



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**„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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AC	Gruzołakorak (ang. <i>adenocarcinoma</i>)
AGC	Atypowe komórki nabłonka gruczołowego szyjki (ang. <i>atypical glandular cells</i>)
AIS	gruczołakorak in situ (ang. <i>adenocarcinoma in situ</i>)
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASC-H	Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (ang. <i>atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions</i>)
ASC-US	Atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
AUD	Dolar australijski
CC	cytologia konwencjonalna/klasyczna (ang. <i>conventional/classical cytology</i>)
CIN	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia</i>)
CIN1	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade I</i>)
CIN2	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade II</i>)
CIN3	Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade III</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GGPO	German Guideline Program in Oncology
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HC2	Test hybrydyzacji kwasów nukleinowych in vitro ze wzmocnieniem sygnału i chemiluminescencją do jakościowego wykrywania HPV (ang. <i>Hybrid Capture 2</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i>)
HPV DNA	Test umożliwiający wykrycie DNA wirusa HPV
hrHPV	Wysoko onkogeny wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>high-risk human papillomavirus</i>)
HSIL	Zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (ang. <i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
HTERP	Panel ekspertów ds. technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Expert Review Panel</i>)
IARC	Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
ITT	Analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IUD	Wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna (ang. <i>intrauterine contraceptive device</i>)
LBC	Cytologia na podłożu płynnym (ang. <i>Liquid-Based Cytology</i>)
LSIL	zmiana śród nabłonkowa małego stopnia (ang. <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i>)
mRNA	rodzaj kwasu rybonukleinowego (RNA) (ang. <i>messenger RNA</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NILM	Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego, brak zmian śród nabłonkowych lub nowotworów złośliwych, (ang. <i>No intraepithelial lesion or malignancy</i>)
NIO-PIB	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
NSO	Narodowa Strategia Onkologiczna
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PLN	złoty polski
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPRSzM	Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTKiPSM	Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSzM	Rak szyjki macicy
SCC	Rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
SIMP	System Informatyczny Monitorowania Profilaktyki
UE	Unia Europejska
USD	Dolar amerykański
VIA	Ocena wzrokowa szyjki macicy przy użyciu kwasu octowego (ang. <i>Visual Inspection with Acetic Acid</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WOK	Wojewódzki Ośrodek Koordynujący

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	12
3.1. Historia korespondencji	12
4. Problem decyzyjny	13
4.1. Problem zdrowotny	14
4.2. Oceniana technologia medyczna	16
4.3. Aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce	18
4.3.1. Zakres oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy	19
4.3.2. Warunki realizacji świadczenia według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej	19
4.3.3. Uwagi Narodowego Funduszu Zdrowia do Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej	21
4.4. Opinie ekspertów klinicznych	23
4.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
4.6. Alternatywne technologie medyczne	25
5. Analiza kliniczna	26
5.1. Metodyka analizy klinicznej	26
5.2. Badania włączone do przeglądu	26
5.3. Ograniczenia badań	27
5.4. Wyniki analizy klinicznej	29
5.4.1. 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)	29
5.4.2. Trafność diagnostyczna „self-samplingu” w porównaniu do pobrania wymazu przez lekarza lub położną	33
5.1. Analiza bezpieczeństwa	35
6. Przegląd analiz ekonomicznych	37
6.1. Metodyka	37
6.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania	37
7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	39
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	39
7.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	39
7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT	41
7.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy	41
7.3.2. Wielkość populacji docelowej	42
7.3.3. Koszt świadczenia	43
7.3.4. Wyniki analizy	43

7.3.5. Ograniczenia.....	44
7.4. Podsumowanie.....	44
8. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach	45
9. Piśmiennictwo	46
10. Załączniki.....	48
10.1. Analiza kliniczna.....	48
10.1.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	48
10.1.2. Diagram selekcji badań.....	49
10.1.3. Metodyka badań włączonych do analizy klinicznej.....	49
10.2. Analiza ekonomiczna	52
10.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	52
10.3. Zakres oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy	54
10.4. Warunki realizacji świadczenia wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej.....	55
10.5. Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej.....	59
10.6. Opinia eksperta klinicznego	64
10.7. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach	66
Spis tabel	69
Spis rysunków.....	70

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

zlecenie Ministra Zdrowia z 19.11.2024 r., znak: DLG.748.43.2024.EM

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

„Test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenie gwarantowane z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM.

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego**, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji (...)
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent / wytwórca / podmiot odpowiedzialny w kontekście przedmiotu zlecenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opracowania była ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia „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. Zgodnie z załączoną do zlecenia Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) pobranie materiału do badania realizowane byłoby przez lekarza specjalistę (AOS) lub pod nadzorem lekarza/położnej POZ (tzw. *self-sampling*).

W toku prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM),
- wytyczne praktyki klinicznej stosowania testów HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 w profilaktyce raka szyjki macicy,
- dowody naukowe dotyczące skuteczności testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasyczna i/lub LBC),
- opublikowane analizy kosztów/efektywności-kosztów testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasyczna i/lub LBC),
- dane przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ),
- wydatki płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

Problem zdrowotny

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. Około 70% nowotworów szyjki macicy na świecie jest wywoływanych przez HPV 16 i 18. Leczenie RSzM jest zróżnicowane i zależne od stopnia nowotworu. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w okresie od 2010 do 2020 roku, RSzM był w Polsce ósmym co do ilości zgonów i dziewiątym co do częstości zachorowań nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet. Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko HPV. Największe znaczenie w profilaktyce wtórnej RSzM mają populacyjne badania przesiewowe.

Oceniana technologia medyczna

Test HPV HR (ang. *high-risk human papillomavirus*) jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro* w celu wykrycia obecności DNA lub RNA wysokoonkogennych typów wirusów brodawczaka ludzkiego (w szczególności typów 16 oraz 18) w wymazie pobranym z szyjki macicy. Test HPV HR może być wykonywany samodzielnie, w *triage* z cytologią (ang. *reflex-testing*) lub jednocześnie z cytologią (ang. *co-testing*).

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią medyczną aktualnie finansowaną ze środków publicznych w ramach programu profilaktyki RSzM dla testu HPV HR jest cytologia klasyczna. Technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych to: cytologia cienkowarstwowa, zwaną także cytologią płynną (LBC, ang. *Liquid-Based Cytology*), ocena wzrokowa szyjki macicy przy użyciu kwasu octowego (VIA, ang. *Visual Inspection with Acetic Acid*), białko p16/Ki67 barwienie immunohistochemiczne, testy wykrywające hrHPV E6/E7 mRNA, testy metylacji DNA oraz testy antygenowe.

Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej była identyfikacja oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling”. Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny (Terasawa 2022) porównujący test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 do cytologii (klasycznej/LBC) oraz jeden przegląd systematyczny (Arbyn 2018) oceniający trafność diagnostyczną testów na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz przez klinicystę. Do analizy dodatkowej włączono jeden przegląd systematyczny (Koliopoulos 2017) mający na celu określenie dokładności diagnostycznej testów HPV do wykrywania potwierdzonych histologicznie śródnamionkowych neoplazji szyjki macicy (CIN) stopnia 2. lub wyższego (CIN 2+), w tym gruczolakoraka in situ, u kobiet uczestniczących w badaniach przesiewowych w kierunku RSzM oraz określenie dokładności diagnostycznej testów HPV względem badań cytologicznych (cytologia klasyczna oraz LBC) przy różnych punktach odcięcia w badaniach przesiewowych w kierunku RSzM w populacji ogólnej oraz pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku HPV HR jako nowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce (badanie HIPPO).

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)

Test HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 miał wyższą swoistość, ale był istotnie mniej czuły niż inne testy HPV HR. Trafność diagnostyczna testów HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 była porównywalna z badaniami cytologicznymi (Terasawa 2022).

Zastosowanie testu HPV HR jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce wykazało [redacted] [redacted] odsetka wykryć zmian śródnamionkowych CIN1 i CIN2+ oraz [redacted] [redacted] odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego. Wyniki pilotażu wykazały, że odsetek pacjentek, u których wykryto nieprawidłowy wynik badania był [redacted] w ramieniu testu HPV DNA niż w ramieniu cytologii. Wyniki analizy mITT, wskazują, że odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego oraz odsetek skierowań na kolposkopię był [redacted] w ramieniu testu HPV DNA, niż w ramieniu cytologii (HIPPO).

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

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. 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. 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. Średnio 0,7% (95%CI: (0,4-1,0) zakres (0,0%-2,7%), I²=77,5%) samodzielnie pobranych próbek miało nieodpowiednią jakość do badania HPV HR. Średnio, współczynnik wykrywalności był 2,28 razy (95%CI: 1,44-3,61, I²=41,4%) wyższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Średnio, wykrywalność CIN2+ na liczbę przebadanych kobiet była podobna w obu ramionach badania (Arbyn 2018).

Analiza bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań, które odnosiły się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z wykorzystaniem testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling” w ramach programu badań przesiewowych. Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa wykorzystania testów HPV HR pochodzą z raportu nr: OT.4220.7.2021/WS.4220.14.2022.

Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej

Do opracowania włączono cztery wytyczne kliniczne odnoszących się do badań wykonywanych w ramach skriningu w kierunku raka szyjki macicy (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021). Odnalezione wytyczne wskazują, że w ramach badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy test HPV HR może być wykonywany np. samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021), w *triage* (WHO 2021) lub *co-testing* (PTKiPSM 2022, GGPO 2022).

Polskie wytyczne (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022) zalecają skrining oparty na teście HPV HR z oznaczaniem genotypów 16/18 oraz dodatkowo cytologię LBC u kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR w ramach *triage*. W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu ww. schemat rozważane mogą być inne metody, np.: *co-testing*, tylko LBC/cytologia klasyczna (PTKiPSM 2022). Według wszystkich rekomendacji zagranicznych badania przesiewowe powinny być oparte o test HPV z możliwością genotypowania. Do testów HPV można wykorzystać próbki pobrane zarówno przez personel medyczny jak i samodzielnie przez pacjentki.

Opinie ekspertów

Ekspert kliniczny wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce. W opinii Eksperta badanie hrHPV na materiale pobranym samodzielnie przez pacjentkę będzie miało takie same parametry diagnostyczne jak testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy na fotelu ginekologicznym przez lekarza lub położną. Zdaniem Eksperta wnioskowane świadczenie w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy zdecydowanie poprawi uczestnictwo w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

Analiza ekonomiczna

Analiza minimalizacji kosztów z Australii wykazała, że oszczędności były najwyższe w przypadku połączenia badań profilaktycznych ze szczepieniami przeciwko HPV. Test HPV z częściowym genotypowaniem był jedną z najskuteczniejszych strategii i był mniej kosztowny niż program badań przesiewowych oparty o badanie cytologiczne co 2 lata (Lew 2017). Wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wskazują, że strategia oparta o test HPV wykonywany przez świadczeniodawcę była zazwyczaj bardziej efektywna kosztowo niż testy HPV pobierane samodzielnie. Strategia oparta o test HPV z samodzielnym pobraniem wymazu przez kobietę może być kosztowo efektywna w kontekście zwiększania zgłaszalności do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (Mezei 2017, Malone 2020). Cytologia była najmniej skuteczną i najbardziej kosztowną strategią badań przesiewowych.

Analiza wpływu finansowania świadczenia na system ochrony zdrowia

Celem oszacowania przewidywanych wydatków płatnika publicznego wynikających z zakwalifikowania świadczenia „HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w PPRSzM założono, że ww. badanie będzie wykonywane co 5 lat u pacjentek w wieku 25-64 lata w POZ i/lub AOS. W wariantu minimalnym przyjęto, że zgłaszalność do programu utrzyma się na obecnym poziomie, natomiast w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym założono, że udostępnienie testu HPV w programie przesiewowym spowoduje zwiększenie zgłaszalności do programu. Koszty uwzględnione w analizie Agencji uwzględniają koszt pobrania materiału do badania oraz wykonania testu HPV HR z genotypowaniem.

Zgodnie z oszacowaniem Agencji kwalifikacja przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programu profilaktyki raka szyjki macicy będzie się wiązała z rocznymi wydatkami płatnika publicznego do 261 mln zł w wariantcie najbardziej prawdopodobnym (od 61 mln zł do 366 mln zł rocznie w wariantach skrajnych). Niewielki spadek wydatków w kolejnych latach wynika bezpośrednio z zmniejszającej się populacji kobiet w Polsce. Koszty inkrementalne będą odpowiednio niższe z uwagi na możliwość jednoczesnego pobrania materiału do testu HPV HR i cytologii.

Rozwiązania organizacyjne w innych krajach

Przeanalizowano programy badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w 12 krajach tj. Holandia, Turcja, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Belgia, Niemcy, Czechy. We wszystkich analizowanych państwach w ramach badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy wykonuje się testy w kierunku HPV HR. W większości krajów (Turcja, Finlandia, Holandia, Szwecja, Norwegia i Wielka Brytania) test HPV HR jest wykorzystywany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy. W części krajów rodzaj testu podstawowego (np. test HPV lub cytologia lub *co-testing*) zależy od różnych czynników tj. m.in. wieku (Czechy, Niemcy, Hiszpania, Włochy; test HPV/co-testing od 30/35 r.ż.). W większości krajów w ramach przeprowadzania testu HPV wykonywane jest genotypowanie. Genotypowanie w zakresie podstawowym (stwierdzenie obecności/ braku obecności wysokoonkogennych typów wirusa tj. 16/18) wykonywane jest na etapie badań podstawowych programu badań przesiewowych (Holandia, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania) lub w *triage* (Turcja, Czechy). W Szwecji na etapie badań

podstawowych wykonuje się pełne genotypowanie (oznaczenie dokładnego genotypu wirusa). Nie odnaleziono natomiast informacji na temat genotypowania w Niemczech, Włoszech, Hiszpanii. Po otrzymaniu dodatniego wyniku testu HPV HR jako *triage* wykonuje się LBC (w Holandii, Włoszech, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Anglii, Walii oraz Szkocji) lub cytologię klasyczną (Turcja). W wielu krajach (Holandia, Szwecja, Norwegia, Dania) dostępna jest opcja samodzielnego pobierania próbek (*self-sampling*) do badań w kierunku HPV, co zwiększa dostępność badań. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HPV pacjentka powinna zgłosić się na ponowne wykonanie testu HPV z wymazu pobranego przez personel medyczny (Szwecja) lub skierowanie do lekarza ginekologa (Norwegia).

