



Rekomendacja nr 156/2024

z dnia 20 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy (RSzM).

Uzasadnienie rekomendacji

Aktualnie program profilaktyki RSzM składa się z trzech etapów:

- I. Etap podstawowy – pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego, realizowanego przez lekarza specjalistę lub położną POZ;
- II. Etap diagnostyczny – ocena mikroskopowa materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego, z wynikiem badania w klasyfikacji Bethesda, autoryzowanym przez lekarza patomorfologa;
- III. Etap diagnostyki pogłębionej – w przypadku nieprawidłowych wyników cytologicznych przeprowadza się kolposkopię lub kolposkopię z biopsją.

Przedmiotowa rekomendacja dotyczy zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako świadczenia gwarantowanego w ww. programie. Ponadto istotnym elementem zmiany jest umożliwienie wykonania pierwszego etapu badań przesiewowych z wykorzystaniem samodzielnego pobrania materiału biologicznego z pochwy przez pacjentkę pod nadzorem położnej, tzw. *self-sampling*.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie testu HPV HR z możliwością genotypowania jako podstawowe badanie przesiewowe w profilaktyce raka szyjki macicy w *triage* z cytologią klasyczną lub LBC lub jako *co-testing*.

Dowody naukowe wskazują, że trafność diagnostyczna testów HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 jest porównywalna z badaniami cytologicznymi.

Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego obejmują szeroki przedział kosztów z uwagi na potencjalny wzrost zainteresowania programem przesiewowym w przyszłości (od 61 mln zł do 366 mln zł rocznie w wariantach skrajnych). Przeprowadzona analiza obarczona jest niepewnością związaną m.in. z liczebnością populacji, brakiem uwzględnienia ewentualnych kosztów powtórnego wykonania testów, czy późniejszej diagnostyki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 do wykazu świadczeń gwarantowanych 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 z późn. zm.).

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*.

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. Za główną metodę przesiewową uznaje się cytologię (badanie mikroskopowe).

Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wynika, że w latach 2010-2020 rak szyjki macicy (RSzM) zajmował ósme miejsce pod względem liczby zgonów (łącznie 17 793 zgony) oraz dziewiąte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwór złośliwy wśród kobiet (29 668 przypadków). W analizowanym okresie RSzM stanowił 3,33% wszystkich zachorowań i 3,7% zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. Najwyższe wskaźniki zachorowań i zgonów występowały w grupach wiekowych 55-59 lat (odpowiednio 4 447 przypadków zachorowań i 2 509 zgonów) oraz 60-64 lata (4 466 zachorowań i 2 722 zgony).

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywną technologią medyczną dla testu HPV HR z genotypowaniem aktualnie finansowaną ze środków publicznych w programie profilaktyki RSzM jest cytologia klasyczna.

Opis wnioskowanego świadczenia

Test HPV HR z genotypowaniem jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro*, mającym na celu wykrycie obecności DNA lub RNA wysokoonkogennych typów wirusów brodawczaka ludzkiego (w szczególności typów 16 oraz 18) w wymazie pobranym z szyjki macicy. Diagnostyka laboratoryjna zakażeń HPV w przypadku testu HPV DNA opiera się głównie

na poszukiwaniu materiału genetycznego wirusa metodą hybrydyzacji (HC¹) lub PCR², w obu metodach z wykonaniem genotypowania, czyli określeniem typu wirusa wykrytego w badanym materiale.

Szczegółowy opis technologii medycznej został przedstawiony w Raporcie Analitycznym.

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Terasawa 2022 – oceniający różne strategie badań przesiewowych w celu wykrywania śródnamłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia ≥ 2 (CIN2+) u zdrowych, bezobjawowych kobiet. Badania diagnostyczne obejmowały cytologię (LBC lub klasyczną), testy HPV HR (DNA lub mRNA) oraz *co-testing*. Oceniano czułość i swoistość poszczególnych metod i strategii diagnostycznych;
- Arbyn 2018 – oceniający dokładność diagnostyczną testów na obecność wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz skuteczności strategii samobadania w dotarciu do kobiet, które nie zostały objęte badaniami przesiewowymi.

