
 - LSIL+: 0,97 95% CI (0,94; 1,01);
- stwierdzono istotnie statystycznie niższą swoistość LBC w porównaniu do CC w wykrywaniu zmian CIN 2+ dla poziomu diagnostycznego pLSIL (ASCUS+(atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu) stosunek swoistości LBC do CC wyniósł 0,91, 95% CI (0,84; 0,98));
- stwierdzono istotny statystycznie wzrost wykrywalności zmian dysplastycznych wysokiego stopnia w porównaniu z cytologią konwencjonalną (2,8 dodatkowych przypadków na 1 000 kobiet poddanych badaniom przesiewowym);

- odsetek preparatów nienadających się do oceny jest niższy dla LBC w porównaniu z CC:
 - 2,6% preparatów nienadających się do oceny dla metody LBC opartej na filtracji;
 - 4,1% preparatów nienadających się do oceny dla cytologii konwencjonalnej.
- analiza w podgrupach sugeruje występowanie różnic w zakresie trafności diagnostycznej i odsetka preparatów nienadających się do oceny pomiędzy technologiami oferowanymi przez poszczególnych producentów (np. ThinPrep, AutoCyte, CellSlide, DNA-Citoliq).

Wyniki przeglądu Fontaine 2012 pokazały, że technologia ThinPrep charakteryzuje się wyższym odsetkiem nieprawidłowych rozmazów (1,3%) w porównaniu do technologii SurePath (0,3%) .

Wyniki badań pierwotnych dostarczonych przez producentów technologii LBC

Z włączonych do analizy badań wynika, że:

- liczba niesatysfakcjonujących wymazów uzyskanych przy zastosowaniu technologii LBC (Liqui-Prep) jest znacznie niższa lub niższa niż w przypadku wymazów uzyskanych metodą konwencjonalną (CC). Dotyczy to zarówno kobiet przed, jak i po menopauzie (Roghaei 2010, Canda 2009, Khaniki 2009).
- metoda Liqui-Prep pozwala na zwiększenie wykrywalności zmian typu ASC, LSIL i HSIL w porównaniu do cytologii konwencjonalnej (Canda 2009, Deshou 2009).
- zmiany typu ASCUS diagnozowane były częściej w przypadku CC niż LBC (Khaniki 2009, Behtash 2008), przy czym 50% zmian ASCUS wykrytych w badaniu LBC oraz 60% zmian ASCUS wykrytych w badaniu CC po badaniu histopatologicznym okazało się być śródbrtonkowymi zmianami dysplastycznymi (Khaniki 2009).
- technologia Liquiprep charakteryzuje się wyższą czułością i swoistością w porównaniu do klasycznej cytologii (Khaniki 2009, Behtash 2008);
- średni odsetek niesatysfakcjonujących rozmazów dla technologii LBC był znacząco niższy niż w przypadku CC (Jeong 2017).
- badanie za pomocą technologii SurePath wykazało najmniejszy (w porównaniu do CC i ThinPrep) wskaźnik niesatysfakcjonujących rozmazów (Nance 2007, Moriarty 2006).
- automatyczny odczyt preparatów powoduje wzrost wykrywalności zmian CIN3+. Największy wzrost wykrywalności zmian CIN3+ zanotowano w przypadku grupy wiekowej 23-29 lat. Istnieje znacząca różnica pomiędzy wykrywalnością zmian CIN3+ pomiędzy preparatami otrzymanymi przy wykorzystaniu technologii SurePath (85% wzrost w grupie wiekowej 23 – 29 lat) a ThinPrep (wzrost o 11%) (Rebolj 2015).
- zastosowanie technologii SurePath skutkuje wzrostem wykrywalności zmian CIN1+ i CIN2+w stosunku do CC. W przypadku technologii ThinPrep wykrywalność zmian nowotworowych w porównaniu do cytologii konwencjonalnej spadła. (Rozemeijer 2015).

