



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 84/2024 z dnia 19 sierpnia 2024 roku
w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej
„Cytologia na podłożu płynnym” jako świadczenia gwarantowanego
w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej
Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena zasadności zakwalifikowania cytologii na podłożu płynnym (LBC) jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy (PPRSzM).

Niniejsza opinia wiąże się merytorycznie z wcześniejszymi ocenami Agencji dotyczącymi:

- zakwalifikowania testu HPV DNA jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (opracowanie analityczne WS.422.33.2023) - opinia Prezesa została wydana 20 lutego 2024 r. (BP.422.2.2024.AZ);*
- na podstawie analizy kosztowej dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia, wskazanych w Opinii Prezesa AOTMiT z 20 lutego 2024 r. (opracowanie analityczne WS.420.5.2024) 4 czerwca 2024 r. została wydana pozytywna rekomendacja nr 50/2024 sugerująca stosowanie ocenianej technologii w triage z cytologią na podłożu płynnym (LBC), jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM.*

Mając na względzie, iż zastosowanie testu HPV DNA w triage z LBC wiąże się z koniecznością zakwalifikowania LBC jako świadczenia gwarantowanego, przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystania testu HPV DNA w triage z LBC.

Ministerstwo Zdrowia przekazało Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej, w której zostało doprecyzowane, że cytologia na podłożu płynnym wykonywana byłaby u kobiet w wieku 25-64 lata w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA. Materiał z szyjki macicy zostanie pobrany na podłoże płynne jako element badania przesiewowego w PPRSzM. Ocena mikroskopowa pobranego materiału zostanie wykonana w przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA. Rak szyjki macicy (ICD10: C53 – Nowotwór złośliwy szyjki macicy, RSzM) jest nowotworem, którego głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jest przetrwałe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus, HPV) o wysokim potencjale onkogennym (hrHPV). Zakażenia HPV należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi, w większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Długotrwałe zakażenie onkogennym typem wirusa HPV jest głównym czynnikiem ryzyka powstania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), która w zależności od nasilenia zmian może zostać określona od CIN1 do CIN3 i raka.

Dane gromadzone w ramach badania GBD 2019 wskazują na znacznie wyższą umieralność z powodu zachorowania na raka szyjki macicy w Polsce w stosunku do średniej umieralności dla krajów Unii Europejskiej. Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko HPV. Największe znaczenie w profilaktyce wtórnej RSzM mają populacyjne badania przesiewowe. Aktualnie realizowany jest w Polsce Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, który od 1 listopada 2023 roku adresowany jest do kobiet w wieku 25-64 lata. Zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej cytologia na podłożu płynnym (LBC) wykonana byłaby w tej grupie w przypadku stwierdzenia dodatniego wyniku testu HPV DNA.

Test HPV DNA jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* do jakościowego wykrywania HPV w wymazie pobranym z szyjki macicy. Aktualnie finansowaną ze środków publicznych technologią alternatywną dla testu HPV DNA w triage z LBC jest cytologia klasyczna. Ekspertki wskazują, że najskuteczniejszą rekomendowaną technologią medyczną stosowaną w skryningu RSzM jest cytologia płynna wraz z testem HPV DNA. Według ekspertów laboratoria w Polsce są przygotowane na przejście z wykonywania cytologii klasycznej na cytologię na podłożu płynnym. Dzięki możliwości wykonania testu HPV DNA i LBC z tej samej próbki nie ma konieczności wzywiania pacjentki na ponowne pobranie wymazu. W LBC wymaz z szyjki macicy pobierany jest na specjalne podłoże płynne, co umożliwi wykonanie testu na obecność materiału genetycznego HPV z jednej próbki.