Wnioski

- Wytyczne praktyki klinicznej 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*. Test HPV (ogółem) jest podstawowym badaniem przesiewowym w większości uwzględnionych w analizie krajów.
- Ekspert kliniczny wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowe badanie przesiewowe w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.
- Dowody naukowe wskazują, że trafność diagnostyczna testów HPV HR z genotypowaniem w zakresie 16/18 jest porównywalna z badaniami cytologicznymi. Zastosowanie testu HPV HR jako podstawowego testu przesiewowego 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. W przypadku próbek pobranych samodzielnie współczynnik wykrywalności był 2,28 razy wyższy w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza. Wykrywalność CIN2+ na liczbę przebadanych kobiet była podobna w obu ramionach badania.
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA) Lew 2017 dla Australii, wskazała na niższe koszty profilaktyki raka szyjki macicy przy użyciu testu HPV HR w porównaniu do badania cytologicznego. Natomiast *self-sampling* może być efektywny kosztowo w kontekście zwiększania zgłaszalności do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.
- Zgodnie z oszacowaniem własnym Agencji kwalifikacja przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programu profilaktyki raka szyjki macicy będzie się wiązała się z rocznymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie 261 mln zł w wariancie najbardziej prawdopodobnym (od 61 mln zł do 366 mln zł rocznie w wariantach skrajnych).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Podstawa prawna i historia zlecenia: pismem znak DLG.748.43.2024.EM z 19 listopada 2024 r., Minister Zdrowia, na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (t.j. Dz. U. z 2024 r., poz. 146), zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie rekomendacji w sprawie 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.

Niniejsze zlecenie wiąże się merytorycznie z wcześniejszymi ocenami Agencji dotyczącymi:

- zasadności 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);
- zasadności zakwalifikowania świadczenia „testu HPV DNA” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy z analizą kosztową dla zaproponowanych wariantów realizacji świadczenia (wariant 1 i wariant 3), 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;
- zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy. Pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT (nr 87/2024) dla zakwalifikowania świadczenia została wydana 21 sierpnia 2024 r.

3.1. Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem znak WS.420.17.2024.KGr z 2 grudnia 2024 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku 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. Odpowiedź otrzymano 11 grudnia 2024 r. Oprócz opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, NFZ przekazał uwagi do Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

Eksperci kliniczni. W toku prac analitycznych dnia 2 grudnia 2024 r. wystąpiono do dwóch ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej oraz prof. dr hab. Barbarę Dołęgowską – Konsultanta Krajowego w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej z prośbą o przekazanie opinii eksperckich w przedmiotowej sprawie.

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano jedną opinię od Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej – prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena 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.

W toku realizacji prac przeanalizowano:

- aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy (PPRSzM),
- aktualne rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zastosowania testów HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 w profilaktyce raka szyjki,
- dowody naukowe dotyczące skuteczności testu molekularnego HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasyczna i/lub LBC),
- opublikowane analizy kosztów/efektywności-kosztów testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasyczna i/lub LBC),
- dane przekazane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ),
- wydatki płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w ramach świadczenia gwarantowanego z zakresu programów zdrowotnych w programie profilaktyki raka szyjki macicy,
- programy profilaktyczne raka szyjki macicy realizowane w innych krajach.

Obecnie program profilaktyki raka szyjki macicy opiera się na realizacji trzech etapów, tj.:

- A. Etap podstawowy - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego realizowane w AOS lub przez położną POZ.
- B. Etap diagnostyczny - ocena mikroskopowa materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego programu ze sformułowaniem wyniku badania zgodnie z klasyfikacją Bethesda z autoryzacją przez lekarza patomorfologa.
- C. Etap diagnostyki pogłębionej (w przypadku nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych) - kolposkopia lub kolposkopia z biopsją.

4.1. Problem zdrowotny

Tabela 1. Klasyfikacja wg ICD-10 Raka szyjki macicy

C53 Nowotwór złośliwy szyjki macicy	
C53.0	Błona śluzowa szyjki macicy
C53.1	Błona zewnętrzna szyjki macicy
C53.8	Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy
C53.9	Szyjka macicy, nie określona

Zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*, HPV) należą do najczęstszych infekcji narządów płciowych u ludzi. W większości przebiegają bezobjawowo i ulegają samoistnej regresji. Jednak u kilku do kilkunastu procent zakażonych dochodzi do rozwoju zmian chorobowych w różnych lokalizacjach anatomicznych. Ocenia się, iż HPV odpowiada za rozwój blisko 100% stanów przedrakowych i raków szyjki macicy, 64-100% stanów przedrakowych i nowotworów pochwy, 90% nowotworów odbytu, 30% nowotworów prącia, 15-30% nowotworów sromu. Dotychczas sklasyfikowano ok. 200 genotypów HPV, spośród których aktualnie 14 (oznaczonych 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 (Nowakowski 2022).

Etiologia i patogenezę

Przetrwale zakażenie HPV jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka szyjki macicy (RSzM). Występowanie RSzM wiąże się z powszechnością występowania HPV w danej populacji. W krajach, w których odnotowuje się dużą liczbę zachorowań na ten nowotwór, około 10-20% mieszkańców jest przetrwale zakażonych HPV, podczas gdy w krajach o mniejszej zachorowalności współczynnik ten wynosi 5-10%. Innymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo zachorowania są: palenie papierosów, liczne porody siłami natury, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety palące równocześnie papierosy, wczesne rozpoczęcie współżycia, duża liczba partnerów seksualnych, dodatni wywiad w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową, niektóre schorzenia autoimmunologiczne oraz przewlekła immunosupresja (Jach 2017).

Objawy

Rak szyjki macicy we wczesnym stadium może przebiegać bezobjawowo. Najczęstszymi objawami są nieregularne lub obfite krwawienia z pochwy, szczególnie po stosunku płciowym, między miesiączkami lub po menopauzie. Niektóre kobiety mogą zgłaszać się z wydzieliną z pochwy, która może być wodnista, cuchnąca i ropna. W przypadku zaawansowanej choroby pacjentki mogą zgłaszać się z dolegliwościami miednicy lub bólem okolicy lędźwiowej, który może promieniować wzdłuż tylnej strony kończyn dolnych. Objawy ze strony jelit i/lub pęcherza moczowego m.in. parcie na mocz, krwiomocz, zaleganie moczu w pęcherzu moczowym, trudne lub bolesne wypróżnienia lub krwawienie z odbytnicy podczas wypróżnień mogą sugerować zaawansowaną chorobę (Johnson 2019, InformedHealth 2024).

Diagnostyka

Większość zakażeń HPV ma charakter przejściowy i nie zostaje wykryta w ciągu 12-24 miesięcy. Jednak u niektórych kobiet, u których infekcja HPV utrzymuje się, ryzyko rozwoju stanów przedrakowych jest znaczące. Długotrwałe zakażenie onkogennym typem wirusa HPV jest głównym czynnikiem ryzyka powstania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN), która w zależności od nasilenia zmian może zostać określona od CIN1 do CIN3 i raka (Chan 2019).

Podstawą profilaktyki inwazyjnego raka szyjki macicy jest wykrywanie choroby na etapie stanu przedrakowego. Cytologia eksfoliatywna, czyli poszukiwanie komórek nowotworowych wśród komórek znajdujących się w wydzielinie gruczołów, wysiękach, przesiekach lub zeszkobinach z powierzchni różnych narządów, umożliwia wczesne wykrycie zmian nowotworowych (Kozakiewicz 2003).

Ocenę cytologii szyjki macicy dokonuje się w systemie Bethesda. Według tego systemu wynik badania powinien zawierać m.in. ocenę jakości ocenianego rozmazu tzn. zawartość elementów komórkowych świadczących o pobraniu materiału z odpowiedniego miejsca. Sposób przekazania informacji polega na opisowym charakterze

rozpoznania. Stosowanie określeń pozwala na jak najpełniejszą korelację obrazu cytologicznego z rozpoznaniami i terminologią histopatologiczną (Szczeklik 2023).

Leczenie

Leczenie RSzM jest zróżnicowane i zależne od stopnia nowotworu. Wykorzystywane są zabiegi chirurgiczne, chemioterapia oraz radioterapia, której udział procentowy w leczeniu jest największy (58%). Jedynie w bardzo wczesnym stadium zastosowanie znajduje terapia oszczędzająca w postaci szerokiej konizacji lub amputacji szyjki. W I stadium z wyboru stosowane jest leczenie chirurgiczne w postaci radykalnej histerektomii, tzn. wycięcie szyjki oraz trzonu macicy wraz z przydatkami i przymaciczami, a także operacyjne usunięcie węzłów zlokalizowanych w miednicy mniejszej. Innym możliwym leczeniem do zastosowania na tym etapie jest radioterapia. W stadium II i III główną metodą terapeutyczną jest zastosowanie radiochemioterapii. W stopniu IV największą rolę odgrywa leczenie paliatywne (Wilczek 2020).

Epidemiologia

Rak szyjki macicy, obejmujący dwa główne typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy (SCC) i gruczolakorak (AC), jest czwartym pod względem częstości występowania nowotworem u kobiet na świecie. W 2018 r. odnotowano ok. 570 tys. nowych przypadków zachorowań (13,1/100 000 kobiet) wśród osób w wieku poniżej 50 lat. Prawie wszystkie raki płaskonabłonkowe niektóre gruczolakoraki szyjki macicy są powiązane z HPV, a gruczolakorak występuje rzadko w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. Na całym świecie wirusy HPV 16 i 18 łącznie odpowiadają za 71% przypadków zachorowań na raka szyjki macicy, a odsetek ten wzrasta do 90% w przypadku wirusa HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58. HPV 16 jest typem bardziej dominującym w płaskonabłonkowym RSzM, podczas gdy HPV 18 jest bardziej rozpowszechniony w gruczolakoraku. W 2018 r. RSzM był odpowiedzialny za 3,3% zgonów z powodu nowotworów powodując ponad 300 000 zgonów, z czego ponad 85% miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach. Około 98% zgonów z powodu RSzM przypisuje się wirusom HR-HPV. Szacuje się, że najwyższy odsetek zgonów przypisywanych HR-HPV występuje w Afryce (31,5/100 000 kobiet rocznie), szczególnie w Afryce Subsaharyjskiej (75,3/100 000 kobiet rocznie), natomiast najniższy odsetek zgonów odnotowano w Azji (10,2/100 000 kobiet rocznie). Wirusy HR-HPV są bardziej rozpowszechnione w krajach rozwijających się, głównie ze względu na niedobory i/lub brak dostępu do opieki zdrowotnej, większą częstość występowania pacjentów z obniżoną odpornością, niedostatek programów badań przesiewowych oraz niski wskaźnik szczepień (Williams 2022).

Polska

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w latach 2010-2020, 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. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów 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) (KRN).

W Polsce w latach 2000-2020 liczba zachorowań na raka szyjki macicy wykazuje trend malejący, gdzie następuje zmniejszenie o połowę wartości z 18,94 do 9,85 przypadków/100 tys. Nagły spadek liczby zarejestrowanych zachorowań występuje pomiędzy rokiem 2019, a 2020, co może się wiązać z ogłoszeniem stanu epidemii COVID-19. Współczynnik zgonów maleje przy tym nieznacznie z wartości 10,08 do 7,63 utrzymując mniejszą dynamikę zmian w porównaniu do wskaźnika zachorowań (raport WS.420.5.2024).

Profilaktyka

Profilaktyka pierwotna

Aktualnie jedną z najskuteczniejszych form profilaktyki pierwotnej raka szyjki macicy są szczepienia przeciwko czynnikowi etiologicznemu choroby wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) (Nowakowski 2023). Szczepionki zastosowane przed kontaktem z wirusem mają wysoką skuteczność w profilaktyce zaawansowanych stanów przedrakowych i raka wywoływanych przez genotypy HPV 16 i 18 oraz częściową skuteczność wobec zakażeń innymi typami (tzw. ochrona krzyżowa). Szczepienia umożliwiają redukcję ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy o ok. 70% w ciągu całego życia zaszczepionych dziewcząt. Istotną rolę w profilaktyce raka szyjki macicy odgrywa również edukacja i promocja zdrowia. Szerokie rozpowszechnienie wiedzy na temat istniejących rozwiązań służących ochronie przed zakażeniem wirusem HPV oraz o czynnikach, które mogą przyczyniać się do zakażenia nim może mieć wpływ min. na zwiększenie zainteresowania szczepieniami przeciwko HPV oraz w populacyjnych badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy (Nowakowski 2013).

Profilaktyka wtórna

Rak szyjki macicy to choroba, w której profilaktyka wtórna, czyli działania mające na celu wczesne rozpoznanie choroby w stadium przedklinicznym i wdrożenie leczenia, odgrywa bardzo duże znaczenie. Realizacji tego celu służą m. in. profilaktyczne, populacyjne programy badań przesiewowych (Nowakowski 2013).

4.2. Oceniana technologia medyczna

Test HPV HR jest badaniem molekularnym stosowanym w diagnostyce *in vitro*, mającym na celu wykrycia 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 (HC2) lub PCR, w obu metodach z wykonaniem genotypowania, czyli określeniem typu wirusa wykrytego w badanym materiale (Młynarczyk-Bonikowska 2015).

Do metod molekularnych służących wykrywaniu obecności wirusa brodawczaka ludzkiego w tkankach cerwikalnych należą też testy oparte o wykrywanie informacyjnego RNA wirusa: kwasu nukleinowego przenoszącego informację o sekwencji poszczególnych białek kodowanych przez geny 14 najbardziej niebezpiecznych typów HPV (mRNA, ang. *messenger RNA*) (Leszczyńska 2023).

Test HPV HR genotypuje typy 16 i 18 (wskazując jednoznacznie typ wirusa) oraz fenotypuje pozostałe typy wirusa (wskazując na możliwą obecność w badanym materiale jednego lub kilku pozostałych typów HPV innych niż 16 i/lub 18, tj. HPV nie-16/nie-18 [31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68]), bez precyzyjnego wskazania typu wykrytego wirusa. Test HPV HR może być wykonywany jako podstawowe badanie przesiewowe, w *triage* z cytologią lub jednocześnie z cytologią (ang. *co-testing*) (PTKiPSM 2022).

Obecnie FDA (*Food and Drug Administration*) dopuściła stosowanie siedmiu testów HPV DNA oraz dwóch testów HPV RNA. W maju 2024 r. FDA zatwierdziła również możliwość samodzielnego pobierania wymazu dla dwa testów (BD Onclarity HPV Assay (Becton, Dickinson and Company oraz Cobas 6800/8800 HPV Test (Roche)) (FDA.GOV).