Do analizy włączono również przegląd systematyczny Koliopoulos 2017 mający na celu określenie dokładności diagnostycznej testów HPV do wykrywania potwierdzonych histologicznie śródnamłonkowych neoplazji szyjki macicy (CIN) stopnia 2. lub wyższego (CIN 2+), w tym gruczolakoraka *in situ*, u kobiet uczestniczących w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy oraz określenie dokładności diagnostycznej testów HPV względem badań cytologicznych (cytologia klasyczna oraz LBC) przy różnych punktach odcięcia w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w populacji ogólnej.

Uwzględniono także wyniki pilotażu zastosowania badania molekularnego w kierunku HPV HR jako nowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce (badanie HIPPO).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Trafność diagnostyczna testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (CC i LBC)

Terasawa 2022

Wyniki przeglądu Terasawa 2022 w zakresie wykrywania CIN2+ wykazały trafność diagnostyczną:

- testu HPV HR:
 - średnia czułość od 52% (95%CI: 31,7-71,9) do 94,1% (95%CI: 87,2-97,6);

¹ Test hybrydyzacji kwasów nukleinowych *in vitro* ze wzmocnieniem sygnału i chemiluminescencją do jakościowego wykrywania HPV (ang. *Hybrid Capture 2*)

² reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*)

- średnia swoistość od 87,4% (95%CI: 81,0-91,8) do 96,6 (95%CI: 94,2-98,0);
- testu mRNA HPV z genotypowaniem HPV 16/18/45:
 - średnia czułość - 87,2% (95%CI: 69,0-95,5);
 - średnia swoistość – 92,1% (95%CI: 86,4-95,5);
- testu HPV 16/18:
 - średnia czułość – 52,0% (95%CI: 31,7-71,9);
 - średnia swoistość – 96,6% (95%CI: 94,2-98,0).

Test HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 miał wyższą swoistość, ale był istotnie mniej czuły niż inne testy HPV HR. Wszystkie testy HPV HR inne niż HPV HR 16/18 w porównaniu do cytologii były bardziej czułe, ale mniej swoiste. Trafność diagnostyczna testów HPV HR z genotypowaniem hrHPV w zakresie 16/18 była porównywalna z badaniami cytologicznymi.

Koliopoulos 2017

Wyniki przeglądu systematycznego Koliopoulos 2017 porównującego testy HPV HR DNA z cytologią klasyczną (CC) lub na podłożu płynnym (LBC) stosowaną w badaniach przesiewowych wykazały istotnie statystycznie różnice dla porównania:

HPV HR DNA vs CC

- test HC2 (1 pg/ml) vs CC (ASCUS³) dla:
 - CIN2+: względna czułość 1,52 (95%CI: 1,24-1,86) / względna swoistość 0,94 (95%CI: 0,92-0,96);
 - CIN3+: względna czułość 1,46 (95%CI: 1,12-1,91) / względna swoistość 0,95 (95%CI: 0,93-0,97);
- test HC2 vs CC (LSIL⁴) dla:
 - CIN2+: względna czułość 1,28 (95%CI: 1,15-1,41) / względna swoistość 0,91 (95%CI: 0,87-0,95);
 - CIN3+: względna czułość 1,22 (95%CI: 1,12-1,32) / względna swoistość 0,91 (95%CI: 0,87-0,95);
- PCR (≥13 typów HPV HR) vs CC (ASCUS+) dla CIN3+: względna czułość 1,30 (95%CI: 1,09; 1,54) / względna swoistość 0,95 (95%CI: 0,94; 0,96);

HPV HR DNA vs LBC

- test HC2 (1 pg/mL) vs LBC (ASCUS+) dla:
 - CIN2+: względna czułość 1,18 (95%CI: 1,10-1,26) / względna swoistość 0,96 (95%CI: 0,95-0,97);
 - CIN3+: względna czułość 1,17 (95%CI: 1,05-1,30) / względna swoistość 0,96 (95%CI: 0,95-0,98);
- PCR (≥13 typów HPV HR) vs LBC (ASCUS+) dla CIN2+: względna swoistość 0,90 (95%CI: 0,89; 0,92).

