



Rekomendacja nr 50/2024

z dnia 4 czerwca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy.

Uzasadnienie rekomendacji

W procesie oceny analizie poddano dwa warianty uwzględniające:

- wariant 1: pobranie dwóch próbek do dwóch badań podczas jednej wizyty lekarskiej, wykonanie testu HPV DNA wszystkim kobietom oraz cytologii klasycznej u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA;
- wariant 3: pobranie jednej próbki do dwóch badań podczas jednej wizyty lekarskiej, wykonanie testu HPV DNA wszystkim kobietom oraz LBC u kobiet z pozytywnym wynikiem testu HPV DNA.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa testów diagnostycznych stosowanych jako badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy przeprowadzono na podstawie jednego RCT (SRCTN23885553, populacja fińska, ponad 200 tys. pacjentek poddanych randomizacji), w którym porównywano test molekularny HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną vs. cytologia klasyczna.

Zastosowanie testu HPV DNA w *triage* z cytologią klasyczną w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN1, CIN2, CIN3, raka przedinwazyjnego lub raka. Wykazano istotnie statystycznie wyższe PPV w ramieniu HPV DNA w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN1+, ale nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN3+. W zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN1+ dla wszystkich grup wiekowych odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek wyników fałszywie dodatnich na korzyść

ramienia HPV DNA. Nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania dla współczynnika zapadalności na raka szyjki macicy oraz współczynnika umieralności.

Z uwagi na brak porównania przesiewu w schemacie test HPV DNA + cytologia na podłożu płynnym (LBC) vs. cytologia klasyczna, pod uwagę wzięto również wyniki badań porównujące test HPV DNA w *triage* z LBC vs. LBC. Do analizy włączono trzy badania RCT obejmujące łącznie ponad 700 tys. pacjentek poddanych randomizacji. Wykorzystanie testu HPV DNA w *triage* z LBC w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do LBC w wykrywaniu zmian przednowotworowych / nowotworu: CIN2, CIN2+, CIN3+.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że prognozowane 5-letnie wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 188 mln do 1,2 mld zł w wariantcie 1 lub od 146 do 927 mln zł w wariantcie 3. Natomiast inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą od 76 do 486 mln zł w wariantcie 1 oraz od 34 do 216 mln zł w wariantcie 3.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że oszacowania należy traktować z ostrożnością z uwagi na przyjęte konserwatywne założenia. Dodatkowo analiza nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian nowotworowych szyjki macicy, co w długofalowej perspektywie może stanowić główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika.

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje zakwalifikowanie ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, sugerując stosowanie ocenianej technologii w *triage* z cytologią na podłożu płynnym (LBC). Niemniej należy wskazać, że uwzględnienie powyższego wariantu będzie się wiązać z koniecznością zakwalifikowania LBC jako świadczenia gwarantowanego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 t.j.).

Problem zdrowotny

Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*, HPV) należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi.

Spośród sklasyfikowanych genotypów HPV genotypy oznaczone jako: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 uznaje się za genotypy wysokiego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie jest wywoływanych przez HPV 16 i 18, a genotyp 16 dominuje we wszystkich HPV-zależnych nowotworach.

Długotrwałe zakażenie onkogennym typem wirusa HPV jest głównym czynnikiem ryzyka powstania śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), która w zależności od nasilenia zmian może zostać określona od CIN1 do CIN3 i raka. CIN1 to płaskonabłonkowa zmiana śródnamionkowa niskiego stopnia (LSIL) - ponad 70-80% zmian CIN1 samoistnie ustępuje bez leczenia lub staje się niewykrywalna. CIN2 obejmuje dysplazję średniego stopnia, a CIN3 dysplazję wysokiego stopnia (HSIL) oraz raka in situ.