W praktyce możliwe są różne strategie wykorzystujące LBC i test na obecność HPV:

- LBC w triage po uzyskaniu dodatniego wyniku testu na obecność HPV (wnioskowane świadczenie),

- *LBC jako podstawowe badanie przesiewowe w triage z testem na obecność HPV,*
- *co-testing (test połączony, jednoczesowe pobranie i analiza wyników).*

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie testu HPV jako podstawowe badanie przesiewowe w profilaktyce raka szyjki macicy w triage (reflex testing) z LBC. Zależnie od wytycznych zalecany wiek rozpoczęcia przesiewu testem hrHPV w triage z LBC waha się między 25. r.ż., a 30. r.ż. Polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie przesiewu z wykorzystaniem testu hrHPV w triage z LBC u kobiet w wieku od 25 r.ż. (PTGiP 2024 i PTKiPSM 2022). Test HPV (ogółem) jest podstawowym badaniem przesiewowym w większości uwzględnionych w analizie krajów, a we wszystkich z nich, poza Turcją, w triage – po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV wykonuje się LBC.

Dowody naukowe

Nie zidentyfikowano żadnych badań porównujących test molekularny HPV DNA w triage z LBC do cytologii klasycznej. Brak takich badań może wynikać z faktu, że w większości krajów naturalną ścieżką ewolucji finansowania ze środków publicznych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy było przejście z cytologii klasycznej na LBC jako podstawowego badania przesiewowego, dopiero w późniejszym czasie dodawano do ścieżki diagnostycznej test HPV DNA. Stąd badania kliniczne porównujące skuteczność HPV DNA + LBC odnoszą się do LBC wykonywanej jako badanie samodzielne.

Trzy badania (Nygard 2022, Elfstrom 2021 i Ogilvie 2017) dotyczyły porównania testu molekularnego HPV DNA w triage z LBC vs. LBC RCT (badanie kliniczne z randomizacją).

Dowody naukowe wskazują, że test HPV DNA w triage z LBC charakteryzował się z wyższą czułością diagnostyczną/wzrostem wykrywalności w porównaniu do LBC w wykrywaniu: CIN2 (Elfstrom 2021), CIN2+ (Nygard 2022; Ogilvie 2017), CIN3+ (Nygard 2022, Ogilvie 2017). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wykrywaniu zmian CIN2+, CIN3 (Elfstrom 2021), raka szyjki macicy (Nygard 2022 i Elfstrom 2021), a także w zakresie PPV w wykrywaniu zmian CIN2+ i CIN3+ (Nygard 2022).

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie (NIO-PIB) przeprowadził w latach 2019-2023 pilotażowe badanie z randomizacją pn. Pilotaż badań HPV DNA, którego celem była weryfikacja efektywności zmiany testu przesiewowego w Polsce z cytologii na test hrHPV.

Zastosowanie testu hrHPV jako podstawowego testu przesiewowego w triage z LBC w PPRSzM w Polsce wykazało ponad dwukrotne zwiększenie odsetka wykryć zmian śród nabłonkowych CIN1 i CIN2+ oraz ponad 1,5-krotnie zwiększenia odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego.

Wyniki pilotażu wykazały, że odsetek pacjentek, u których wykryto nieprawidłowy wynik badania był istotnie wyższy w ramieniu testu HPV DNA niż w ramieniu cytologii. Wyniki analizy mITT, wskazują jednak, że odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego oraz odsetek skierowań na kolposkopię był istotnie wyższy w ramieniu testu HPV DNA, niż w ramieniu cytologii, co może skutkować nadmiernym leczeniem.

Polskie wytyczne zalecają skrining oparty o hrHPV w triage z LBC (PTGiP 2024; PTKiPSM 2022). W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu o hrHPV w triage z LBC rozważane mogą być inne metody, np.: co-testing, tylko LBC, tylko cytologia klasyczna (PTKiPSM 2022).