Bezpieczeństwo

Ze względu na brak określonych w przeglądach systematycznych i badaniach pierwotnych dostarczonych przez wnioskodawcę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, odstąpiono od analizy bezpieczeństwa.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- Odnalezione przeglądy systematyczne nie pozwalają na ocenę długookresowych efektów zdrowotnych zastąpienia cytologii konwencjonalnej cytologią na podłożu płynnym. Badania odnoszą się jedynie do czułości i swoistości testów, nie wskazują natomiast, w jaki sposób zastosowanie danego testu wpływa na wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka szyjki macicy (m.in. śmiertelność).
- W KPZ odniesiono się również do zgłaszalności pacjentek do badań cytologicznych w ramach programu profilaktycznego. W założeniu zmiana testu diagnostycznego, ma przyczynić się do większego zainteresowania kobiet badaniami profilaktycznymi, co w przyszłości przełoży się na ogólną sytuację epidemiologiczną. Należy jednak zaznaczyć, że założenie takie nie ma żadnego potwierdzenia w dowodach naukowych. Ponadto wnioskowane świadczenie zostało skonstruowane w taki sposób, że w jego ramach wszystkie elementy związane z edukacją i informacją kierowaną do pacjentek nie będą modyfikowane, natomiast personel medyczny w części ośrodków będzie mieć do wyboru dwie metody diagnostyczne (LBC i CC). Należy jednak wskazać, że zgłaszalność do badania uzależniona jest w głównej mierze od świadomości kobiet oraz dostępności świadczeń, nie zaś od rodzaju testu diagnostycznego. Biorąc pod uwagę, że pobranie materiału od pacjentki odbywa się w zbliżony sposób, z jej perspektywy sposób wykonania badania laboratoryjnego może nie mieć znaczącego wpływu na decyzje o zgłaszalności.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- Należy wskazać, że na rynku dostępnych jest kilka metod wykonywania cytologii na podłożu płynnym. Również analiza wyników może odbywać się zarówno automatycznie jak i manualnie. Wnioskowane świadczenie nie wskazuje na konkretną technologię. Również odnaleziona badania nie rozgraniczają konkretnych technologii w ramach LBC. Niemożliwe jest zatem wskazanie czy konkretny produkt może mieć wpływ na wynik testu.
- W większości włączonych do analizy badań nie zawarto danych pierwotnych, w związku z tym niemożliwa była weryfikacja parametrów diagnostycznych podanych przez autorów.
- Warto wskazać, że badania pierwotne przedstawione w ramach analizy klinicznej nie zostały odnaleziona w ramach przeszukiwania systematycznego. Stanowią one dodatkowe źródło informacji, które charakteryzuje się niepewnością w stosunku do odniesienia wyników do sytuacji rzeczywistej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

Ze względu na ograniczenia związane z analizą kliniczną oraz brak danych klicznych umożliwiających modelowanie efektów zdrowotnych odstąpiono od wykonywania analizy ekonomicznej. Niemniej do zlecenia dołączono analizę ekonomiczną przeprowadzoną przez Instytut Arkana, której wyniki zaprezentowano poniżej.

W ramach analizy ekonomicznej Instytutu Arkana (2015) wykonano analizę kosztów-użyteczności stosowania produktu BD SurePath (jeden z dostępnych testów LBC) jako testu diagnostycznego w ramach skiriningu i wykrycia raka szyjki macicy w porównaniu z cytologią konwencjonalną. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnym horyzoncie czasowym, uwzględniając przebieg życia 100 000 kobiet. W analizie uwzględniono następujące koszty związane z badaniami diagnostycznymi w ramach tego programu oraz z leczeniem zmian przednowotworowych:

- koszt badania cytogenetycznego (etap diagnostyczny);
- koszt badania kolposkopowego z oraz bez weryfikacji histopatologicznej (etap pogłębionej diagnostyki) z uwzględnieniem realizacji świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz leczenia szpitalnego;
- koszt leczenia po wykryciu zmian CIS 2, CIN 3 albo CIN 2,3 (koszt konizacji w ramach leczenia szpitalnego);
- koszty leczenia raka szyjki macicy.

W przeliczeniu na jedną kobietę w horyzoncie dożywotnym koszty całkowite (dyskontowane na poziomie 5% w skali roku) są o 70 zł wyższe przy zastosowaniu LBC (406 zł LBC vs 336 zł CC). Wyższe koszty cytologii przy zastosowaniu LBC (178 zł LBC vs 134 zł CC) wynikają z wyższej ceny jednostkowej cytologii na płynnym podłożu. Większa czułość i mniejsza swoistość cytologii na płynnym podłożu skutkują większymi wydatkami na etapie pogłębionym diagnostyki (71 zł CC vs 96 zł LBC) oraz większymi kosztami leczenia zmian CIN (67 zł CC vs 70 zł LBC). Natomiast większa czułość cytologii na płynnym podłożu skutkuje zmniejszeniem nakładów na leczenie raka szyjki macicy (64 zł CC vs 61 zł LBC).