Rak szyjki macicy, obejmujący dwa główne typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*) i gruczolakorak (AC, ang. *adenocarcinoma*), jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w latach 2010-2020, rak szyjki macicy (RSzM) był w Polsce ósmym co do ilości zgonów (łącznie 17 793 zgony) i dziewiątym co do częstości zachorowań nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet (29 668 przypadków). RSzM odpowiadał w badanym okresie za 3,33% zachorowań oraz 3,7 % zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet ogółem. Największy wskaźnik zachorowań i zgonów odnotowano w przedziale wiekowym 55-59 (odpowiednio 4 447 i 2 509) i 60-64 lat (4 66 i 2 722).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne jako podstawowe badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy zalecają stosowanie testu HPV, testu HPV z cytologią (*co-testing*) lub badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub cytologia na podłożu płynnym (LBC, ang. *Liquid-Based Cytology*)).

Cytologia klasyczna jest badaniem finansowanym ze środków publicznych w populacyjnym Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy.

Uwzględniając powyższe technologią alternatywną dla testu HPV DNA jest cytologia klasyczna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Test HPV DNA jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* do jakościowego wykrywania wirusa brodawczaka ludzkiego w wymazie pobranym z szyjki macicy. Najlepiej opisanymi metodami służącymi wykryciu obecności materiału genetycznego wirusa HPV w komórkach są metoda hybrydyzacji (HC2) oraz PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*).

Test HPV DNA może być wykonywany jednocześnie z cytologią (ang. *co-testing*) lub po nieprawidłowym wyniku cytologii.

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.

Do analizy włączono badanie randomizowane ISRCTN23885553 (Malila 2013, Leinonen 2012, Anttila 2010, Leinonen 2009, Kotaniemi-Talonen 2008, Vahteristo 2024) oparte o wyniki narodowego programu badań przesiewowych raka szyjki macicy w Finlandii. W badaniu porównywano test molekularny HPV DNA (Hybrid Capture) w *triage* z cytologią klasyczną do cytologii klasycznej.

Ponadto przedstawiono wyniki badania pilotażowego HPV-DNA (akronim HIPPO). HIPPO to badanie z randomizacją, które zakładało losowy przydział pacjentek w wieku 30-59 lat, które w ciągu ostatnich 36 miesięcy (lub 12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju RSzM) nie miały wykonanego badania cytologicznego w ramach PPRSzM, w stosunku 1:1 według stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30-39, 40-49, 50-59 lat, do jednego z dwóch ramion projektu: test HPV HR (nowa technologia), cytologia (aktualny standard diagnostyczny).

W związku z brakiem badań porównujących test molekularny HPV DNA w *trriage* LBC vs cytologia klasyczna odniesiono się do podsumowania z raportu (WS.422.33.2023) dotyczącego porównania testu molekularnego HPV DNA w *trriage* z LBC vs. LBC.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 15 lat odnotowano 139 przypadków raka szyjki macicy i 32 zgony z powodu raka szyjki macicy w ramieniu HPV DNA i 129 nowotworów szyjki macicy i 32 zgony z powodu raka szyjki macicy w ramieniu cytologii.

Skumulowana częstość występowania raka szyjki macicy była podobna w obu ramionach badań przesiewowych przez cały okres obserwacji. Skumulowana śmiertelność w ramieniu cytologii była nieznacznie wyższa niż w ramieniu HPV w trakcie badania. Nie wykazano różnic pomiędzy ramionami badania w przypadku współczynnika zapadalności na raka szyjki macicy [IRR 1,08 (95% CI: 0,85; 1,37)] i współczynnika umieralności [MRR 1,01 (95% CI: 0,62; 1,65)] (Vahteristo 2024).

Wykorzystanie testu HPV DNA w *trriage* z cytologią w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian przednowotworowych / nowotworu:

- CIN1 – ponad 1,5 krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2012),
- CIN2 – od prawie 1,5-krotnie do ponad 3-krotnie (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009, Leinonen 2012),
- CIN3 – ponad 2-krotnie (Anttila 2010),
- jakiegokolwiek CIN lub raka - prawie 1,5-krotnie (Leinonen 2009),
- CIN3 lub raka przedinwazyjnego – około 2-krotnie (Leinonen 2012),
- CIN2, CIN3 lub raka przedinwazyjnego - prawie 3-krotnie (Leinonen 2012).

Nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi metodami diagnostycznymi w wykrywaniu zmian CIN3 (Kotaniemi-Talonen 2008), raka przedinwazyjnego (Kotaniemi-Talonen 2008, Anttila 2010), inwazyjnego raka szyjki macicy (Leinonen 2012, Anttila 2010, Malila 2013) oraz zmian CIN3+ (Leinonen 2009).