Nie wykazano różnic IS dla porównania:

- PCR (≥13 typów HPV HR) vs CC (ASCUS+) dla CIN2+;
- HC2 (1 pg/mL) vs LBC (LSIL+) dla CIN3+;
- PCR (≥13 typów HPV HR) vs LBC (ASCUS+) dla CIN2+ w zakresie czułości testu;
- PCR (≥13 typów HPV HR) vs LBC (ASCUS+) dla CIN3+.

³ atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*)

⁴ zmiana śród nabłonkowa małego stopnia (ang. *low-grade squamous intraepithelial lesion*)

Badanie pilotażowe HIPPO

Przeprowadzone badanie pilotażowe HIPPO wykazało, że zastosowanie testu HPV HR bez genotypowania jako podstawowego testu przesiewowego w programie profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce pozwala [redacted] odsetka wykrytych zmian śród nabłonkowych CIN 1 i CIN2+, a także [redacted] wykrywalności zmian CIN3+ w porównaniu do badania cytologicznego. Niemniej wskazano, że [redacted]

Trafność diagnostyczna „self-sampling” w porównaniu do pobrania wymazu przez lekarza lub położną

Arbyn 2018

Wyniki przeglądu Arbyn 2018 wykazały, że:

- testy HPV HR oparte o amplifikację sygnału miały istotnie niższą czułość w przypadku wykrywania CIN2+ [0,85, 95%CI: (0,80-0,89)] oraz CIN3+; [0,86, 95%CI: (0,76-0,98)] oraz istotnie niższą swoistość [0,96, 95%CI: (0,93-0,98)] dla CIN2+ w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza;
- swoistość testów HPV HR opartych o PCR dla CIN2+ była niższa [0,99, 95%CI: (0,97-0,99)] w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza. Natomiast czułość testów HPV HR opartych o PCR dla CIN2+ i CIN3+ nie różniła się istotnie w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza;
- średnio 0,7% (95%CI: 0,4-1,0; zakres: 0,0%-2,7%) samodzielnie pobranych próbek miało nieodpowiednią jakość do badania HPV HR;
- wykrywalność CIN2+ na liczbę przebadanych kobiet była podobna w obu ramionach badania.

Nie odnaleziono badań odnoszących się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z testem HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling” w programie badań przesiewowych.

Ograniczenia

Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzują się ograniczeniami (m.in. duża utrata kobiet w badaniu), 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 217 641 zł (3 x 72 547 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.

Do przeglądu włączono analizę minimalizacji kosztów Lew 2017 (Australia) dla porównania test HPV HR z częściowym genotypowaniem 16/18 i LBC (trriage) 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. Analiza wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV. Test HPV z częściowym genotypowaniem jest jedną z najskuteczniejszych strategii i jest mniej kosztowny niż program badań przesiewowych oparty na badaniu cytologicznym co 2 lata.

Ponadto zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne:

- Malone 2020 – odnoszący się do efektywności kosztowej zastosowania zestawów do samopobrania wymazu do badań przesiewowych w kierunku obecności wirusa HPV jako interwencji zwiększającej zgłaszalność do programów przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy;
- Mezei 2017 – porównujący opłacalności różnych metod przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy stosowanych w krajach o niskim i średnim dochodzie (w tym testów HPV i VIA) jako metod alternatywnych do badań przesiewowych opartych na cytologii, które stosuje się w krajach o wysokich dochodach.