Wyniki analizy wskazują, że większa czułość cytologii na płynnym podłożu skutkuje większym prawdopodobieństwem wykrycia zmian przednowotworowych, co znajduje przełożenie w nieznacznym wydłużeniu oczekiwanego przeżycia: różnica wynosi 0,00014 lat życia na korzyść LBC (25,71246 lat życia przy CC oraz 25,7126 lat życia przy LBC). Liczba lat życia bez zachorowania i wykrycia raka szyjki macicy jest większa o 0,00216 przy stosowaniu CC (66,13723 lat życia przy CC oraz 66,13506 lat życia przy LBC), co wynika z faktu, że LBC pozwala na wcześniejsze wykrycie raka szyjki macicy (należy jednocześnie zwrócić uwagę, że LBC wydłuża przeżycie całkowite). Liczba lat życia skorygowanych o jakość jest wyższa przy zastosowaniu LBC (wyższa o 0,00403 QALY; 25,53664 QALY przy CC oraz 25,54066 QALY przy LBC). W przeliczeniu na 100 000 kobiet w skali ich całego życia

zastosowanie LBC pozwala uniknąć 41 zachorowań na raka szyjki macicy, natomiast liczba zgonów z powodu raka szyjki macicy ulegnie zmniejszeniu o 30.

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł 17 370 PLN. Przedstawiona wartość jest niższa od ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- Należy wskazać, że wyniki powyższej analizy dotyczą wyłącznie jednej z dostępnych na polskim rynku technologii LBC, zaś cena jednostkowa LBC różni się w zależności od wykorzystywanego systemu. Jednocześnie uwzględniony koszt CC wydaje się być zawyżony w stosunku do aktualnych cen rynkowych, zaś efekty zdrowotne wymodelowane przy założeniu większej czułości i mniejszej swoistości cytologii na płynnym podłożu nie są spójne z wnioskami autorów przeglądów odnalezionych przez Agencję (dla różnych technologii). Ze względu na fakt, że wnioskowane świadczenie nie precyzuje, jaka technologia LBC będzie stosowana po ewentualnym zakwalifikowaniu świadczenia do koszyka oraz licznymi ograniczeniami wynikającymi z analizy klinicznej odstapiono od szczegółowej weryfikacji przedstawionej oceny ekonomicznej.
- W ramach niesystematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji zagranicznych zawierających analizy ekonomiczne. Wyniki analiz mogą sugerować, że technologia LBC jest kosztowo efektywna. Wynik ten jest jednak uzależniony w dużej mierze od strategii programów przesiewowych na danym obszarze. Należy zatem zaznaczyć, że możliwość przełożenia tych wyników na polską praktykę kliniczną jest obciążona dużym ryzykiem.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

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

Nie dotyczy.

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

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

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

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

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

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

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono prognozowane skutki finansowe dla płatnika publicznego w oparciu o:

- oszacowania przedstawione w Karcie Problemu Zdrowotnego (KPZ);
- oszacowania własne Agencji.

Wstępna analiza przedstawiona w ramach KPZ dla populacji liczącej 1 mln osób i założeniu, że zastępowalność testów wyniesie 10% w pierwszym roku i 20% w drugim roku, wskazuje na wzrost kosztów ponoszonych przez płatnika w przypadku zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych o 14 mln zł w pierwszym roku oraz 28 mln zł w drugim roku.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez Agencję, w scenariuszu podstawowym, wykorzystanym do obliczenia kosztów inkrementalnych, założono utrzymanie liczby wykonywanych świadczeń na etapie podstawowym z 2017 r. (529 697 osób). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata.