W przypadku porównania testu HPV DNA z cytologią w *trriage* względem cytologii klasycznej różnice w zakresie swoistości diagnostycznej CIN1+, CIN2+ oraz CIN3+ były zbliżone (Kotaniemi-Talonen 2008, Leinonen 2009).

W publikacji Leinonen 2009 wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) na korzyść ramienia HPV w porównaniu do cytologii klasycznej w wykrywaniu zmian CIN2+ (PPV=1,34 [95%CI: 1,04; 1,74]) i CIN1+ (PPV=1,37 [95%CI: 1,11; 1,69]), ale nie wykazano różnic w wykrywaniu zmian CIN3+.

W zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN1+ dla wszystkich grup wiekowych odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy ramionami badania na korzyść ramienia HPV, gdzie stwierdzono niższy odsetek wyników fałszywie dodatnich. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie odsetka wyników fałszywie dodatnich w wykrywaniu zmian CIN3+ i CIN 2+ dla wszystkich grup wiekowych.

Pilotaż badań HPV-DNA (HIPPO)

Otrzymane wyniki zostały przedstawione w trzech analizach: ITT, ITT z wykluczeniem dodatkowych badań (mITT) oraz PP, przy czym najbliższa ocenianemu algorytmowi postępowania PPRSzM jest

analiza mITT, w której nie uwzględnia się dodatkowych badań (CINtec® Plus Cytology oraz test metylacyjny QIASURE).

W ramieniu HPV uzyskano [redacted] nieprawidłowych wyników testu przesiewowego, a w ramieniu cytologii [redacted]. Odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego był [redacted] w ramieniu HPV niż w ramieniu cytologii.

Wyniki analizy mITT, wskazują, że odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego oraz odsetek skierowań na kolposkopię był [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu cytologii. Odsetek kobiet, które zgłosiły się na zleconą kolposkopię był [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym.

We wszystkich wykonanych analizach odsetek zmian CIN1, CIN2+ i CIN3+ był [redacted] w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego. W analizie mITT, w której nie uwzględniono dodatkowych badań odsetek zmian CIN1, CIN2+ i CIN3+ był [redacted] w ramieniu HPV w porównaniu do ramienia cytologicznego (CIN1, CIN2+ $p < 0,001$; CIN 3+).

Analiza mITT, w której nie uwzględniono dodatkowych badań wskazuje, że dodatnia wartość predykcyjna skierowania na kolposkopię i wykonania tego badania, była [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym.

Zastosowanie testu hrHPV jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce umożliwia [redacted] odsetka wykryć zmian śródnabłonkowych CIN1 i CIN2+ oraz [redacted] odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego.

Podsumowanie wyników badań dla porównania test molekularny HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe vs cytologia na podłożu płynnym (LBC) (raport WS.422.33.2023)

Stosowanie testu HPV DNA w *triage* z LBC w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było związane z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do LBC w wykrywaniu zmian przednowotworowych / nowotworu: CIN2 (Elstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; HPV FOCAL Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, HPV FOCAL Ogilvie 2017).

Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami w wykrywaniu zmian CIN2+, CIN3 (Elstrom 2021), raka szyjki macicy (Nygard 2022, Elfstrom 2021), PPV wykrywania zmian CIN2+ i CIN3+ (Nygard 2022).

Ograniczenia

Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzują się licznymi ograniczeniami (m.in. duża utrata kobiet w badaniu, brak wykonywania kolposkopii), które zostały szczegółowo przedstawione w raporcie analitycznym.

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 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

Analizę ekonomiczną oparto o systematyczny przegląd literatury opublikowanych analiz ekonomicznych.