W przeglądzie systematycznym Malone 2020 próg opłacalności był skrajnie zróżnicowany (od 26 891 USD/QALY [109 054 zł/QALY] do nawet 131 160 USD/QALY [531 906 zł/QALY]), natomiast efektywność kosztowa HPV-SS (HPV-self-sampling) w perspektywie dożywotniej wahała się od 3 180 USD/QALY (12 896 zł/QALY) do nawet 30 673 USD/QALY (124 391 zł/QALY). Uzyskiwane wartości wskaźnika ICER są uzależnione zarówno od populacji docelowej, interwałów czasowych między kolejnymi badaniami jak i od wybranej przez płatnika docelowej metody przesiewowej (wraz z uwzględnieniem dalszego postępowania). Stosowanie testów HPV-SS może być kosztowo efektywne w kontekście zwiększania zgłaszalności do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

Wyniki przeglądu systematycznego Mezei 2017 wskazują, że strategia oparta na testach HPV wykonywanych przez świadczeniodawcę była zazwyczaj bardziej efektywna niż testy HPV z wymazem pobieranym samodzielnie, z wyjątkiem scenariuszy, w których zakładano, że samodzielne pobranie zwiększy zasięg badań w populacji. Cytologia była najmniej skuteczną i najbardziej kosztowną strategią badań przesiewowych. Autorzy wniosku, że testy HPV są bardziej opłacalnymi metodami przesiewowymi niż cytologia w krajach o niskich i średnich dochodach. Decydenci powinni rozważyć testowanie HPV z samodzielnym pobieraniem wymazu, jeśli będzie się to wiązało ze zwiększeniem zasięgu badań w populacji.

Ograniczenia

Wyniki analizy ekonomicznej oraz przeglądów systematycznych 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 2024 r. poz. 930, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto 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 3-letnim horyzoncie czasowym.

Przyjęto trzy warianty uwzględniające różny poziom zgłaszalności kobiet kwalifikujących się do programu oraz możliwość samodzielnego pobrania próbki do badania HPV HR przez pacjentkę, pod nadzorem położnej POZ:

- wariant minimalny - utrzymanie zgłaszalności do programu na poziomie z 2023 roku (tj. 11,36%); materiał do testu HPV HR z genotypowaniem w zakresie typów 16/18 pobierany jest przez wykwalifikowany personel medyczny (z użyciem fotela ginekologicznego);
- wariant najbardziej prawdopodobny - wzrost zgłaszalności do 50% w skali roku, z czego u połowy pacjentów materiał do testu HPV HR z genotypowaniem 16/18 pobierany jest przez wykwalifikowany personel medyczny (z użyciem fotela ginekologicznego), a u drugiej połowy metodą samodzielnego pobierania (*self-sampling*);
- wariant maksymalny - wzrost zgłaszalności do poziomu 70% w skali roku, z czego u połowy pacjentów materiał do testu HPV HR z genotypowaniem 16/18 pobierany jest przez wykwalifikowany personel medyczny (z użyciem fotela ginekologicznego), a u drugiej połowy metodą samodzielnego pobierania (*self-sampling*).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na:

- wariant minimalny: 383 141 pacjentek w I roku, 378 336 w II oraz 373 531 w III roku refundacji;
- wariant najbardziej prawdopodobny:

- AOS: 843 181 pacjentek w I roku, 832 606 w II oraz 822 032 w III roku refundacji;
- POZ (self-sampling): 843 181 pacjentek w I roku, 832 606 w II oraz 822 032 w III roku refundacji;
- wariant maksymalny:
 - AOS: 1 180 453 pacjentek w I roku, 1 165 649 w II oraz 1 150 844 w III roku refundacji;
 - POZ (self-sampling): 1 180 453 pacjentek w I roku, 1 165 649 w II oraz 1 150 844 w III roku refundacji.