Szczegółowe informacje dotyczące testów zatwierdzonych przed FDA do diagnostyki w kierunku zakażeń HPV przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka testów zatwierdzonych przed FDA do diagnostyki w kierunku zakażeń HPV (FDA.GOV)

Test	Data i zakres dopuszczenia do obrotu	Charakterystyka	Liczba wykrywanych typów wirusa HPV
Testy DNA			
Digene Hybrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test (Qiagen)	Zatwierdzony przez FDA w 2001 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) 	Test jakościowy Brak wbudowanej kontroli wewnętrznej Test oparty na amplifikacji w fazie ciekłej oraz hybrydyzacji DNA wirusa na mikroplątkach	Test wykrywa 13 typów wirusa HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68
Alinity mhrHPV (Abbott Molecular)	Zatwierdzony przez FDA w 2023 <ul style="list-style-type: none"> test <i>triage</i> (w przypadku wyniku ASC-US w badaniu cytologicznym), badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola (gen kodujący beta-globinę) Test amplifikacji sygnału DNA metodą PCR ukierunkowany na gen L1	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> indywidualne genotypowanie trzech typów HPV: 16, 18 i 45, pozostałe 11 typów wykrywane w 2 pulach genotypów: 31/33/52/58 i 35/39/51/56/59/66/68
Cervista hrHPV oraz Cervista HPV 16/18 (Hologic)	Zatwierdzony przez FDA w 2009 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola (Gen HIST2H2BE) Test amplifikacji sygnału DNA (non-PCR; wykorzystuje dwa rodzaje reakcji izotermicznych)	Test Cervista hrHPV wykrywa 14 typów wirusa HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 (nie określa konkretnego typu HPV)

Test	Data i zakres dopuszczenia do obrotu	Charakterystyka	Liczba wykrywanych typów wirusa HPV
Testy DNA			
		ukierunkowany na geny L1, E6 i E7	Test Cervista HPV 16/18 wykrywa wyłącznie obecność typów 16 i 18
Cobas 4800 HPV Test (Roche)	Zatwierdzony przez FDA w 2011 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) w 2014 <ul style="list-style-type: none"> badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) w połączeniu z Hologic ThinPrepTM samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) 	Test jakościowy Wbudowana kontrola wewnętrzna (gen kodujący beta-globinę) Test DNA oparty na qPCR w czasie rzeczywistym jest ukierunkowany na gen L1 wirusa HPV.	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> genotypowanie typów 16 i 18, pozostałe 12 typów (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68) wykrywane w jednej puli
Cobas 6800/8800 HPV Test (Roche)	Zatwierdzony przez FDA w 2011 <ul style="list-style-type: none"> samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) w 2020 <ul style="list-style-type: none"> badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>), test <i>triage</i> (w przypadku wyniku ASC-US w badaniu cytologicznym) w 2024 <ul style="list-style-type: none"> zatwierdzony do <i>self-sampling</i> 		
BD Onclarity HPV Assay (Becton, Dickinson and Company)	Zatwierdzony przez FDA w 2018 <ul style="list-style-type: none"> testowanie następowe (ang. <i>reflex testing</i>) badanie z cytologią towarzyszącą (ang. <i>co-testing</i>) w połączeniu z SurePath SpecimensTM jako samodzielny test w podstawowym badaniu przesiewowym (ang. <i>primary screening</i>) w 2024 <ul style="list-style-type: none"> zatwierdzony do <i>self-sampling</i> 	Test jakościowy Wbudowana kontrola wewnętrzna (gen kodujący beta-globinę) Test DNA oparty na reakcji PCR ukierunkowany na onkogeny E6/E7.	Test wykrywa 14 typów wirusa HPV: <ul style="list-style-type: none"> indywidualne genotypowanie 6 typów HPV: 16, 18, 45, 31, 51 i 52, pozostałe 8 typów HPV wykrywane w 3 pulach genotypów: 33/58, 35/39/68 i 56/59/66
Testy RNA			
Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay oraz Aptima HPV Assay (Gen-Probe)	Aptima HPV Assay: zatwierdzony przez FDA w 2011 <ul style="list-style-type: none"> test <i>triage</i> (w przypadku wyniku ASC-US w badaniu cytologicznym), Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay: zatwierdzony przez FDA w 2012 <ul style="list-style-type: none"> do stosowania dodatkowo z testem Aptima HPV Assay 	Test jakościowy Wbudowana kontrola wewnętrzna (nie sprecyzowano) Test mRNA amplifikacji za pomocą testu Hybridization Protection Assay (HPA), ukierunkowany na onkogeny E6/E7	Test Aptima HPV Assay wykrywa 14 typów wirusa HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 i 68 (nie określa konkretnego typu HPV) Test Aptima HPV 16 18/45 Genotype Assay wykrywa wyłącznie obecność typów 16, 18 lub 45 (brak różnicowania HPV 18 od HPV 45)

W Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej zawarto listę testów posiadających walidację kliniczną (w oparciu o dane literaturowe):

- Hybrid Capture 2 HPV DNA Test (Qiagen, Hilden, Niemcy)
- GP5+/6+ PCR-EIA (Diassay)
- Abbott RealTime High Risk HPV Test (Abbott, Wiesbaden, Niemcy)
- Anyplex II HPV HR (Seegene, Seul, Korea Południowa)
- BD Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD, USA)
- Cobas 4800/5800/6800/8800 HPV Test (Roche Molecular System, Pleasanton, CF, USA)
- HPV-Risk Assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Holandia)
- PapilloCheck HPV-Screening test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Niemcy)

- Xpert HPV (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)
- Alinity m HR HPV Assay (Abbot, Wiesbaden, Niemcy)
- APTIMA HPV Assay (Hologic, Marlborough, MA, USA)
- CLART 4S (Genomica, Madryt, Hiszpania)
- NeuMoDx (Neumodx Molecular, Ann Arbor, MI, USA)
- Oncopredict (Genefirst, Abingdon, Wielka Brytania)

4.3. Aktualne warunki realizacji programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

Celem programu profilaktyki raka szyjki macicy jest zmniejszenie wskaźnika umieralności kobiet na raka szyjki macicy do poziomu osiągniętego w krajach Unii Europejskiej oraz zwiększenie wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy i wprowadzenie na terenie całego kraju jednolitego modelu postępowania diagnostycznego (PRSzM 2023).

Od 1 listopada 2023 roku program adresowany jest do kobiet w wieku **25-64 lata**:

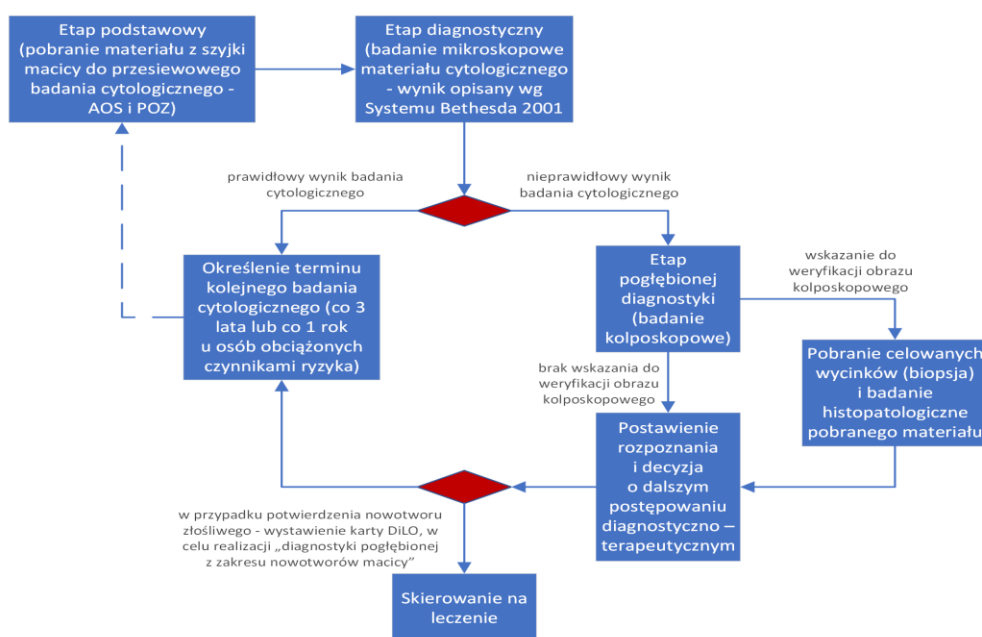
- które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 3 lat;
- obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka), które nie miały wykonanej cytologii w ciągu ostatnich 12 miesięcy (Profilaktyka NFZ).

Do udziału w programie nie jest wymagane skierowanie. Akcją informacyjną o programie prowadzą świadczeniodawcy realizujący program.

Program profilaktyki raka szyjki macicy realizowany jest w trzech etapach, tj.:

- A. **Etap podstawowy** - pobranie materiału do przesiewowego badania cytologicznego realizowane w AOS lub przez położną POZ.
- B. **Etap diagnostyczny** - ocena mikroskopowa materiału cytologicznego przesłanego przez realizatora etapu podstawowego programu ze sformułowaniem wyniku badania zgodnie z klasyfikacją Bethesda z autoryzacją przez lekarza patomorfologa.
- C. **Etap diagnostyki pogłębionej** (w przypadku nieprawidłowych wyników rozmazów cytologicznych) - kolposkopia lub kolposkopia z biopsją (Zarz.111/2022/DSOZ).

Rysunek 1. Schemat postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM



4.3.1. Zakres oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy

Informacje nt. programu zawarte są w ramach Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2023 poz. 2167). Szczegółowe informacje o programie zostały zamieszczone w rozdziale 10.2.

4.3.2. Warunki realizacji świadczenia według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

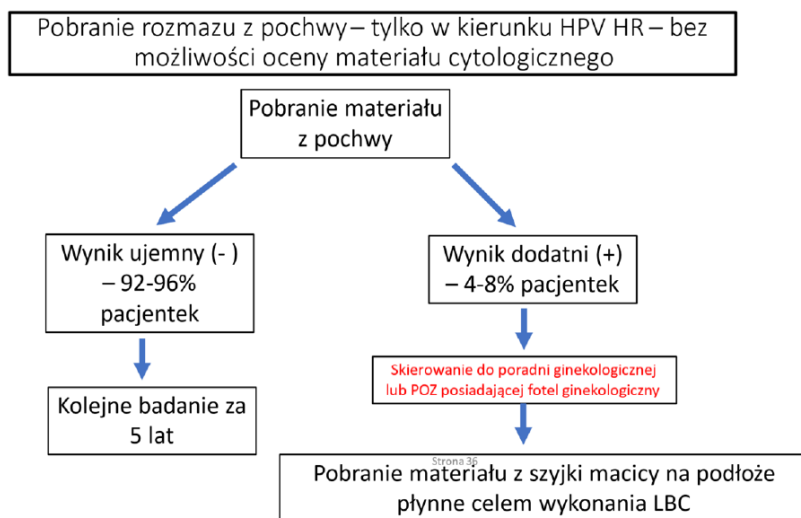
1) Nazwa świadczenia opieki zdrowotnej albo świadczenia gwarantowanego

Wprowadzenie do programu profilaktyki raka szyjki macicy testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV 16/18 i uzupełniającym badaniem cytologicznym na podłożu płynnym (ang. *reflex LBC*) dla przypadków z dodatnim wynikiem testu.

2) Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Wprowadzenie w Programie profilaktycznym wykonywania w pierwszym etapie badania materiału wymazu z pochwy w celu stwierdzenia lub wykluczenia obecności zakażenia wirusem HPV tzw. wysokiego ryzyka HPV HR ma na celu zwiększenie populacji objętej skriningiem. Dodatkowo wprowadzenie nowego świadczenia (w miejsce poprzedniego opartego na „zwykłym” badaniu cytologicznym), w którym można pobrać materiał bez udziału ginekologa, tzw. procedura „*self-sampling*” umożliwi zwiększenie dostępności badania. Podstawowa zasada funkcjonowania nowego świadczenia, zastępującego „klasyczną” cytologię szyjki macicy, przedstawiono poniżej.

Rysunek 2. Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM



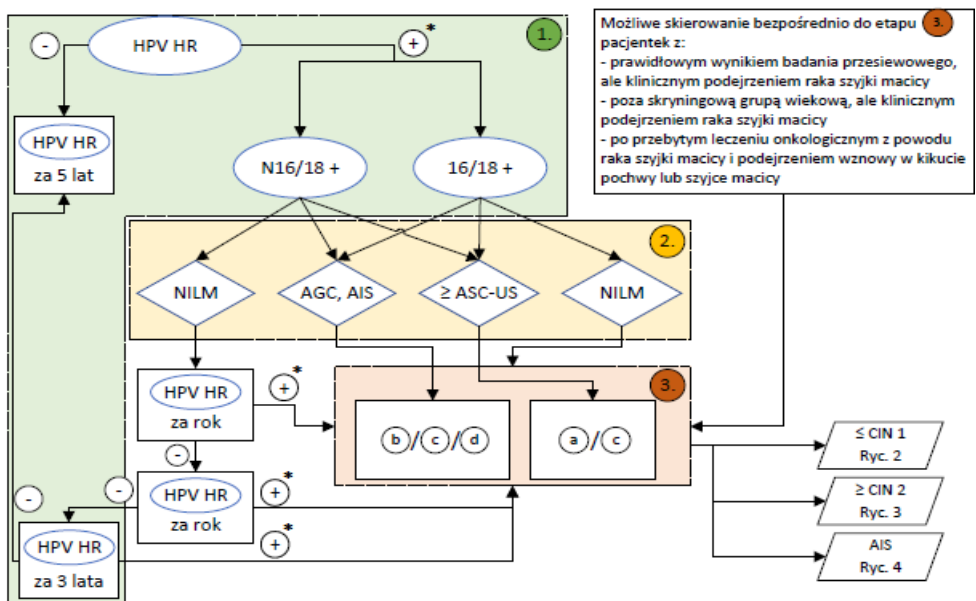
Szczegółowy algorytm postępowania, świadczeń diagnostycznych i terapeutycznych w proponowanej nowej formule programu profilaktyki raka szyjki macicy przedstawiony został w załączniku A dołączonego do zlecenia MZ. W załączniku A przedstawiono szczegółowe zasady, które w sposób schematyczny przedstawiono na rycinie powyżej.

Głównym elementem proponowanych zmian, zostały w załączniku A świadczenia w programie profilaktyki raka szyjki macicy uzupełnione o możliwość metody tzw. „*self-sampling*”. Proponowane świadczenie umożliwia wykonywanie pierwszego etapu badań przesiewowych z wykorzystaniem samodzielnego pobrania materiału biologicznego z pochwy przez pacjentkę pod nadzorem położnej Podstawowej Opieki Zdrowotnej/Położnej Środowiskowo Rodzinnej/Lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej lub przez położną/lekarza. Istotą świadczenia jest, że wykonuje się ocenę obecności lub braku zakażenia HPV HR (wirusem brodawczaka ludzkiego podtypy o wysokim ryzyku rozwoju raka, głównie typ 16 i 18) przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy). Pobrany w opisany powyżej sposób materiał biologiczny z tzw. samopobrania przez pacjentkę (lub pobrania przez położną bez użycia fotela ginekologicznego) w celu wykonania oznaczenia HPV

HR metodami molekularnymi z użyciem zwalidowanego i certyfikowanego systemu laboratoryjnego do badań na materiale z samopobrania (ang. *self-sampling*). W przypadku uzyskania ujemnego wyniku badania molekularnego HPV HR, pacjentka jest uprawniona do kolejnego badania za 5 lat – jak wskazano to na schemacie w załączniku A. W przypadku wyniku dodatniego HPV HR, pacjentka objęta programem profilaktycznym jest kierowana do jednostki realizującej etap podstawowy programu profilaktyki posiadającej fotel ginekologiczny celem pobrania rozmazu cytologicznego z szyjki macicy z użyciem wziernika pochwowego, na certyfikowane podłoże płynne, w celu wykonania cienkowarstwowego rozmazu cytologicznego i jego oceny. Dalsze postępowanie uzależnione jest od wyniku oceny LBC a szczegółowy schemat postępowania uwzględniający różne sytuacje kliniczne jest szczegółowo zaprezentowany na kolejnych schematach w załączniku A.