Do przeglądu włączono wybrane strategie przesiewu uwzględnione w czterech analizach ekonomicznych:

- Diaz 2018 (Hiszpania) – analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania test HPV i cytologia klasyczna (*triage*) vs cytologia klasyczna w rocznym horyzoncie czasowym;
- Lew 2017 (Australia) – analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania test HPV i cytologia LBC (*triage*) u wszystkich kobiet z dodatnim wynikiem onkogenego HPV co 5 lat vs cytologia klasyczna u kobiet w wieku 18-69 lat co 2 lata w dożywotnim horyzoncie czasowym;
- Petry 2017 (Niemcy) – analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania test HPV i cytologia klasyczna (*triage*) co 5 lat vs coroczna cytologia klasyczna w 10-letnim horyzoncie czasowym;
- Popadiuk 2016 (Kanada) – analiza użyteczności kosztów (CUA) dla porównania cytologia (od 25 - 29 lat) co 3 lata i testy HPV od 30-65 roku życia co 5 lat vs. badanie cytologiczne co 3 lata w pięcioletnim horyzoncie czasowym.

Wszystkie analizy wskazały niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV w porównaniu z cytologią klasyczną. Analiza australijska (Lew 2017) wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV. W kanadyjskiej analizie Popadiuk 2016 stwierdzono, że strategia, w której kobietom do 30 roku życia wykonywano cytologię, a kobietom od 30 do 65 roku życia wykonywano test HPV DNA jest dominująca względem samej cytologii.

Ograniczenia

Wyniki analiz ekonomicznych nie przekładają się na warunki polskie, w związku z tym wnioskowanie o opłacalności kosztowej jest ograniczone niepewnością.

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 2023 r. poz. 826, 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 „dzisiaj”). 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 5-letnim horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- **wariant 1** – zakłada wykonanie testu HPV-DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. Podczas jednej wizyty pobierany jest materiał (2 próbki) zarówno do wykonania testu HPV-DNA oraz cytologii klasycznej (*triage*). Mikroskopowa ocena cytologiczna wymazu zostanie wykonana u kobiet z pozytywnym wynikiem testu na obecność HPV. Wariant zakłada wykonanie powtórnego badania cytologicznego po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM¹ w *triage*) oraz wykonanie testu HPV-DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym;
- **wariant 3** – zakłada wykonanie testu HPV-DNA u kobiet w wieku 30-64 lat co 5 lat. W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku na obecność HPV, ta sama próbka materiału wykorzystana jest do wykonania cytologii na podłożu płynnym – LBC (*triage*). Wariant zakłada wykonanie powtarzanej cytologii LBC po 6 miesiącach (po uzyskaniu wyniku NILM w *triage*) oraz wykonanie testu HPV-DNA 3 lata po uzyskaniu wyniku NILM w powtórnym badaniu cytologicznym. Należy zaznaczyć, że LBC aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Przyjęto trzy scenariusze uwzględniające różny poziom zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu:

- scenariusz 1 – utrzymanie zgłaszalności do programu na poziomie z 2023 roku (tj. 11,04%);
- scenariusz 2 – wzrost zgłaszalności do poziomu 50% w skali roku;
- scenariusz 3 – wzrost zgłaszalności do poziomu 70% w skali roku.

Koszty procedur etapu podstawowego oraz diagnostycznego przyjęto w oparciu o dane NFZ za 2022 r. oraz oszacowania ekspertów zaproponowanych w „Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy

¹ NILM (ang. *No intraepithelial lesion or malignancy*) - prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śródnabłonkowych lub nowotworów złośliwych.

w Polsce – projekt - 2024 po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej hrHPV”. Analiza nie uwzględnia etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian szyjki macicy.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym, niezależnie od przyjętego wariantu i scenariusza:

- wariant 1 – od ok. 188 mln zł do 1,2 mld zł:
 - scenariusz 1: 11 mln zł; 11,5 mln zł; 44,6 mln zł; 44,7 mln zł; 27,5 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji;
 - scenariusz 2: 201,4 mln zł; 202 mln zł; 202,6 mln zł; 124,5 mln zł; 124,8 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji;
 - scenariusz 3: 282 mln zł; 282,8 mln zł; 283,6 mln zł; 174,3 mln zł; 174,8 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji;
- wariant 3 – od ok. 146 mln zł do 927 mln zł:
 - scenariusz 1: 34,4 mln zł; 34,5 mln zł; 34,6 mln zł; 21,4 mln zł; 21,5 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji;
 - scenariusz 2: 155,8 mln zł; 156,2 mln zł; 156,6 mln zł; 96,7 mln zł; 97,1 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji;
 - scenariusz 3: 218,1 mln zł; 218,7 mln zł; 219,3 mln zł; 135,6 mln zł; 136 mln zł odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji.

Inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) wyniosą w zależności od zgłaszalności od 76 do 486 mln zł w wariantcie 1. oraz od 34 do 216 mln zł w wariantcie 3.

Ograniczenia analizy

Oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet obejmują bardzo szeroki przedział inkrementalnych kosztów. W analizie przyjęto kilka scenariuszy, niemniej poziom prognozowanych wydatków w największym stopniu uzależniony jest od przyjętego progu zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w raporcie analitycznym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej podsumowano opinie ekspertów załączone do wcześniejszego opracowania Agencji wiążącego się merytorycznie z niniejszym raportem (WS.422.33.2023). Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych zasadne jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Zdania ekspertów w sprawie populacji docelowej dla badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy opartych na teście HPV DNA (HR HPV) nie są spójne co do dolnej granicy wieku. Wg jednego z ekspertów- optymalną grupę stanowią kobiety w wieku 30-64 lat, natomiast w opinii drugiego eksperta w wieku 25-64 lat.

Eksperti zgodnie wskazali na 5-letni interwał czasu w odniesieniu do wykonywania testu HPV DNA w ogólnej populacji docelowej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 10 dokumentów wytycznych klinicznych (BCC 2024, CCA 2022, CDC 2021, GGPO 2022, WHO 2021, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018, PTGiP 2022 i PTKiPSM 2022) odnoszących się do zastosowania testów HPV DNA w profilaktyce raka szyjki macicy.

Wytyczne PTGiP 2022 zalecają stosowanie testu hrHPV, testu HPV z cytologią (*co-testing*) lub badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) jako podstawowego badania przesiewowego w kierunku raka szyjki macicy, natomiast wytyczne PTKiPSM 2022 zalecają wykonanie badania cytologicznego (cytologia klasyczna lub LBC) w przypadku braku możliwości wykonania testu hrHPV lub *co-testingu*.

Zagraniczne wytyczne zalecają prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z wykorzystaniem testów HPV (BCC 2024, WHO 2021, CCA 2022, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018), lub *co-testing* (GGPO 2022, ACS 2020, USPSTF 2018), bądź dopuszczają kontynuowanie badań przesiewowych z wykorzystaniem badania cytologicznego (WHO 2021, BCC 2024, ACS 2020, CADTH 2019).

W ramach rekomendowanych metod postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV zalecane jest częściowe genotypowanie HPV (PTKiPSM 2022, PTGiP 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018) lub badanie cytologiczne (BCC 2024, PTKiPSM 2022, WHO 2021, GGPO 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018).

Zalecany interwał pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi w kierunku raka szyjki macicy w przypadku stosowania testu HPV lub *co-testingu* wynosi 5 lat (BCC 2024, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019, USPSTF 2018), 5-10 lat (WHO 2021) lub co najmniej 3 lata (GGPO 2022). Krótsze interwały czasowe pomiędzy kolejnymi badaniami przesiewowymi zalecane są dla osób z grup szczególnego ryzyka np. z niedoborami odporności, narażonych na działanie DES w życiu płodowym, po leczeniu chirurgicznym zmian 2 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia, ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade II*), CIN3 (śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia, ang. *cervical intraepithelial neoplasia grade III*) lub raka.

W przypadku, gdy podstawowym badaniem przesiewowym jest test HPV lub *co-testing* zaleca się rozpoczęcie badań przesiewowych u kobiet powyżej 25 roku życia (BCC 2024, PTKiPSM 2022, CCA 2022, ACS 2020, CADTH 2019). Pozostałe wytyczne (WHO 2021, GGPO 2022, PTGiP 2022 i USPSTF 2018) zalecają rozpoczęcie badań przesiewowych powyżej 30 roku życia.