Przyjęto koszt świadczenia na poziomie⁵:

- etap podstawowy:
 - 50 zł - POZ (*self-sampling*);
 - 60 zł – AOS;
- etap diagnostyczny, tj. test molekularny w kierunku HPV HR z genotypowaniem hrHPV 16/18: 100 zł.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego prognozowane wydatki płatnika wyniosą:

- w I roku realizacji świadczenia: 261 mln zł (min. 61 mln zł, maks. 366 mln zł);
- w II roku realizacji świadczenia: 258 mln zł (min. 61 mln zł, maks. 361 mln zł);
- w III roku realizacji świadczenia: 255 mln zł (min. 60 mln zł; maks. 357 mln zł)

Ograniczenia analizy

Na niepewność oszacowań analizy wpływu na budżet mają wpływ poniższe czynniki:

- szacunki dotyczące liczby uczestników zakładają równą liczbę osób, które dołączają do programu, oraz tych, które go opuszczają po osiągnięciu określonego wieku;
- nie uwzględniono populacji, w której testy HPV HR z genotypowaniem wykonywane są częściej niż co 5 lat, co może prowadzić do niedoszacowania prognozowanych wydatków płatnika;
- w obliczeniach uwzględniono jedynie koszty etapu podstawowego, tj. badania HPV HR z genotypowaniem obejmującym przynajmniej typy 16 i 18. W zależności od wyniku testu HPV HR oraz ewentualnej późniejszej diagnostyki w ramach programu, koszty poszczególnych wariantów programu profilaktycznego mogą znacznie różnić się od oszacowanych;
- wariant maksymalny zakłada znaczny wzrost zgłaszalności do Programu przesiewowego raka szyjki macicy (z 11,36% do 70%), co według prognoz WHO ma nastąpić dopiero w 2030 roku;
- nie uwzględniono kosztów związanych z koniecznością powtórnego wykonania testu HPV HR u części kobiet, u których wynik testu był niejednoznaczny lub niekonkluzywny (np. wadliwy test, nieprawidłowe pobranie materiału itp.).

⁵ Koszty procedur oparto na wycenie zaproponowanej przez MZ w załączniku do pisma nr DLG.748.38.2024.DG z dnia 9.12.2024” Załącznik nr 1 do Projektu uchwały Krajowej Rady Onkologicznej w zakresie wdrożenia diagnostyki molekularnej HPV HR do programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce”.

Oszacowania NFZ

Przyjęto poniższe założenia:

- pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR – wykonywane wszystkim kobietom włączonym do programu;
- test molekularny w kierunku HPV HR z genotypowaniem HPV 16/18 – dla 100% pobrań (z pochwy);
- pobranie materiału z szyjki macicy na podłoże płynne celem wykonania LBC – max. u 8% kobiet, u których wynik testu HPV HR był dodatni;
- ocena rozmazu cytologicznego na podłożu płynnym (LBC) – dla wszystkich pobrań do LBC (8%)
- wyłącznie cytologia płynna, a nie klasyczna;
- 5-letni interwał badania
- wycena dla 3 progów wykonalności: bieżący (10,89%), 50%, 70%.

Zgodnie z oszacowaniami NFZ przewidywany koszt programu na 2025 rok w zależności od zgłaszalności wynosiłby od 70,5 mln do 453,4 mln zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Opinie ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego test HPV HR z genotypowaniem hrHPV powinien zostać objęty finansowaniem jako podstawowe badanie przesiewowe w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. W opinii eksperta badanie hrHPV na materiale pobranym samodzielnie przez pacjentkę będzie charakteryzowało się takimi samymi parametrami diagnostycznymi jak testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy przez lekarza lub położną na fotelu ginekologicznym. Ekspert uważa, że wprowadzenie wnioskowanego świadczenia w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy znacząco zwiększy uczestnictwo w tym programie.

Uwagi do opisu świadczenia

Proponowany algorytm przedstawiony w KŚOZ dotyczący „self-samplingu” różni się od ścieżki postępowania w skriningu opartym o HPV HR. Materiał pobrany samodzielnie, nie może zostać wykorzystany do badania cytologicznego na podłożu płynnym. Pacjentka kierowana jest do placówki realizującej etap podstawowy PPRSzM celem pobrania rozmazu cytologicznego z szyjki macicy z użyciem wziernika pochwowego.