Rysunek 3. Schemat postępowania w skryningu opartym o HPV HR u kobiet w wieku 25-64 lat

SKRYNING OPARTY O HPV HR U KOBIET W WIEKU 25-64 LAT (e) (f) Ryc. 1



LEGENDA

○ test HPV HR
◇ wynik LBC
▭ rozpoznanie patomorfologiczne
▭ postępowanie
(-) (+) ujemny/dodatni wynik HPV HR
* HPV HR (+) zawsze implikuje wykonanie LBC
W przypadku niediagnostycznego wyniku HPV HR/LBC zalecane jest powtórne badanie w ciągu 2-4 m-cy.

1. etap HPV HR
2. etap LBC
3. ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia

Panel dostępnych procedur dla kolposkopisty, refundowanych przez NFZ

(a) - kolposkopia
- kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy
- kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy
- kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy
- kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy
- kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy + wytyczekowanie jamy macicy/ aspiracyjne tyżczekowanie macicy

(b) - kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy
- kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy + wytyczekowanie jamy macicy/aspiracyjne tyżczekowanie macicy
- kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy
- kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy + wytyczekowanie jamy macicy/aspiracyjne tyżczekowanie macicy

(c) - w wybranych sytuacjach klinicznych skierowanie do szpitala; konieczność uzyskania rozpoznania patomorfologicznego i wpisanie go do SIMP
(d) - biopsja endometrium u kobiet > 35 r.ż. lub < 35 r.ż. z grupy ryzyka raka endometrium (nieprawidłowe krwawienia z macicy, otyłość, przewlekła anowulacja); AGC endometrialne -> konieczność biopsji kanału szyjki macicy i jamy macicy

(e) - w przypadku LBC (25-29 r.ż.), HPV HR po 3 latach od NILM po osiągnięciu 30 r.ż.
(f) - w przypadku rozpoczęcia etapu 3 lub nadzoru, diagnostyka jest kontynuowana zgodnie z ustalonym interwałem, pomimo przekroczenia wieku 64 lat przez pacjentkę

≥ASC-US – obejmuje ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, SCC
≤CIN1 – obejmuje CIN1 lub bez cech neoplazji śródnałonkowej w rozpoznaniu patomorfologicznym
≥CIN2 – obejmuje CIN2, CIN3

(b) HPV HR N16/18+ - oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie innym niż genotypy 16 i 18
(c) HPV HR 16/18+ - oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie genotypu 16 i/lub 18

3) Opis populacji

Kohorta wiekowa do objęcia programem jest zgodna z aktualną kohortą w programie profilaktyki oraz zaleceniami i obejmuje kobiety w wieku 25-64 lata. Z programu należy wyłączyć kobiety, które zostały poddane zabiegowi wycięcia macicy ze wskazań innych niż nowotwór szyjki macicy lub zmiany śródnałonkowe szyjki macicy, czyli

z zaraportowanymi procedurami ICD9: '68.311', '68.4', '68.41', '68.42', '68.5', '68.51', '68.59', '68.6', '68.61', '68.62', '68.7', '68.71', '68.76', '68.77', '68.8', '68.9' i rozpoznaniem ICD-10 innymi niż: C53, N87 i D06.

UWAGA! zgodnie z Europejskimi Zaleceniami ds. Jakości Skringingu Raka Szyjki Macicy (RSzM), należy dążyć do objęcia badaniami przesiewowymi wszystkie kobiety zamieszkujące na terenie danego kraju (tj. w tym przypadku Polski), w odpowiednich – wskazanych powyżej – grupach wiekowych, niezależnie od posiadanego ubezpieczenia zdrowotnego.

4) Sposób finansowania

Zawieranie umów z NFZ na realizację poszczególnych etapów programu profilaktycznego raka szyjki macicy. Docelowo, najefektywniejszym byłoby (zgodnie z materiałami przygotowanymi przez zespół Narodowej Strategii Onkologicznej, NIO-PIB) zawieranie umów na realizację programu z konsorcjami zapewniającymi kompleksową opiekę nad kobietą objętą programem na wszystkich etapach (tj. etap HPV HR; etap LBC, etap eksperckiej diagnostyki pogłębionej i leczenia).

5) Warunki realizacji świadczenia

Opis warunków realizacji świadczenia w ramach etapu podstawowego, diagnostycznego oraz w ramach eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia przedstawiono w rozdziale 10.4.

Należy podkreślić, że proponowane rozwiązanie opiera się na wprowadzeniu na pierwszym etapie, przede wszystkim pobrania materiału z pochwy (także z wykorzystaniem zasady „self-sampling”), a następnie na wykonaniu oceny obecności lub braku zakażenia wirusem HPV HR z wykorzystaniem metod molekularnych.

Wprowadzenie takiego rozwiązania w stosunku do obecnie stosowanego „klasycznego” badania cytologicznego zgodnie z wynikami oceny takich rozwiązań wprowadzonych w innych krajach, z dużym prawdopodobieństwem zwiększą odsetek kobiet w populacji docelowej biorących udział w programie profilaktycznym. Z punktu widzenia możliwości zwiększenia bezpieczeństwa kobiet biorących udział w badaniach przesiewowych, nakładów finansowych i wyzwań organizacyjnych jest to rozwiązanie pożądane i optymalne, ze względu na dostępne metody diagnostyczne.

4.3.3. Uwagi Narodowego Funduszu Zdrowia do Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Agencja 2 grudnia 2024 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku 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. Odpowiedź otrzymano 11 grudnia 2024 r. Oprócz opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, NFZ przekazał również załącznik z uwagami do Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dotyczy opracowywania i uzgadniania KŚOZ opracowanej przez prof. Andrzeja Marszałka - Konsultanta Krajowego w dziedzinie patomorfologii z dnia 23 października 2024 r.).

1. Karta przekazana do zaopiniowania wskazuje proces, którego dotyczy zlecenie, tj. 'zakwalifikowanie danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego' Należy wskazać, że opis zmian zamieszczony w karcie wskazuje m.in. na:

- zmianę technologii medycznej,
- zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego,
- zmianę poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego, a powyższe nie zostało zaznaczone w karcie.

2. Karta zakłada całkowitą przebudowę programu, m.in. dodanie nowego zakresu świadczenia „Ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia”. Zdaniem Funduszu proces leczenia powinien odbywać się poza programem – który zgodnie z założeniami jest programem przesiewowym, kierowanym do zdrowych kobiet w celu wykrycia zmian na możliwie najwcześniejszym etapie w celu podjęcia leczenia.

3. Zarówno płatnik odpowiadający za obsługę SIMP, jak i świadczeniodawcy muszą mieć odpowiedni czas na dostosowanie się do zmian – które powinny być zakomunikowane z odpowiednim wyprzedzeniem czasowym – odpowiednie vacatio legis. Jednoczesowe utrzymanie dwóch formuł programu (‘1- opartej na cytologii klasycznej’ i ‘2 – opartej na teście HPV DNA w triage z LBC’) będzie m.in. trudne do obsługi informatycznie i proceduralnie. Nie wszystkie pracownie diagnostyczne będą spełniały warunki realizacji przewidzianych dla cytologii płynnej i

testu HPV DNA. Należy zagwarantować możliwość oceny obu typów cytologii w okresie przejściowym przez podmioty realizujące etap diagnostyczny, w celu wyeliminowania błędów organizacyjnych mających wpływ na diagnostykę.

4. Karta zakłada, że świadczenie będzie gwarantowane wszystkim kobietom zamieszkującym na terenie danego kraju, niezależnie od posiadanego ubezpieczenia zdrowotnego. Zdaniem Funduszu powyższe jest dyskusyjne ze względu na fakt, że Fundusz finansuje świadczenia na rzecz ubezpieczonych.

5. Proponowane samodzielne pobranie materiału biologicznego z pochwy przez pacjentkę:

wykracza poza zakres wnioskowanej zmiany, tj. zakwalifikowanie danego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego'. Zdaniem Funduszu jest to zmiana technologii medycznej. Ponadto dla wnioskowanej technologii medycznej zaproponowano m.in. nowe warunki realizacji oraz wycenę świadczenia;

zakłada, że będzie wykonywane pod nadzorem położnej lub lekarza POZ – wydaje się, powinna to być wyłącznie położna POZ, ew. pielęgniarka.

Brak wskazania na czym miałyby polegać 'nadzór' – obecność czy wykonanie pobrania?

Brak informacji kto będzie odpowiedzialny za dostarczenie zestawu pacjentce oraz zabezpieczenie /wysłanie pobranego materiału do diagnostyki.

Fundusz nie rekomenduje takiego trybu pobierania materiału, z uwagi na niską świadomość społeczną danego problemu i ryzyko niepoprawnego pobrania materiału diagnostycznego. Ponadto istnieje ryzyko braku możliwości wykonania cytologii płynnej z próbki pobranej przez pacjentkę, co spowoduje konieczność wezwania jej na ponowne pobranie materiału biologicznego do cytologii przesiewowej, a co za tym idzie dwukrotne finansowanie procedury.

6. Karta zakłada, że realizatorami programu będą mogły zostać m.in. podmioty prywatne (zbędne enumeratywne wymienienie dopuszczonych form organizacyjno-prawnych), a nie tylko poradnie ginekologiczno-położnicze realizujące świadczenia w AOS i położne POZ.

Powyższe z jednej strony być może zwiększy dostępność do świadczeń, ale z drugiej strony przełoży się na:

a. ryzyko fragmentarycznej opieki nad pacjentką bez kompleksowego badania ginekologicznego i oceny ewentualnych innych problemów ginekologicznych, w tym zmian narządów rodnych. M.in. z tej perspektywy realizacja programu przesiewowego musi być powiązana z realizacją umów w zakresie ginekologiczno-położniczym w celu zapewnienia kompleksowej opieki nad pacjentką. Brak osiągnięcia zakładanych wskaźników realizacji cytologii przesiewowej na poziomie europejskim dowodzi tego, że kobiety rzadko korzystają z opieki ginekologicznej m.in. z powodu wstydu, braku czasu. Zatem w ocenie płatnika, jeśli kobieta zdecyduje się na wizytę u ginekologa/położnej (nie rzadko 10, 20 lat po porodzie) powinna mieć możliwość uzyskania w pełni kompleksowego świadczenia ginekologicznego z cytologią przesiewową włącznie.

b. ryzyko podwójnego finansowania świadczeń (pobieranie opłaty od pacjentki i jednocześnie przedstawianie świadczenia do rozliczenia przez Fundusz). Płatnik nie ma kompetencji do kontroli/weryfikacji świadczeń realizowanych komercyjnie.

c. dotychczasową praktykę zawierania umów, świadczeniodawcy będą musieli przystąpić do dodatkowych postępowań konkursowych z koniecznością spełnienia wszystkich warunków wymaganych do realizacji przesiewu, w tym sprawozdawczość w SIMP. Poradnie ginekologiczno-położnicze, będą musiały przystąpić do 2 postępowań: na poradnie ginekologiczno-położnicze w AOS i program profilaktyki raka szyjki macicy.

7. Zaproponowane warunki realizacji świadczeń wskazane jako kwalifikacje personelu nie są równoważne dla poszczególnych grup zawodowych.

8. Opis wymagań dla sprzętu wymaganego do realizacji wymazu metodą tradycyjną i metodą samodzielnego pobrania materiału przez pacjentkę jest niespójny; bardzo szczegółowe wymagania dla jednorazowego wziernika pochwowego i brak określenia takich wymagań dla zestawu do samopobrania.

9. Opis w karcie wskazuje na możliwość potwierdzania kwalifikacji personelu m.in. przez Wojewódzkie Ośrodki Koordynujące, który zostały zlikwidowane.

Z uwagi na bardzo krótki termin przewidziany na zgłoszenie uwag, mają one charakter ogólny. Gruntowna zmiana programu wymaga bardzo szerokiej i wielopoziomowej analizy.

Komentarz Agencji

Proponowany algorytm (Rysunek 2, Rysunek 3. Schemat postępowania w skriningu opartym o HPV HR u kobiet w wieku 25-64 lat) 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.

4.4. Opinie ekspertów klinicznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W ramach konsultacji eksperckich zasięgnięto opinii:

- prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej;
- prof. dr hab. Barbary Dołęgowskiej – Konsultanta Krajowego w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej.

Do dnia przygotowania niniejszego opracowania analitycznego, otrzymano jedną opinie od Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii onkologicznej – prof. dr hab. n. med. Mariusza Bidzińskiego.

Ekspert kliniczny wskazuje na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 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 miało takie same parametry diagnostyczne jak testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy na fotelu ginekologicznym przez lekarza lub położną. Zdaniem Eksperta wnioskowane świadczenie w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy zdecydowanie poprawi uczestnictwo w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

Pełna treść opinii została przedstawiona w rozdziale 10.6.

4.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 2 grudnia 2024 r. przeprowadzono przegląd baz informacji medycznych (PubMed, Embase, Cochrane), stron internetowych polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji zajmujących się programami profilaktycznymi raka szyjki macicy oraz wybranych organizacji EBM/HTA tj. m.in.:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM), <https://kolposkopia.info/>
- American Society of Clinical Oncology, <https://www.asco.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>
- Guidelines International Network (GIN), <https://g-i-n.net/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines>
- Australia and New Zealand Guidelines, <https://anz-guideline-network.webnode.page/anz-guidelines/>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>
- The Registered Nurses Association of Ontario, <https://rnao.ca/>
- Institute for Clinical Systems Improvement, <https://www.icsi.org/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

W ramach wyszukiwania aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV HR z genotypowaniem w profilaktyce raka szyjki macicy użyto m.in. następujących słów kluczowych:

Human Papillomavirus Tests, HPV HR, high risk HPV, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Uterine Cervical Neoplasms, Cervical cancer screening.

Do opracowania Agencji włączono cztery rekomendacje kliniczne/wytuczne towarzystw naukowych (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 np. samodzielnie jako podstawowe badanie przesiewowe (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022, GGPO 2022, WHO 2021), w *triage* (WHO 2021) lub *co-testing* (PTKiPSM 2022, GGPO 2022). Według wytycznych GGPO 2022 badań przesiewowych opartych na testach HPV (HPV lub *co-testing*) nie należy przeprowadzać u kobiet poniżej 30. roku życia.

Polskie wytyczne (PTGiP 2024, PTKiPSM 2022) zalecają skrining oparty na teście HPV HR z oznaczaniem genotypów 16/18 w *triage* z cytologią LBC u kobiet z dodatnim wynikiem HPV HR. W przypadku braku możliwości prowadzenia przesiewu w oparciu o HPV HR w *triage* z LBC rozważane mogą być inne metody, np.: *co-testing*, tylko LBC/cytologia klasyczna (PTKiPSM 2022).