Informacje dotyczące finansowania w innych krajach

Na podstawie odnalezionych informacji test HR HPV jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii), natomiast w 2 krajach wykonuje się cytologię klasyczną (Czechy) lub LBC (Belgia). W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno cytologia, jak i test HPV. W Niemczech kobiety między 20 a 34 r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym, natomiast u kobiet powyżej 35 r.ż. przeprowadzana się *co-testing* (cytologia + test HPV). W 2 krajach (Włochy - w zależności od regionu

i Hiszpanii – w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię.

LBC jako podstawowe badanie przesiewowe wykonywane jest w Hiszpanii, Danii, Belgii [Flandrii] oraz Niemczech, natomiast jako triage w Holandii, Włoszech, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Anglii, Walii oraz Szkocji, natomiast cytologia klasyczna - w Turcji i Czechach. Według odnalezionych informacji w Niemczech, Hiszpanii i Włoszech stosowana jest zarówno cytologia klasyczna, jak i LBC.

Interwał czasowy między badaniami przesiewowymi waha się od 1 roku do 7 lat, a różnica ta wynika z rodzaju podstawowego badania przesiewowego, wieku kobiet, czy regionu zamieszkania w danym kraju:

- 5-letni interwał czasowy w przypadku testu HPV DNA stosowany jest w Turcji, Finlandii, Holandii, Norwegii, Walii, Szkocji, we Włoszech i Hiszpanii,
- od 3 do 5 lat – w Danii, Anglii i Irlandii Północnej,,
- od 5 do 7 lat w Szwecji od 5 do 7.

W Niemczech wykonuje się *co-testing* co 3 lata. W Czechach badanie cytologiczne oferowane jest kobietom > 15 roku życia raz w roku, a test HPV wykonuje się dodatkowo u kobiet w wieku 35, 45 i 55 lat w przypadku prawidłowego wyniku cytologii. Dodatkowo w ramach programu test HPV może być wykorzystany jako triage (u kobiet w wieku zbliżonym do 35, 45 i 55 lat +364 dni) w przypadku nieprawidłowego wyniku badania cytologicznego.

W 7 krajach (Hiszpania, Dania, Norwegia, Włochy, Turcja, Wielka Brytania i Holandia) miejscem realizacji badań przesiewowych jest przychodnia lekarza rodzinnego. W Czechach, Szwecji i Niemczech badania przesiewowe są wykonywane w poradniach ginekologicznych, natomiast w Belgii badanie przesiewowe może zostać przeprowadzone zarówno w POZ, jak i w poradni ginekologicznej. W Finlandii badania przesiewowe przeprowadza Fimlab (organizator i koordynator badań przesiewowych).

Zgodnie z danymi o realizacji programów przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy udostępnionymi przez Europejski Urząd Statystyczny (Eurostat) na rok 2021, najwyższy poziom objęcia populacji badaniami skринingowymi w Unii Europejskiej (w populacji kobiet w wieku 20–69 lat poddanych badaniom przesiewowym w kierunku RSzM w ciągu ostatnich trzech lat lub zgodnie z określoną częstotliwością badań w danym kraju) osiągnięto w Szwecji (78,5%), Czechach (74,5%), Finlandii (72,3%) i Norwegii (78%).

W krajach o największej zgłaszalności kobiet na badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy (Anglia, Szwecja, Czechy, Finlandia, Szkocja - > 70%) zaproszenia na badania przesiewowe wysyłane są pocztą tradycyjną.

W Polsce najwyższy poziom zgłaszalności odnotowano w 2012 roku (23,75%), a najniższy w 2023 roku (11,36%). Aktualnie program przesiewowy raka szyjki macicy funkcjonuje w formie oportunistycznej (samodzielne zgłaszanie się kobiet na badania bez systemu indywidualnych zaproszeń). Skrining realizowany jest w trakcie wizyty w poradniach ginekologiczno-położniczych w AOS lub POZ, refundowany przez NFZ.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.04.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.4020.11.2023.EM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w Programie Profilaktyki Raka Szyjki Macicy na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 47/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2024 z dnia 3 czerwca 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV-DNA” jako świadczenia gwarantowanego;
2. Raport w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych nr WS.420.5.2024 „Test „HPV DNA”. Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy”. Data ukończenia: 28.05.2024 r.