Ponadto w Raporcie Analitycznym zostały ujęte uwagi przekazane przez NFZ.

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 cztery dokumenty wytycznych klinicznych (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021) odnoszące się do metod i schematów badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.

Odnalezione wytyczne wskazują, że w ramach badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy test HPV HR może być wykonywany:

- samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021);
- w *triage* (WHO 2021);
- w *co-testingu* (PTKiPSM 2022, GGPO 2022).

Zgodnie z wytycznymi GGPO 2022, badania przesiewowe oparte na testach HPV (HPV lub *co-testing*) nie powinny być przeprowadzane u kobiet poniżej 30. roku życia.

Wytyczne polskie zalecają skrining oparty na teście HPV HR z oznaczaniem genotypów 16/18 w *triage* z LBC (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia przesiewu opartego na HPV HR w *triage* z LBC, rozważane mogą być inne metody, takie jak *co-testing* lub tylko LBC/cytologia klasyczna (PTKiPSM 2022).

W większości dokumentów zaleca się przeprowadzanie badań przesiewowych opartych na teście HPV z możliwością genotypowania. Wytyczne GGPO 2022 wskazują, że test powinien wykrywać co najmniej typy HPV wysokiego ryzyka: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68. Zgodnie z zaleceniami WHO, genotypowanie HPV dla typów 16/18 może być zintegrowane z testem DNA HPV. Częściowe genotypowanie HPV jest również rekomendowaną metodą postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV (WHO 2021). Dodatkowo, wytyczne dopuszczają możliwość pobierania wymazów do testów HPV zarówno przez personel medyczny, jak i samodzielnie przez pacjentki, w tym również przez kobiety zakażone HIV (GGPO 2022, WHO 2021).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono informacje dotyczące rozwiązań organizacyjnych przyjętych w 12 krajach (Holandia, Turcja, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Belgia, Niemcy, Czechy) w zakresie programów profilaktycznych raka szyjki macicy.

Test HPV HR stanowi podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii. W Danii rodzaj badania zależy od wieku i daty urodzenia, obejmując zarówno LBC, jak i test HPV. Włochy i Hiszpania stosują test HPV lub cytologię (LBC lub klasyczną) w zależności od regionu i grupy wiekowej. W Niemczech kobiety do 34. r.ż. poddawane są cytologii, a powyżej 35. r.ż. – *co-testingowi* (cytologia + test HPV). W Czechach i Belgii podstawowym badaniem jest cytologia, a od 2025 roku w Belgii test HPV HR będzie wykonywany u kobiet w wieku 30-64 lata co 5 lat.

W większości krajów test HPV HR obejmuje genotypowanie. W krajach takich jak Holandia, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania genotypowanie obejmuje wysokoonkogenne typy HPV 16/18 na etapie badań podstawowych, natomiast w Turcji i Czechach w ramach *triage*. W Szwecji wykonuje się pełne genotypowanie na etapie podstawowym. Nie odnaleziono informacji na temat genotypowania w Niemczech, Włoszech i Hiszpanii.

Po dodatnim wyniku testu HPV HR, w ramach *triage* wykonuje się LBC (Holandia, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Walia, Szkocja) lub cytologię klasyczną (Turcja). W niektórych krajach (Holandia, Szwecja, Norwegia, Dania) kobiety mogą samodzielnie

pobierać próbki do testu HPV (*self-sampling*). W przypadku pozytywnego wyniku wymagane jest ponowne wykonanie testu HPV przez personel medyczny (Szwecja) lub konsultacja z ginekologiem (Norwegia).

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.11.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma DLG.748.43.2024.EM), w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenie gwarantowane z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 149/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2024 z dnia 16 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego
2. „Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18”. Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy. Raport w sprawie oceny świadczenia z zakresu programów zdrowotnych. Nr: WS.420.17.2024 Data ukończenia: 12.12.2024 r.