Według wszystkich rekomendacji zagranicznych zalecane są badania przesiewowe oparte o test HPV z możliwością genotypowania. Niemieckie 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. Według WHO genotypowanie HPV w zakresie 16/18 może być zintegrowane z testem DNA HPV. Częściowe genotypowanie HPV jest wymieniane również jako jedna z rekomendowanych metod postępowania weryfikującego (*triage*) w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu przesiewowego HPV (WHO 2021). Ponadto wytyczne wskazują na możliwość wykorzystania do testów HPV wymazów pobranych zarówno przez personel medyczny jak i samodzielnie przez pacjentki (GGPO 2022, WHO 2021) również przez kobiety zakażone HIV (WHO 2021).

Tabelaryczne zestawienie najważniejszych informacji przedstawiono poniżej (Tabela 3). Szczegółowe zestawienie ww. rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania testów HPV HR w profilaktyce raka szyjki macicy przedstawiono w załączniku (Tabela 31).

Tabela 3. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie programów profilaktyki RSzM

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące po HPV + (<i>triage</i>)	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
Rekomendacje krajowe					
PTGiP 2024	Kobiety w wieku od 25 do 64 lat	test HPV HR (16/18)	5 lat	LBC	Algorytmy dotyczą ogólnej populacji kobiet — będących poza grupami ryzyka i szczególnymi kohortami, takimi jak osoby poddane immunosupresji, z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności lub wchodzącymi do programu profilaktyki po leczeniu zmian śródnaślennych.
PTKiPSM 2022	kobiety >25 r.ż.	test HPV HR (16/18) z następową cytologią dla wyników HPV HR dodatnich - preferowane test HPV (16/18) + LBC (<i>co-testing</i>) - opcjonalne W przypadku braku możliwości wykonania testu HPV HR lub <i>co-testingu</i> : <u>LBC</u> (zalecana) lub <u>cytologia klasyczna</u> (akceptowalna, gdy niedostępna jest LBC).	3-5 lat	LBC	W grupie osób z deficytem odporności badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinny być przeprowadzane obowiązkowo co 12 miesięcy.
Rekomendacje zagraniczne					
GGPO 2022	Kobiety ≥30 r.ż. (20-29 tylko cytologia)	test HPV HR test HPV + cytologia (<i>co-testing</i>)	3-5 lat	brak danych	Wytyczne zalecają stosowanie wyłącznie testów HPV, które wykrywają typy HPV wysokiego ryzyka 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68 Kobietom, które nie odpowiedziały na zaproszenie na badania przesiewowe powinno się zapropozować samodzielne pobieranie próbek do testu HPV.

Źródło	Populacja docelowa	Podstawowe badania przesiewowe	Interwał	Postępowanie weryfikujące po HPV + (<i>triage</i>)	Dodatkowe informacje (grupy ryzyka, zalecane interwały między testami)
Rekomendacje krajowe					
WHO 2021	Kobiety >30 r.ż.	test HPV – preferowane cytologia – opcjonalne	5-10 lat	test HPV HR (m.in. 16/18) cytologia (klasyczna lub LBC) VIA	<p>W przypadku kobiet zakażonych HIV sugeruje się rozpoczęcie badań przesiewowych w wieku 25 lat z wykorzystaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - testu HPV DNA co 3-5 lat - VIA lub badania cytologicznego co 3 lata (w przypadku braku dostępu do testu HPV DNA) <p>Sugeruje się, by w populacji kobiet zakażonych HIV, które uzyskały dodatni wynik pierwotnego, przesiewowego testu HPV DNA, a następnie negatywny wynik w <i>triage</i>, przeprowadzić kolejny test HPV DNA po 12 miesiącach. W przypadku gdy wynik testu będzie negatywny wrócić do regularnego interwału wykonywania badań przesiewowych.</p> <p>Celem wykonania testu HPV wytyczne sugerują wykorzystanie próbek pobranych przez pracownika opieki zdrowotnej lub próbek pobranych samodzielnie zarówno w populacji ogólnej kobiet, jak również w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV.</p>

4.6. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeglądu badań, rekomendacji klinicznych oraz KŚOZ technologią alternatywną dla testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18, aktualnie finansowaną ze środków publicznych w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jest cytologia klasyczna.

Cytologia klasyczna (test Papanicolaou, Pap test) w ginekologii to badanie mające na celu wykrycie zmian w komórkach szyjki macicy, które mogą być prekursorami stanu nowotworowego lub komórek rakowych. Wymazy pobiera się za pomocą szpatułki lub specjalnej szczoteczki z miejsca przejścia nabłonka gruczołowego wyściełającego kanał szyjki macicy w nabłonek wielowarstwowy płaski pokrywający tarczę części pochwowej szyjki macicy (tzw. strefa przejściowa). Zebrany materiał rozprowadza się następnie na szkiełku. Rozmaz jest utrwalany oraz wybarwiany i następnie poddawany ocenie mikroskopowej (Szczeklik 2023).

Technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych to: cytologia cienkowarstwowa, zwaną także cytologią płynną (LBC), ocena wzrokowa przy użyciu kwasu octowego (VIA), białko p16/Ki67 barwienie immunohistochemiczne, testy wykrywające HPV HR E6/E7 mRNA, testy metylacji DNA oraz testy antygenowe.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodyka analizy klinicznej

Wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasycznej i lub LBC) dokonano systematycznego wyszukiwania w bazie Medline, Cochrane i Embase. Wyszukiwanie przeprowadzono 02.12.2024 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10.1. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch analityków. W przypadku niezgodności między analitykami, decyzja została podjęta na drodze konsensusu.

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski. Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych badań włączonych do niniejszego opracowania analitycznego przedstawiono w rozdziale poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Dorośle kobiety kwalifikujące się do programu profilaktycznego raka szyjki macicy	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> test HPV HR z genotypowaniem obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowe badanie przesiewowe <i>self-sampling</i> 	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np. <ul style="list-style-type: none"> <i>co-testing</i> jako podstawowe badanie przesiewowe, test metylacyjny, metody immunohistochemiczne jako testy selekcji kobiet HPV-dodatnich do diagnostyki pogłębionej.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> cytologia klasyczna i/lub LBC (dotyczy porównania do testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18), pobranie wymazu biologicznego przez lekarza lub położną (dotyczy porównania względem <i>self-sampling</i>) 	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące trafności diagnostycznej oraz skuteczności badań przesiewowych	Wyniki dotyczące innych punktów końcowych
Rodzaj badania (S)	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Inne	Publikacje dostępne w formie pełnego tekstu Publikacje w języku angielskim lub polskim Publikacje z ostatnich 15 lat (od 2008)	Publikacje w postaci abstraktu, Publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

5.2. Badania włączone do przeglądu

Do analizy klinicznej włączono dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą:

- Terasawa 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową 27 badań prospektywnych opublikowanych w 35 publikacjach mający na celu ocenę różnych strategii badań przesiewowych wykrywania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia ≥ 2 (CIN2+) u zdrowych, bezobjawowych kobiet. Badania diagnostyczne obejmowały cytologię (LBC lub konwencjonalną), testy HPV HR (DNA lub mRNA) oraz *co-testing*. Oceniano czułość i swoistość poszczególnych metod i strategii diagnostycznych;
- Arbyn 2018 – przegląd systematyczny z metaanalizą 81 badań obserwacyjnych i RCT mający na celu określenie dokładności diagnostycznej testów na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz skuteczności strategii samobadania w celu dotarcia do kobiet, u których nie wykonano badań przesiewowych.

Do analizy dodatkowej włączono jeden przegląd systematyczny:

- Koliopoulos 2017 – przegląd systematyczny 40 badań obserwacyjnych mający na celu określenie dokładności diagnostycznej testów HPV do wykrywania potwierdzonych histologicznie śród nabłonkowych 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;
- badanie HIPPO – pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku HPV HR jako nowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce (zwany dalej Pilotażem badań HPV DNA).

5.3. Ograniczenia badań

Koliopoulos 2017

- Do przeglądu systematycznego włączono badania obserwacyjne.
- Porównano między sobą tylko niektóre testy, gdyż liczba badań w zakresie analizy niektórych z testów była niewystarczająca, aby zapewnić wiarygodne oszacowania krzywej ROC (głównie analizy, które obejmowały mniej niż cztery badania).
- W większości badań obecność lub brak choroby nie był weryfikowany za pomocą kolposkopii z weryfikacją histologiczną u wszystkich kobiet, co m.in mogło skutkować przeoczeniem wyników fałszywie ujemnych.
- Prawdopodobnie różnica między testami HPV a cytologią została zawyżona przez włączenie dwóch niemieckich badań, w których cytologia miała bardzo niską czułość.
- W większości badań kolposkopiści znali wyniki testów przesiewowych, co mogło wpłynąć na ich diagnozę kolposkopową i decyzję o wykonaniu biopsji.
- Zastosowanie kolposkopii lub biopsji jako złotego standardu może być również suboptymalne, ponieważ ich wykonanie zależy od osoby wykonującej badanie co może wpływać na wyniki każdego badania, a w konsekwencji na wyniki przedstawionych metaanaliz.

Arbyn 2018

- Brak szczegółowych danych dotyczących równomiernej stratyfikacji według potencjalnie wpływających czynników związanych z populacją docelową. Metaregresja, obejmująca tylko osiem badań, nie wykazała wpływu wieku.
- Włoskie badanie (Giorgi Rossi 2010) wykazało większą różnicę w uczestnictwie w miastach niż na obszarach wiejskich.
- W niektórych badaniach zaobserwowano niższy poziom odpowiedzi na ofertę zestawu do samodzielnego pobierania próbek w grupach kobiet znajdujących się w trudniejszej sytuacji społecznej podczas gdy w innych nie zaobserwowano gradientu społecznego.
- W kilku badaniach odnotowano niższy odsetek odpowiedzi w ramieniu samodzielnego pobierania próbek, u kobiet, które nigdy nie zostały poddane badaniom przesiewowym, niż u kobiet, które brały wcześniej udział w badaniach przesiewowych podczas gdy w innych badaniach zaobserwowano odwrotną tendencję.
- Analizy podgrup i metaregresje nie były możliwe do przeprowadzenia w przeglądzie systematycznym, ponieważ zmienne towarzyszące były kategoryzowane w różny sposób.
- *Self-sampling* definiowany jako pobranie próbki przez kobietę w domu, a nie w punkcie opieki zdrowotnej.

Terasawa 2022

- Kolposkopia z biopsją celowaną może nie być wystarczająco efektywnym diagnostycznie badaniem nawet w przypadku wykonywania rutynowych biopsji w miejscach o prawidłowym wyglądzie.
- niezadowolające lub brakujące wyniki testów, które mogły mieć wpływ na wyniki.

- metaanaliza opierała się na danych zagregowanych (uwzględniała zależność dwóch testów tylko na poziomie danych zbiorczych), bardziej zaawansowane/szczegółowe podejście wymagałoby dostępności danych na poziomie indywidualnym.
- Najczęściej ocenianymi kombinacjami były HC2 I \geq ASCUS (10 badań).
- W kilku badaniach wskazano na brak zaślepienia kolposkopistów i patomorfologów, co mogło wpłynąć na ich diagnozę kolposkopową i decyzję o wykonaniu biopsji.

Badanie HIPPO

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Wyniki analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była identyfikacja oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling”.

Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny (Terasawa 2022) spełniający predefiniowane kryteria włączenia, porównujący test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 do cytologii (klasycznej/LBC) oraz jeden przegląd systematyczny (Arbyn 2018) oceniający trafność diagnostyczną testów na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz przez klinicystę. Do analizy dodatkowej włączono jeden przegląd systematyczny (Koliopoulos 2017), gdzie wykorzystano testy HPV HR DNA oparte o metodę PCR i HC2 (1pg/ml) określające obecność >12 typów wirusa HPV HR, ale nie pozwalające na dokładne genotypowanie oraz pilotaż zastosowania badania molekularnego w kierunku HPV HR jako nowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce (zwany dalej Pilotażem badań HPV DNA, badanie HIPPO).

5.4.1. 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)

Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Terasawa 2022), którego celem była ocena różnych strategii badań przesiewowych wykrywania śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia ≥ 2 (CIN2+) u zdrowych, bezobjawowych kobiet. Badania diagnostyczne obejmowały cytologię (LBC lub konwencjonalną), testy HPV HR (DNA lub mRNA) oraz co-testing. Oceniano czułość i swoistość poszczególnych metod i strategii diagnostycznych

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową (Terasawa 2022) średnia czułość testu HPV HR wahała się w przypadku wykrycia śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN 2+) od 52% [95%CI: (31,7; 71,9)] do 94,1% [95%CI: (87,2; 97,6)], a średnia swoistość od 87,4% [95%CI: (81,0; 91,8)] do 96,6% [95%CI: (94,2; 98,0)].

Określono trafność diagnostyczną testu mRNA HPV oraz testu HPV 16/18 w wykryciu śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN 2+), gdzie średnia czułość wyniosła odpowiednio 87,2% [95%CI: (69,0; 95,5)], 52,0% [95%CI: (31,7; 71,9)], a średnia swoistość wyniosła odpowiednio 92,1% [95%CI: (86,4; 95,5)]; 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. Podsumowanie względnych parametrów dla różnych metod diagnostycznych przedstawiono w Tabeli 6 i na Rysunek 5.

Tabela 5. Podsumowanie parametrów trafności diagnostycznej (średnia czułość i średnia swoistość) testów HPV HR

Metoda diagnostyczna	Autor, rok	Rodzaj włączonych badań	Liczba włączonych badań (N)	Poziom wykrywalności	Czułość [% (95% CI)]	Swoistość [% (95% CI)]
Test HPV HR	Terasawa 2022	prospektywne	6	CIN2+	52,0 (31,7; 71,9) - 94,1 (87,2; 97,6)	87,4 (81,0; 91,8) - 96,6 (94,2; 98,0)
Test mRNA HPV z genotypowaniem HPV16/18/45			3		87,2 (69,0; 95,5)	92,1 (86,4; 95,5)
Test HPV 16/18			4		52,0 (31,7; 71,9)	96,6 (94,2; 98,0)

Rysunek 4. Średnie wartości parametrów trafności diagnostycznej oraz ranking oparty na metaanalizie sieciowej.