Test hrHPV jest wymieniony we wszystkich rekomendacjach zagranicznych jako preferowane podstawowe badanie przesiewowe w kierunku RSzM. W większości rekomendacji postępowanie weryfikacyjne do testu hrHPV stanowiło LBC (test hrHPV w triage z LBC). Zalecenia międzynarodowe dotyczące wieku kobiet, kwalifikujących się do badania przesiewowego wahały się od 20.-25. r.ż. do 64.-69. r.ż. Zastosowanie testu hrHPV w triage z LBC rekomendowano od 30. r.ż. (GGPO 2022; WHO 2021; CDC 2021). Wytyczne wskazywały, że wykonywanie przesiewu testem hrHPV u kobiet poniżej 30 r.ż. może prowadzić do nadrozpoznowalności (zmiany CIN2+) i nadmiarowego leczenia, które może być ograniczone zastosowaniem testów selekcyjnych (np. test hrHPV w triage z LBC).

W niektórych krajach (Kanada, Australia) stosuje się już obecnie przesiew testem hrHPV w triage z LBC u kobiet od 25. r.ż. (BCC 2024; CCA 2024; CADTH 2019). Polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie przesiewu w kierunku RSzM z wykorzystaniem testu hrHPV w triage z LBC u kobiet w wieku od 25 r.ż.

Problem ekonomiczny

Oszacowanie kosztów przeprowadzono dla kobiet z populacji ogólnej w wieku od 30 do 64 lat oraz w wieku od 25 do 64 lat.

W przypadku kobiet w wieku od 30 do 64 lat wielkość populacji oszacowano na podstawie danych NFZ i GUS na poziomie od 2,0 mln do 3,4 mln osób rocznie. W przypadku wprowadzenia testu HPV DNA w triage z LBC do profilaktyki raka szyjki macicy prognozowane 5-letnie:

- wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 146 do 927 mln zł,
- inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 34 do 216 mln zł.

W przypadku włączenia do przesiewu testem HPV DNA w triage z LBC również populacji w wieku 25.-30. r.ż. można spodziewać się proporcjonalnego wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 14% (pięć dodatkowych roczników / 35 roczników obecnie objętych przesiewem).

W tym wariancie prognozowane 5-letnie:

- *wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 0,2 do 1,1 mld zł,*
- *inkrementalne wydatki płatnika związane z finansowaniem świadczenia (względem wariantu aktualnego) w zależności od przyjętej zgłaszalności wyniosą od 39 do 246 mln zł.*

Test hrHPV zwiększa istotnie odsetek wykrycia zmian śród nabłonkowych CIN1, co może skutkować nadmiernym leczeniem oraz wynikającym z tego obciążeniem dla płatnika publicznego.

Należy również pamiętać, że analiza nie obejmuje etapu diagnostyki pogłębionej oraz leczenia wykrytych zmian nowotworowych szyjki macicy, co w długiej perspektywie stanowi główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika w przypadku wprowadzenia wnioskowanego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych.

Główne argumenty decyzji

- *wytyczne kliniczne międzynarodowe oraz rekomendacje krajowych towarzystw naukowych i ekspertów klinicznych;*
- *dane z realizacji programu pilotażowego i wydana pozytywna rekomendacja stosowania testu HPV DNA w triage z LBC w PPRSzM;*
- *dzięki możliwości wykonania testu HPV DNA i LBC z tej samej próbki nie ma konieczności wzywania pacjentki na ponowne pobranie wymazu;*
- *u kobiet poniżej 30 r.ż. wykonanie testu hrHPV w triage z LBC może ograniczyć nadrozpoznawalność (zmiany CIN2+) i nadmiarowe leczenie, zdarzające się przy wykonywaniu przesiewu testem hrHPV;*
- *pomimo zwiększonych wydatków związanych z wprowadzeniem technologii HPV DNA w triage z LBC w PPRSzM w długiej perspektywie wprowadzenie wnioskowanego świadczenia do koszyka świadczeń gwarantowanych stanowić będzie główne źródło potencjalnych oszczędności płatnika.*

Uwaga Rady

Częstotliwość wykonywania testu powinna być zgodna z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. 6 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem raportu nr: WS.420.11.2024 „Cytologia na podłożu płynnym. Ocena zasadności zakwalifikowania badania jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy”; data ukończenia: 13.08.2024 r.