Założenia uwzględnione w ramach oszacowań własnych Agencji odnosiły się do:

- zgłaszalności do badań przesiewowych:
 - spadek zgłaszalności – utrzymanie dotychczasowego trendu spadkowego zgłaszalności;
 - utrzymanie zgłaszalności do badań na poziomie z 2017 r.;
 - wzrost zgłaszalności o 10% w skali roku (poziom wyjściowy z 2017 r.);
- przejmowania udziałów w rynku technologii LBC:
 - stopniowe zwiększanie udziałów: 10%, 20%, 30% w kolejnych latach analizy;
 - dynamiczny wzrost udziałów: 25%, 50% i 100% w kolejnych 3 latach analizy;

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, niezależnie od przewidywanej zgłaszalności oraz dynamiki wprowadzania nowej technologii, nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Obliczone inkrementalne koszty wynioszą:

- od 1 159 821,23 zł do 4 458 080,48 zł w 2019 r.
- od 1 236 810,33 zł do 8 960 326,11 zł w 2020 r.
- od 1 195 793,05 zł do 17 408 492,62 zł w 2021 r.

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników, które wymieniono poniżej:

- Należy mieć na uwadze, że oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet obejmują bardzo szeroki przedział inkrementalnych kosztów. W analizach przyjęto kilka wariantów, w których starano się przedstawić najbardziej realne założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz przejmowania udziałów w rynku. Niemniej jednak są

one obarczone niepewnością, gdyż na realną sytuację mogą mieć również wpływ inne czynniki, jak chociażby wzmożona akcja informacyjna, zachęcająca pacjentki do badań.

- W ramach analizy wpływu na budżet przyjęto koszt technologii LBC, zgodnie z kosztem oszacowanym na podstawie KPZ. Niemniej jednak cena realna może być odmienna niż wskazana w KPZ. W załączniku do zlecenia nie uzasadniono przyjętej wyceny i nie wskazano jej składowych. Należy przy tym mieć na uwadze, że istnieje ryzyko pojawienia się dodatkowych kosztów wynikających z konieczności wyposażenia pracowni laboratoryjnych czy przeszkolenia personelu medycznego (po stronie świadczeniodawców).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do opisu świadczenia

Podkreślenia wymaga fakt, że do wykonywania LBC niezbędne jest odpowiednie zaplecze diagnostyczne i przeszkolony w tym zakresie personel, co może wpływać na ograniczenie liczby ośrodków będących w stanie realizować wnioskowane świadczenie.

Karta Problemu Zdrowotnego przedstawia szereg założeń, których potwierdzenia nie udało się odnaleźć we włączonych do analizy badaniach (szczegółowo opisane w ograniczeniach analizy klinicznej).

W Karcie Problemu Zdrowotnego nie określono wg jakich kryteriów będzie podejmowana decyzja co do wyboru testu diagnostycznego w danej placówce, co sugeruje na nierówność w dostępie do świadczeń dla wszystkich pacjentek, które mogłyby skorzystać ze wskazanego świadczenia. Ponadto należy mieć na uwadze, że kwalifikacja świadczenia LBC miałaby nastąpić jedynie do zakresu programów zdrowotnych. Tym samym jej wykonanie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nie byłoby możliwe, co także implikuje nierówność w dostępie, gdyż program „Profilaktyka raka szyjki macicy” obejmuje pacjentki spełniające kryteria włączenia (np. określony wiek).

Załączone do Karty Problemu Zdrowotnego analizy HTA odnosiły się do jednego rodzaju technologii LBC, przy czym na rynku dostępne są jeszcze inne produkty. W związku z powyższym wnioskowanie na podstawie jedynie tych analiz jest ograniczone.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących wykrywania raka szyjki macicy z zastosowaniem cytologii:

- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2017 – wytyczne w zakresie działań prewencyjnych w praktyce lekarskiej ogólnej zalecające wykonywanie szczepień

przeciwko wirusowi HPV przed inicjacją seksualną oraz badania przesiewowe przy wykorzystaniu cytologii konwencjonalnej (lub cytologii na podłożu płynnym jako testu dodatkowego) oraz badania na obecność wirusa HPV;