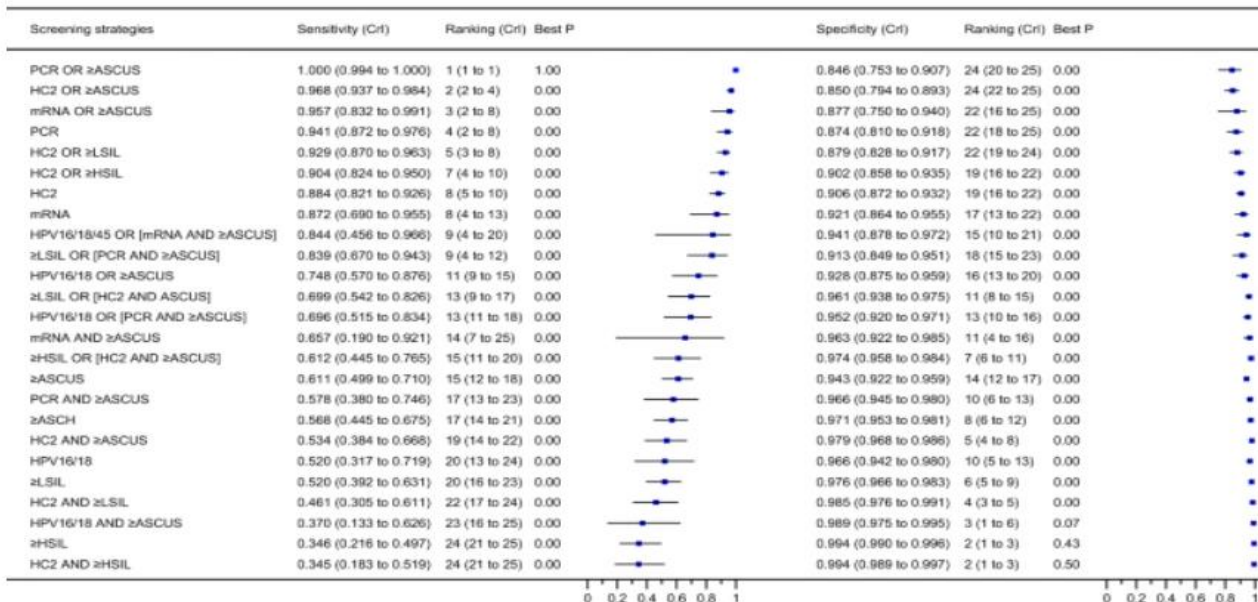


Tabela 6. Podsumowanie parametrów względnych (względna czułość oraz względna swoistość) dla różnych metod diagnostycznych (Terasawa 2022)*

Oceniana oraz porównawcza metoda diagnostyczna	Oceniana oraz porównawcza metoda diagnostyczna							
	PCR	HC2	mRNA	≥ ASCUS	≥ASCH	HPV16/18	≥LSIL	≥HSIL
PCR	–	0,94 (0,87–1,02) 0,055	0,93 (0,73–1,04) 0,104	0,65 (0,54–0,75) <0,001	0,61 (0,48–0,72) <0,001	0,56 (0,34–0,76) <0,001	0,56 (0,42–0,67) <0,001	0,37 (0,23–0,53) <0,001
HC2	1,04 (0,99–1,11) 0,076	–	0,99 (0,79–1,10) 0,423	0,69 (0,58–0,79) <0,001	0,64 (0,52–0,75) <0,001	0,59 (0,36–0,81) <0,001	0,59 (0,46–0,70) <0,001	0,39 (0,25–0,56) <0,001
mRNA	1,05 (0,99–1,13) 0,052	1,02 (0,96–1,06) 0,260	–	0,71 (0,58–0,89) 0,005	0,66 (0,51–0,84) 0,002	0,60 (0,37–0,86) 0,002	0,60 (0,45–0,78) <0,001	0,40 (0,25–0,60) <0,001
≥ ASCUS	1,08 (1,03–1,15) <0,001	1,04 (1,02–1,07) <0,001	1,02 (0,99–1,08) 0,096	–	0,94 (0,79–1,00) <0,001	0,85 (0,53–1,18) 0,192	0,86 (0,69–0,97) <0,001	0,57 (0,37–0,79) <0,001
≥ASCH	1,11 (1,06–1,19) <0,001	1,07 (1,05–1,11) <0,001	1,05 (1,02–1,12) 0,001	1,03 (1,01–1,05) <0,001	–	0,92 (0,57–1,31) 0,329	0,93 (0,75–1,00) <0,001	0,61 (0,40–0,86) <0,001
HPV16/18	1,11 (1,06–1,18) <0,001	1,06 (1,04–1,10) <0,001	1,05 (1,01–1,11) 0,004	1,02 (1,00–1,04) 0,015	1,00 (0,97–1,01) 0,297	–	1,00 (0,68–1,62) 0,495	0,67 (0,39–1,18) 0,076
≥LSIL	1,12 (1,07–1,20) <0,001	1,08 (1,05–1,11) <0,001	1,06 (1,02–1,13) <0,001	1,03 (1,02–1,05) <0,001	1,00 (1,00–1,02) <0,001	1,01 (1,00–1,03) 0,095	–	0,67 (0,45–0,94) <0,001
≥HSIL	1,14 (1,08–1,23) <0,001	1,10 (1,07–1,14) <0,001	1,08 (1,04–1,15) <0,001	1,05 (1,04–1,08) <0,001	1,02 (1,01–1,04) <0,001	1,03 (1,01–1,05) <0,001	1,02 (1,01–1,03) <0,001	–

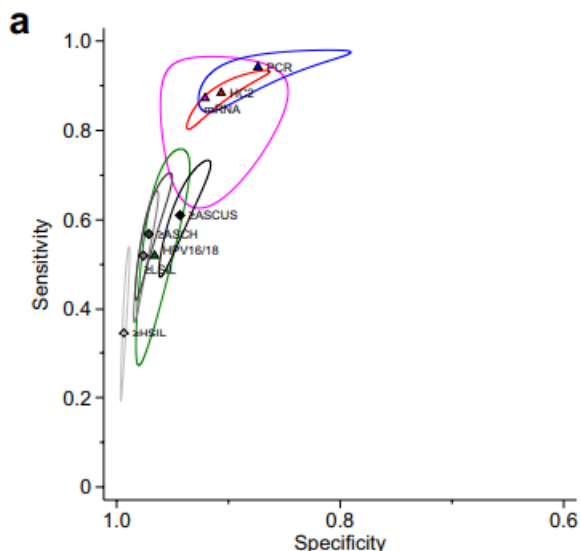
Względna czułość – kolor niebieski, powyżej linii środkowej; względna swoistość – kolor pomarańczowy, poniżej linii środkowej.

*Powyżej linii przekątnej (utworzonej przez szare komórki) przedstawiono względną czułość (95% CrI) [prawdopodobieństwo, że względna czułość wynosi ≥1], a poniżej linii przekątnej zaprezentowano względną swoistość (95% CrI) [prawdopodobieństwo, że względna swoistość

wynosi ≤ 1]. W przypadku czułości względnej wiersze i kolumny reprezentują odpowiednio indeks (test będący przedmiotem zainteresowania) i komparator (test porównywany) lub algorytmy łączone. W przypadku czułości względnej kolumny i wiersze reprezentują odpowiednio testy wskaźnikowe i porównawcze lub algorytmy łączone.

ASCH, nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia; ASCUS, nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; *Crl*, wiarygodny przedział; HC2, Hybrid Capture 2; HPV16/18(45), genotypowanie dla typów HPV 16 lub 18 (lub 45); HSIL, zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia; LBC, cytologia płynna; LSIL, miana śródnabłonkowa małego stopnia; mRNA, informacyjny kwas rybonukleinowy; PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy.

Rysunek 5. Metaanaliza sieciowa metod diagnostycznych do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w celu wykrycia CIN2+. Średnia czułość i swoistość cytologii lub badania HPV HR



Do analizy dodatkowej włączono jeden przegląd systematyczny (Koliopoulos 2017) określający dokładność diagnostyczną testów HPV do wykrywania potwierdzonych histologicznie śródnabłonkowych 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 oraz Pilotaż badań HPV DNA (akronim HIPPO), którego celem była ocena skuteczności testów HPV HR względem cytologii klasycznej lub LBC. Zgodnie z protokołem badania u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV DNA wykonywano *reflex* LBC. Pilotaż badań HPV DNA był realizowany w okresie od 29.10.2019 do 31.12.2023 roku. W 2019 roku badania były realizowane w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie (NIO-PIB), natomiast w 2021 r. do projektu na drodze konkursu, włączono osiem ośrodków z innych regionów Polski.

Wyniki przeglądu systematycznego Koliopoulos 2017 wskazują, że względna czułość testu HC2 (1pg/ml) w porównaniu z CC dla punktów odcięcia ASCUS+ i LSIL+ dla CIN2+ i CIN 3+ była wyższa, a różnica była istotna statystycznie. Natomiast wynik dla względnej czułości testu PCR (więcej niż 12 typów) w porównaniu z CC z punktem odcięcia ASCUS+ dla CIN 2+ był nieistotny statystycznie. Względna czułość testu HC2 (1 pg/mL) w porównaniu do LBC z punktem odcięcia ASCUS+ dla CIN 2+, jak i dla CIN 3+ oraz z punktem odcięcia LSIL+ dla wykrycia zmian CIN2+ była wyższa, a różnica była istotna statystycznie. Wynik dla względnej czułości HC2 (1 pg/mL) w porównaniu z LBC z punktem odcięcia LSIL+ dla CIN 3+ był nieistotny statystycznie. Wynik dla względnej czułości PCR w porównaniu z LBC z punktem odcięcia ASCUS+ dla CIN 2+ i CIN3+ był nieistotny statystycznie.

Względna swoistość testu HC2 (1pg/ml) w porównaniu z CC dla punktów odcięcia ASCUS+ i LSIL+ dla CIN2+ i CIN 3+ była niższa, a różnica była istotna statystycznie. Natomiast wynik dla względnej swoistości testu PCR (więcej niż 12 typów) w porównaniu z CC z punktem odcięcia ASCUS+ dla CIN 2+ był nieistotny statystycznie.

Względna swoistość testu HC2 (1 pg/mL) w porównaniu do LBC z punktem odcięcia ASCUS+ dla wykrycia zmian CIN2+ i CIN3+ była istotnie niższa oraz z punktem odcięcia LSIL+ dla wykrycia zmian CIN2+ była niższa, a różnica była istotna statystycznie. Wynik dla względnej swoistości testu HC2 (1 pg/mL) w porównaniu do LBC z punktem odcięcia LSIL+ dla wykrycia CIN3+ był nieistotny statystycznie. Względna swoistość testu PCR w porównaniu

do LBC z punktem odcięcia ASCUS+ dla wykrycia zmian CIN2+ była niższa, a różnica była istotna statystycznie. Wynik dla względnej swoistości z punktem odcięcia ASCUS+ dla wykrycia zmian CIN3+ był nieistotny statystycznie.

Poniżej przedstawiono podsumowanie parametrów względnych dla porównania różnych testów HPV HR DNA względem cytologii klasycznej stosowanych jako badania przesiewowe.

Tabela 7. Podsumowanie parametrów względnych dla porównania testów HPV HR DNA względem cytologii klasycznej stosowanych jako badania przesiewowe (Koliopoulos 2017)

Oceniana oraz porównawcza metoda lub strategia diagnostyczna	Stopień zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy/ poziom wykrywalności	Względna czułość	Względna swoistość	Ilość włączonych badań
HC2 (1 pg/mL) vs CC (ASCUS+)	CIN2+	1,52 (95% CI: 1,24; 1,86)	0,94 (95% CI: 0,92; 0,96)	9 badań obserwacyjnych
HC2 (1 pg/mL) vs CC (ASCUS+)	CIN3+	1,46 (95% CI: 1,12; 1,91)	0,95 (95% CI: 0,93; 0,97)	6 badań obserwacyjnych
HC2 vs CC (LSIL+)	CIN2+	1,28 (95% CI: 1,15; 1,41)	0,91 (95% CI: 0,87; 0,95)	6 badań obserwacyjnych
HC2 vs CC (LSIL+)	CIN3+	1,22 (95% CI: 1,12; 1,32)	0,91 (95% CI: 0,87; 0,95)	5 badań obserwacyjnych
PCR (≥13 typów HPV HR) vs CC (ASCUS+)	CIN2+	1,37 (95% CI: 0,58; 3,21)	0,95 (95% CI: 0,76; 1,19)	3 badania obserwacyjne
PCR (≥13 typów HPV HR) vs CC (ASCUS+)	CIN3+	1,30 (95% CI: 1,09; 1,54)	0,95 (95% CI: 0,94; 0,96)	1 badanie obserwacyjne
HC2 u kobiet w wieku >30 lat vs kobiety w dowolnym wieku	CIN2+	1,13 (95% CI: 1,03; 1,25)	1,01 (95% CI: 0,98; 1,04)	17 badań vs 20 badań
HC2 u kobiet w wieku >30 lat vs kobiety w dowolnym wieku	CIN3+	1,10 (95% CI: 1,02; 1,19)	1,04 (95% CI: 1,00; 1,08)	13 badań vs 14 badań

Tabela 8. Podsumowanie parametrów względnych czułości i swoistości dla porównania różnych testów HPV HR DNA względem LBC stosowanych jako badania przesiewowe (Koliopoulos 2017)

Oceniana oraz porównawcza metoda lub strategia diagnostyczna	Stopień zaawansowania śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy/ poziom wykrywalności	Względna czułość	Względna swoistość	Ilość włączonych badań
HC2 (1 pg/mL) vs LBC (ASCUS+)	CIN2+	1,18 (95% CI: 1,10; 1,26)	0,96 (95% CI: 0,95; 0,97)	10 badań obserwacyjnych
HC2 (1 pg/mL) vs LBC (ASCUS+)	CIN3+	1,17 (95% CI: 1,05; 1,30)	0,96 (95% CI: 0,95; 0,98)	8 badań obserwacyjnych
HC2 (1 pg/mL) vs LBC (LSIL+)	CIN2+	1,35 (95% CI: 1,19; 1,53)	0,92 (95% CI: 0,89; 0,95)	8 badań obserwacyjnych
HC2 (1 pg/mL) vs LBC (LSIL+)	CIN3+	1,30 (95% CI: 0,86; 1,96)	0,92 (95% CI: 0,8; 1,00)	4 badania obserwacyjne
PCR (≥13 typów HPV HR) vs LBC (ASCUS+)	CIN2+	1,53 (95% CI: 0,53; 4,44)	0,90 (95% CI: 0,89; 0,92)	3 badania obserwacyjne
PCR (≥13 typów HPV HR) vs LBC (ASCUS+)	CIN3+	1,47 (95% CI: 0,64; 3,35)	0,94 (95% CI: 0,8; 1,09)	3 badania obserwacyjne

W randomizowanym badaniu HIPPO otrzymane wyniki zostały przedstawione w 3 analizach: ITT, ITT z wykluczeniem dodatkowych badań (mITT) oraz PP, przy czym najbliższa ocenianemu algorytmowi postępowania PPRSzM jest analiza ITT, w której nie uwzględnia się dodatkowych badań (CINtec® Plus Cytology oraz test metylacyjny QIASURE).

W ramieniu HPV uzyskano 1232 (7,33%) nieprawidłowych wyników testu przesiewowego, a w ramieniu cytologicznym 1123 (6,65%). Odsetek nieprawidłowych wyników badania przesiewowego był istotnie wyższy w ramieniu HPV niż w ramieniu cytologicznym. Należy mieć na uwadze, że rozkład pacjentek do poszczególnych ramion badania różnił się istotnie pod względem podwyższonego ryzyka RSzM oraz stosowania leków immunosupresyjnych (wyższy odsetek pacjentek w ramieniu HPV niż w ramieniu cytologicznym).

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

We wszystkich wykonanych analizach odsetek zmian CIN1, CIN2+ i CIN3+ był istotnie wyższy 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 (CIN 1, CIN2+ p<0,001; CIN 3+).

Analiza mITT, w której nie uwzględniono dodatkowych badań wskazuje, że dodatnia wartość predykcja skierowania na kolposkopię i wykonania tego badania, była [redacted] w ramieniu HPV, niż w ramieniu kontrolnym. Należy jednak zaznaczyć, że nie przedstawiono oceny istotności statystycznej wyników analizy.

Zastosowanie testu HPV HR jako podstawowego testu przesiewowego w PPRSzM w Polsce umożliwia [redacted] [redacted] odsetka wykryć zmian śród nabłonkowych CIN 1 i CIN2+ oraz [redacted] zwiększenia odsetka wykryć zmian CIN3+ w stosunku do badania cytologicznego. [redacted]

5.4.2. Trafność diagnostyczna „self-samplingu” w porównaniu do pobrania wymazu przez lekarza lub położną

Do analizy klinicznej włączono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Arbyn 2018) określający dokładność diagnostyczną testów na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz skuteczności strategii samobadania w celu dotarcia do kobiet, u których nie wykonano badań przesiewowych.

Wykazano, że skumulowana bezwzględna czułość testów HPV HR dla CIN2+ w oparciu o amplifikację sygnału (np. HC2) była znacznie niższa w próbkach pobranych samodzielnie 77% [95%CI: (69-82)] niż w próbkach pobranych przez lekarza 93% [95%CI: (89-96)]. Skumulowana bezwzględna swoistość dla CIN2+ wynosiła 84% [95%CI: (77-88)] w próbkach pobranych samodzielnie i 86% [95%CI: (81-90)] w próbkach pobranych przez lekarza.

Skumulowana bezwzględna czułość testów HPV HR dla CIN2+ opartych na PCR wynosiła 96% zarówno dla próbek pobranych samodzielnie, jak i próbek pobranych przez lekarza. Skumulowana bezwzględna swoistość dla CIN2+ była podobna zarówno dla próbek pobranych samodzielnie, jak i pobranych przez lekarza (79%).

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. Odsetek pozytywnych wyników testu był średnio o 14% wyższy, a PPV była istotnie niższe zarówno dla CIN2+, jak i CIN3+ w przypadku próbek pobranych samodzielnie.

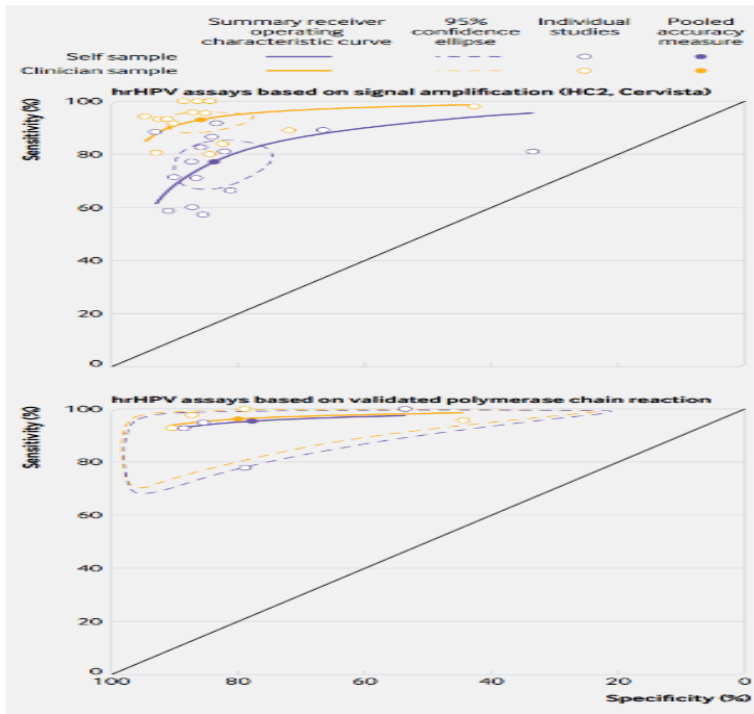
Czułość testów HPV HR oparte o PCR dla CIN2+ [0,99, 95%CI: (0,97-1,02)] i CIN3+ [0,99, 95%CI: (0,96-1,02)] nie różniła się istotnie w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza. Swoistość testów HPV HR oparte o PCR dla CIN2+ była niższa [0,99, 95%CI: (0,97-0,99)] w przypadku próbek pobranych samodzielnie w porównaniu z próbkami pobranymi przez lekarza. Odsetek wyników pozytywnych był podobny w obu ramionach badania. PPV dla CIN2+ lub CIN3+ nie były znacząco niższe w przypadku próbek pobranych samodzielnie.

Tabela 9. Podsumowanie parametrów trafności diagnostycznej (czułość, swoistość) wybranych metod diagnostycznych stosowanych jako badania przesiewowego (Arbyn 2018)

Metoda diagnostyczna	Rodzaj włączonych badań	Liczba włączonych badań (N)	Poziom wykrywalności	Czułość [% (95% CI)]	Swoistość [% (95% CI)]
samodzielne pobranie	b. dokładności testów diagnostycznych,	-	CIN2+	77 (69; 82) - 99 (97; 102)*	84 (77; 88) - 98 (97; 99)*
		9	CIN3+	86 (76; 98) - 99 (96; 102)*	97 (95; 99) - 98 (97; 99)*
pobranie przez lekarza	RCT	-	CIN2+	93 (89; 96)	86 (81; 90)

*W zależności od rodzaju zastosowanego testu HPV HR

Rysunek 6. Metaanaliza parametrów trafności diagnostycznej testów HPV HR dla CIN2+ opartych na amplifikacji sygnału i PCR dla próbek pobranych samodzielnie i próbek pobranych przez lekarza w ramach pierwotnych badań przesiewowych w kierunku RSzM



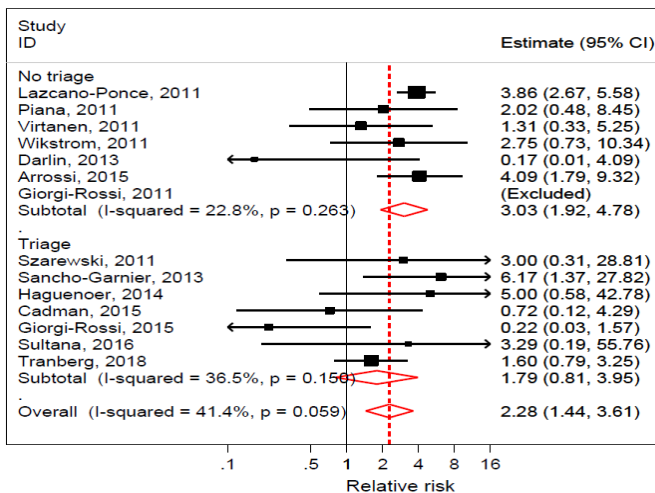
Średnio 0,7% [95%CI: (0,4-1,0) zakres (0,0%-2,7%), I² = 77,5%] samodzielnie pobranych próbek miało nieodpowiednią jakość do badania HPV HR. Dodatni wynik testu HPV HR wahał się od 6,0% do 29,4%. Odsetek pozytywnych wyników testu HPV HR zebrany z 22 badań, wynosił 11,1% (% (95%CI: (9,8-12,4) I²=9)

W 20 badaniach, badaniu kontrolnemu poddało się 80,6% [95%CI: (67,0-91,5); zakres (41%-100%), I²=98,7%] kobiet u których *self-sampling* dał wynik pozytywny w kierunku wirusa HPV HR.

Średnio, współczynnik wykrywalności był 2,28 razy [95%CI: (1,44-3,61), I²=41,4%] wyższy w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym.

Średnio wykrywalność CIN2+ na liczbę przebadanych kobiet była podobna w obu ramionach badania [względny stosunek 1,13, 95%CI: 0,63-2,04]; zakres (0,05-4,31), I²=64,8%].

Rysunek 7. Względna wykrywalność CIN2+ w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym wśród zaproszonych kobiet, według zasad segregacji w ramieniu *self-sampling*



Rysunek 8. Względna wykrywalność CIN2+ w ramieniu self-sampling w porównaniu z ramieniem kontrolnym wśród badanych kobiet

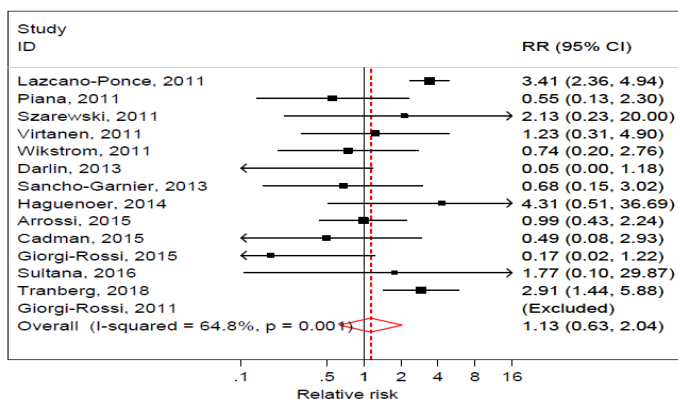


Tabela 10. Bezwzględny stosunek w ramieniu self-sampling i różnice między ramieniem interwencji i ramieniem kontrolnym

Parametr	Liczba badań	Udział w procedurze samopobrania (% 95% CI)	Liczba badań	Udział względny (95% CI)	Różnica proporcji (% 95% CI)
Niezadowalająca jakość próbki	16	0,7 (0,4-1,0)	NA	NA	NA
Pozytywny wynik testu	22	11,1 (9,8-12,4)	NA	NA	NA
Odsetek przestrzegania zaleceń dot. kontynuowania badania	20	80,6 (67,0-91,5)	10	0,91 (0,80; 1,04)	-4,8 (-13,1; 3,5)
Wykrycie CIN2+ (na 1000 osób zaproszonych do badania)	18	2,6 (1,4-4,1)	14	2,28 (1,44; 3,61)	1,6 (0,1; 3,1)
Wykrycie CIN2+ (na 1000 osób objętych screeniem)	18	9,8 (7,1-13,0)	14	1,13 (0,63; 2,04)	2,9 (-1,7; 7,5)

5.1. Analiza bezpieczeństwa

W wyniku prac analitycznych nie odnaleziono badań, które odnosiły się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z wykorzystaniem testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 oraz „self-sampling” w ramach programu badań przesiewowych. Informacje odnoszące się do bezpieczeństwa wykorzystania testów HPV HR pochodzą z raportu Nr: OT.4220.7.2021/WS.4220.14.2022.

Autorzy rekomendacji EC 2015 wskazują na potencjalne szkody wynikające z prowadzenia pierwotnych badań przesiewowych przy użyciu testu HPV. Należą do nich: znacznie zwiększony odsetek wyników pozytywnych oraz większy odsetek skierowań na kolposkopię i biopsję w porównaniu do cytologii. Ponadto badania zawarte w wytycznych EC 2015 wskazują na nadwykrywalność nieprogressywnych zmian typu CIN2+. Autorzy wytycznych podkreślają, iż dowody w tym zakresie są niespójne. Szkody wynikające z prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem testu HPV dotyczą szczególnie kobiet <35 r.ż., do których zwykle kierowane są programy badań przesiewowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w rekomendacji ACOG 2021, prowadzenie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, czy to przy wykorzystaniu cytologii czy też testów HPV HR, prezentuje akceptowalny stosunek korzyści do szkód. Jednakże autorzy rekomendacji zwracają uwagę, że przesiew może determinować określone szkody dla pacjenta, do których należą m.in. potrzeba częstszych badań kontrolnych oraz zastosowanie zbędnych inwazyjnych metody diagnostycznych i leczniczych (jako skutek wyniku fałszywie pozytywnego). Dodatkowo odnalezione dane potwierdzają, że w przypadku stosowania testów HPV HR, jako narzędzia przesiewowego w ramach programów, determinuje zwiększone ryzyko zbędnych kolposkopii oraz cechuje się wyższym prawdopodobieństwem uzyskania wyniku fałszywie pozytywnego w porównaniu do cytologii.

W ramach publikacji NIH 2021, autorzy dokonali zbiorczego opisu działań niepożądanych i potencjalnych szkód wynikających z realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy przy zastosowaniu cytologii, badań w kierunku obecności DNA HPV oraz zastosowaniu obu tych metod jednocześnie. Zgodnie z odnalezionymi przez autorów badaniami pierwotnymi dobrej jakości (RCT, populacyjne badania kohortowe), kluczowym negatywnym

efektem realizacji badań przesiewowych z wykorzystaniem wyżej wymienionych metod jest przede wszystkim ryzyko wystąpienia wyników fałszywie pozytywnych, a co za tym idzie dochodzić może do realizacji inwazyjnych działań diagnostycznych oraz leczniczych. Autorzy podkreślają fakt, że prowadzenie tego typu zabiegów u osób u których nie są one wymagane, może mieć wpływ na płodność oraz późniejsze ciążę. Wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie pozytywnego dotyczy w szczególności młodszych kobiet <30 r.ż. Podobne twierdzenia w tym zakresie zostały postawione w rekomendacji UK NHS 2021 oraz CTFPHC 2013. Zgodnie z zawartymi szacunkami, przesiew w populacji kobiet <25 r.ż. nie redukuje liczby przypadków tego nowotworu, a jedynie doprowadzi do sytuacji, gdzie na każde dodatkowe 8 tys. kobiet wymagających dalszej diagnostyki (w tym kolposkopii determinującej ogólny dyskomfort oraz stres), niemal 38% zostanie poddana zbędnym działaniom leczniczym. Konsekwencją takiej sytuacji może być zwiększone prawdopodobieństwo przedwczesnych porodów.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

6.1. Metodyka

W związku z krótkim terminem realizacji zlecenia Agencja odstąpiła od wyszukania analiz ekonomicznych. W dniu 05.12.2024 r. przeprowadzono wyszukanie wolnotekstowe, mające na celu odszukanie analiz ekonomicznych dotyczących porównania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 jako podstawowego badania przesiewowego w porównaniu do cytologii (klasyczna i/lub LBC).

6.2. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do opracowania

Do niniejszego opracowania włączono jedną publikację uwzględnioną w innym opracowaniu Agencji (WS.420.5.2024): analizą minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA) Lew 2017 dla Australii, która porównywała strategię opartą na cytologii klasycznej wykonywaną co 2 lata z 132 innymi strategiami badań przesiewowych.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wolnotekstowego zidentyfikowano dwa badania wtórne (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, którego celem było porównanie 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.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy ekonomicznej przedstawiono w załączniku 10.2.1.

Analiza australijska (Lew 2017) 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.