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2016 – rekomendacje w zakresie badań przesiewowych raka szyjki macicy oraz prewencji dotyczące wykonywania cytologii (dopuszczalna jest zarówno cytologia konwencjonalna, jak i cytologia na podłożu płynnym) lub cytologii skojarzonej z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od grupy wiekowej bądź historii choroby i obciążenia czynnikami ryzyka rozwoju choroby;
- American Cancer Society (ACS) 2016 – rekomendacje dotyczące prewencji i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy wskazujące na wykonywanie badania cytologicznego lub cytologii w skojarzeniu z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od wieku;
- National Screening Committee (NSC) 2016 – rekomendacje dotyczące włączenia testów HPV jako metody pierwszego wyboru do programu przesiewowego raka szyjki macicy;
- American College of Physicians (ACP) 2015 – wytyczne dotyczące badań przesiewowych raka szyjki macicy u kobiet z grupy średniego ryzyka dotyczące wykonywania cytologii lub cytologii skojarzonej z testem na obecność wirusa HPV
- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) 2013 – rekomendacje dopuszczające technologie LBC i CC, wspomagane komputerowo lub z odczytem manualnym jako badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy;
- World Health Organization (WHO) 2013 - rekomenduje zastosowanie trzech strategii badań przesiewowych: test HPV, cytologia i VIA. Czas pomiędzy kolejnymi badaniami uzależniony jest od stanu zdrowia, wieku i stopnia narażenia na czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy;
- National Screening Unit (NSU) 2013 – rekomendacje dotyczące zasadności wykonywania badania cytologicznego w programie przesiewowym raka szyjki macicy;
- American Cancer Society/ American Society for Colposcopy and Cervical Pathology/ American Society for Clinical Pathology (ACS, ASCCP, ASCP) 2012 – wytyczne zalecające wykonywanie nieskojarzonego badania cytologicznego bądź cytologii skojarzonej z testem HPV;
- U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) 2012 - rekomendacje dotyczące zasadności wykonywania cytologii konwencjonalnej bądź badania cytologicznego skojarzonego z testem na obecność wirusa HPV, w zależności od wieku i historii choroby;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013 - rekomendacje dotyczące wykonywania cytologii na podłożu płynnym jako podstawowej metody w programie przesiewowego raka szyjki macicy.

Cytologia jako badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy jest rekomendowana przez większość towarzystw naukowych. Większość z odnalezionych wytycznych nie precyzuje metody wykonania ww. badania lub dopuszcza obie technologie LBC i CC (RACGP 2017; ACOG 2016; ASC 2016; ACP 2015; CTFPHC 2013; WHO 2013; NSU 2013; ACS, ASCCP, ASCP 2012). Cytologia na podłożu płynnym jako podstawowa metoda w programie badań przesiewowych w kierunku RSM jest zalecana jedynie przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013). Dodatkowo większość rekomendacji wskazuje na zasadność przeprowadzenia cytologii skojarzonej z testem na obecność wirusa HPV (RACGP 2017; ACOG 2016; ASC 2016; ACP 2015; WHO 2013; ACS, ASCCP, ASCP 2012,

USPSTF 2012). Natomiast wytyczne National Screening Committee (NSC 2016) rekomendują testy na HPV jako metodę pierwszego wyboru w programie przesiewowym raka szyjki macicy.

Ponadto odnaleziono opracowanie przedstawiające aktualny sposób organizacji i metody wykorzystywane w programach przesiewowych raka szyjki macicy:

- Cytologia konwencjonalna obowiązuje aktualnie w 5 prezentowanych krajach: Finlandia, Gruzja, Korea, Polska oraz region centralny Portugalii.
- Cytologia na podłożu płynnym, jako jedyna dopuszczalna metoda, występuje w 2 krajach: Wielka Brytania oraz region Alentejo w Portugalii.
- W 10 krajach (Kanada, Chiny, Dania, Islandia, Włochy, Japonia, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, USA) obie metody, cytologia konwencjonalna oraz cytologia na podłożu płynnym, widnieją jako technologię stosowane.
- Test HPV stosowany jest we Francji, Włoszech oraz Australii: we Francji dozwolony razem z cytologią konwencjonalną, we Włoszech wszystkie trzy technologie są dostępne, natomiast w Australii jest to jedyna pierwotna metoda badania przesiewowego.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: ASG.4087.5.2017.JCM IK: 748660), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości 61/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy” jako świadczenia gwarantowanego,
2. Raport nr WS.430.3.2017 „Cytologia na podłożu płynnym w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy – kwalifikacja świadczenia”.