Tabela 11. Wyniki analizy Lew 2017 włączonej do opracowania

Badanie	Populacja	Interwencja	Komparator	Perspektywa analizy	Horyzont czasowy	Wyniki	
						Test HPV	Komparator
Lew 2017 Australia CMA	kobiety w wieku 25-69 lat	Test HPV HR z częściowym genotypowaniem (16/18) i cytologia LBC (<i>triage</i>) u wszystkich kobiet z dodatnim wynikiem testu co 5 lat	cytologia klasyczna u kobiet w wieku 18-69 lat co 2 lata	płatnika publicznego	dożywotni	<p><u>Koszty:</u></p> <p><i>Brak szczepień:</i> 162-175 mln AUD (274-310 AUD/kobietę*)</p> <p>423-457 mln PLN[^] (715-809 PLN/kobietę*)[^]</p> <p><i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 126-137 mln AUD (207-235 AUD/kobietę*)</p> <p>329-358 mln PLN[^] (540-614 PLN/kobietę*)[^]</p>	<p><u>Koszty:</u></p> <p><i>Brak szczepień:</i> 215 mln AUD (384 AUD/kobietę)</p> <p>561 343 500 PLN[^] (1 003 PLN/kobietę)[^]</p> <p><i>Szczepienie w wieku 12 lat:</i> 184 mln AUD (325 AUD/kobietę)</p> <p>480 405 600 PLN[^] (849 PLN/kobietę)[^]</p>

* koszt uzależniony od podejścia w strategii do przestrzegania interwału czasowego między kolejnymi badaniami przesiewowymi oraz systemu zaproszeń (wysłanie zaproszenia vs brak zaproszenia na pierwsze badanie przesiewowe)

[^] obliczenia własne Agencji; (1 AUD=2,6109 PLN; średni kurs NBP na 05.12.2024 r.)

W przeglądzie systematycznym Malone 2020 próg opłacalności był skrajnie zróżnicowany (od 26 891 USD/QALY [109 054 PLN/QALY] do nawet 131 160 USD/QALY [531 906 PLN/QALY]), natomiast efektywność kosztowa HPV-SS (HPV-*self-sampling*) w perspektywie dożywotniej wahała się od 3 180 USD/QALY (12 896 PLN/QALY) do nawet 30 673 USD/QALY (124 391 PLN/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. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie efektywności kosztowej ocenianej interwencji (HPV-SS) przy uwzględnieniu określonych progów opłacalności oraz wieku kobiet.

Tabela 12. Efektywność kosztowa strategii wykorzystującej *self-sampling* jako interwencji podnoszącej zgłaszalność do programów przesiewowych raka szyjki macicy, z uwzględnieniem wieku oraz interwałów czasowych między kolejnymi badaniami (Malone 2020)

Schemat realizacji badań przesiewowych	Publikacja, rok	Wiek kobiet	Interwał między badaniami	Przyjęty próg opłacalności	Efektywność kosztowa (horyzont dożywni)
Zestaw HPV-SS nadesłany pocztą (+ test Pap jako <i>triage</i>)	Kobiety niedostatecznie przebadane				
	Burger 2017 Norwegia	25-69 lat (umiarkowanie nieprzebadane)	5 lat	<103 531 USD/QALY (<419 860 PLN/QALY [^])	30 673 USD/QALY (124 391 PLN/QALY [^])
		25-69 lat (umiarkowanie/ poważnie nieprzebadane)	5 lat	<103 531 USD/QALY (<419 860 PLN/QALY [^])	30 462 USD/QALY (124 391 PLN/QALY [^])
	Rozemeijer 2015 Holandia	30-65 lat	5-10 lat	27 940 USD/QALY (113 308 PLN/QALY [^]) 69 850 USD/QALY (283 270 PLN/QALY [^])	3 180 USD/QALY (12 896 PLN/QALY [^])
	Balasubramanian 2010, USA	18-85 lat	3 lata	-	11 755 USD/QALY (47 671 PLN/QALY [^])
	Kobiety, które nie poddawały się badaniom w wieku pierwszego zalecanego badania przesiewowego				
	Tsiachristas 2018 Wielka Brytania	20-25 lat	jednorazowa interwencja	131 160 USD/QALY (531 906 PLN/QALY [^])	14 834 USD/QALY (60 158 PLN/QALY [^])
	Kitchener 2016 Wielka Brytania	20-25 lat	jednorazowa interwencja	26 891 USD/QALY – 40 337 USD/QALY (109 054 PLN/QALY – 163 583 PLN/QALY [^])	10 973 USD/QALY (44 500 PLN/QALY [^])
	Vassilakos 2019 Szwajcaria	25-70 lat	3 lata	48 922 USD/QALY (198 398 PLN/QALY [^])	10 898 USD/QALY (44 196 PLN/QALY [^])

[^] obliczenia własne Agencji; 1 USD= 4,0554 PLN; średni kurs NBP na 05.12.2024 r.

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 wnioskuje, 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.

Tabela 13. Założenia dotyczące parametrów i wyniki jednorazowych badań przesiewowych (Mezei 2017)

Publikacja	Badanie przesiewowe	Wiek kobiet (interwał)	ICER	Komparator
Berkhof 2013	p-HPV (3 wizyty)	30-60 lat (co 10 lat)	3 067–12 065 USD/QALY (12 438– 48 928 PLN/QALY [^])	cytologia
Campos 2015 (I)	s-HPV	30-65 lat (5 lat)	2 020 USD/QALY (8 192 PLN/QALY [^])	p-HPV
	p-HPV	30-65 lat (5 lat)	2 040 USD/QALY (8 273 PLN/QALY [^])	cytologia
	cytologia	30-65 lat (2 lata)	DOM	p-HPV, s-HPV
Campos 2015 (II)	s-HPV	35 lat	DOM	p-HPV
	cytologia	35 lat	DOM	p-HPV
Levin 2010	p-HPV	35 lat	50 USD/QALY (203 PLN/QALY [^])	cytologia
	cytologia	35 lat	DOM	p-HPV

p-HPV, test na obecność wirusa HPV – pobranie wymazu przez świadczeniodawcę; s-HPV, test na obecność wirusa HPV – wymaz pobrany samodzielnie; p/s-HPV (3 wizyty) oznacza badanie przesiewowe podczas 1 wizyty, kolposkopia/biopsja na wizycie 2 i leczenie na wizycie 3, DOM, strategia przesiewowa była zdominowana w porównaniu z innymi strategiami.

[^] obliczenia własne Agencji; 1 USD= 4,0554 PLN; średni kurs NBP na 05.12.2024 r.

7. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie oceniane świadczenie – „test HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18” nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych jako badanie przesiewowe w programie profilaktyki raka szyjki macicy.

7.2. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pismem znak WS.420.17.2024.KGr z 2 grudnia 2024 r. wystąpiła z prośbą do Prezesa NFZ o przekazania opinii w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku 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. Odpowiedź otrzymano 11 grudnia 2024 r.

Prezes NFZ przekazał opinię w sprawie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w przypadku zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18, jako świadczenia gwarantowanego (w związku z przygotowaną Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej opracowaną przez Pana prof. Andrzeja Marszałka, Konsultanta Krajowego w dziedzinie patomorfologii).

„W pierwszej kolejności należy wskazać, że nazwa świadczenia, którego dotyczy wniosek (wskazana w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej - KŚOZ) nie jest precyzyjna. Opis świadczenia zawarty w karcie wskazuje, że zasadniczą zmianą funkcjonowania nowego świadczenia, zastępującego „klasyczną” cytologię byłoby oprócz zakwalifikowania testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV wprowadzenie w programie profilaktyki raka szyjki macicy możliwości pobrania rozmazu z pochwy tylko w kierunku HPV HR – bez możliwości oceny materiału cytologicznego, za pomocą tzw. metody „self- sampling” (samopobranie pod nadzorem lekarza/położnej POZ).

Ujęte w KŚOZ w pkt. 9 ‘Oszacowanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych’ wydaje się być nieprzystające do wnioskowanego świadczenia. Jest w nim bowiem mowa o wariancie aktualnym (obowiązującym) vs. HPV HR + LBC po dodatnim wyniku testu HPV przy założeniu, że materiał do badania pochodziłby z tej samej próbki (pobranej z kanału szyjki macicy, a nie pochwy!). Nie ma m.in. szacunku kosztowego dla pobrania rozmazu z pochwy tylko w kierunku HPV HR. Takie szacunki były prowadzone przez ekspertów NIO-PIB i ujęte w przekazanej m.in. do wiadomości Funduszu uchwale Krajowej Rady Onkologicznej w zakresie wdrożenia diagnostyki molekularnej HPV HR do programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce.

Biorąc pod uwagę rekomendacje wydane przez AOTMiT:

- *Rekomendacja nr 87/2024 z dnia 21 sierpnia 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Cytologia na podłożu płynnym” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programów zdrowotnych w części dotyczącej Programu profilaktyki raka szyjki macicy*
- *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 oraz procedowany projekt rozporządzenia koszykowego (etap konsultacji wewnętrznych), zakładający wprowadzenie rekomendowanych zmian do warunków realizacji programu profilaktyki szyjki macicy, kompleksowe oszacowanie kosztowe procedowanych i wnioskowanych zmian na danym etapie jest niemożliwe.*

Z uwagi na obecny stan prawny, tj. brak zmian wynikających z ww. rekomendacji oraz schemat zawarty w KŚOZ informuję, że szacunek Funduszu opiera się wyłącznie na następujących założeniach:

- 1) Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego) celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR – wykonywane wszystkim pacjentkom włączonym do programu - 100%;
- 2) Test molekularny w kierunku HPV HR z genotypowaniem HPV 16/1 – dla 100% pobrań (z pochwy);
- 3) Pobranie materiału z szyjki macicy na podłoże płynne celem wykonania LBC – max. u 8% pacjentek, u których wynik testu HPV HR był dodatni;
- 4) ocena rozmazu cytologicznego na podłożu płynnym (LBC) – dla wszystkich pobrań do LBC (8%)
- 5) wyłącznie cytologia płynna, a nie klasyczna;
- 6) 5-letni interwał badania
- 7) wycena dla 3 progów wykonalności: bieżący, 50%, 70%.

Z szacunków NFZ z uwzględnieniem ww. założeń wynika, że przewidywany koszt programu w takiej formule kształtowałby się na poziomie 70 537 875,76 zł (symulacja na 2025 r., na podstawie wykonania z 2024 r. na poziomie 10,89%. Kalkulacja obejmowała również warianty dla wykonalności na poziomie 50% i 70%.

Założone zwiększenie dostępności do świadczeń poprzez wprowadzenie samopobrania pobranie rozmazu z pochwy przez pacjentkę, rodzi dodatkowe ryzyko fragmentarycznej opieki nad pacjentką. Obecna formuła programu daje możliwość kompleksowego badania ginekologicznego i oceny ewentualnych innych problemów ginekologicznych, w tym zmian narządów rodnych – w proponowanej formule tej kompleksowości zabraknie. Jeżeli świadczenie ma być wykonywane pod nadzorem ww. personelu to nie ma również przeciwwskazań, żeby to właśnie ten personel to świadczenie jak jest aktualnie pobrał. Wykonanie badania poprzez self-sampling nie został ostatecznie zrozumiale opisany, np. nie wiadomo kto ma próbkę do pobrania pacjentce przekazać (listownie, osobiście), które kobiety mają wykonać takie badanie? Dodatkowo przekazanie pacjentkom próbki do self-samplingu wiąże się z dużymi nakładami kosztowymi (trudne do oszacowania z poziomu NFZ) oraz znacznym odsetkiem badań, które nie będą zdadne do oceny, przekazane dalej do oceny oraz w ogóle wykonane. Dodatkowo, zgodnie z KŚOZ w przypadku dodatniego HPV HR, pacjentka objęta programem profilaktycznym jest kierowana do jednostki realizującej etap podstawowy programu profilaktyki posiadającej fotel ginekologiczny celem pobrania rozmazu cytologicznego z szyjki macicy z użyciem wziernika pochwowego, na certyfikowane podłoże płynne, w celu wykonania cienkowarstwowego rozmazu cytologicznego i jego oceny.

Aktualnie pacjentka, nie musi wracać na dodatkowe badanie/pobranie do realizatora, w przypadku takiego rozwiązania, można przypuszczać, że % kobiet które zgłoszą się kolejny raz będzie znikomy, co nie wpłynie pozytywnie na objęcie populacji badaniami przesiewowymi. Ponadto, ponowne pobranie materiału do badania cytologicznego (po uprzednim samopobranie przez pacjentkę) jest nieuzasadnionym powielaniem kosztów objęcia programem tej samej pacjentki.”

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany przez NFZ przewidywany koszt programu na 2025 rok w zależności od zgłaszalności.

Tabela 14. Oszacowania NFZ - przewidywany koszt programu w 2025 r. (w zależności od zgłaszalności)

Nazwa produktu	Koszty** [zł]	10,89%*		50%*		70%*	
		Liczba osób	Koszty [zł]	Liczba osób	Koszty [zł]	Liczba osób	Koszty [zł]
Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego) celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR – wykonywane wszystkim pacjentkom włączonym do programu - 100%	60	415 907	25,0 mln	1 909 584	114,6 mln	2 673 417	160,4 mln
Test molekularny w kierunku HPV HR z genotypowaniem HPV 16/18 - 100% pobrań	100	415 907	41,6 mln	1 909 584	191,0 mln	2 673 417	267,3 mln

Nazwa produktu	Koszty** [zł]	10,89%*		50%*		70%*	
		Liczba osób	Koszty [zł]	Liczba osób	Koszty [zł]	Liczba osób	Koszty [zł]
Pobranie materiału z szyjki macicy na podłoże płynne celem wykonania LBC – max. u 8% pacjentek, u których wynik testu HPV HR był dodatni,	60	33 273	2,0 mln	152 767	9,2 mln	213 873	12,8 mln
ocena rozmazu cytologicznego na podłożu płynnym (LBC) – dla wszystkich pobrań do LBC (8%)	60	33 273	2,0 mln	152 767	9,2 mln	213 873	12,8 mln
Suma		-	70,5 mln	-	323,9 mln	-	453,4 mln

* do oszacowania przyjęto populację do przebadania na 2024 rok tj. 3 819 167 osób oraz % przebadanej populacji według stanu na 1 grudnia 2024

** na podstawie Załącznika nr 1 do Projektu uchwały Krajowej Rady Onkologicznej w zakresie wdrożenia diagnostyki molekularnej HPV HR do programu profilaktyki raka szyjki macicy w Polsce

7.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie AOTMiT

7.3.1. Metodyka i sposób przeprowadzenia analizy

Cel analizy: oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku zakwalifikowania świadczenia „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 jako podstawowego badania przesiewowego.

Populacja docelowa: kobiety w wieku 25–64 lat kwalifikujące się do wykonania testu HPV HR z genotypowaniem 16/18 jako podstawowego badania przesiewowego w programie profilaktyki raka szyjki macicy

Horyzont czasowy analizy: 3 lata

Perspektywa: płatnika publicznego

Poniżej przedstawiono główne założenia przyjęte na rzecz przeprowadzenia analizy:

- wykonanie badania HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16/18 u kobiet w wieku 25-64 lat co 5 lat (w związku z brakiem wystarczających danych w analizie nie uwzględniono częstszego wykonywania testu u niewielkiego odsetka kobiet np. kobiety z grup wysokiego ryzyka, kobiety z wcześniejszym pozytywnym wynikiem testu HPV HR);
- założono proporcjonalny udział w badaniach przesiewowych w kolejnych latach (zgodnie z dotychczas obowiązującymi zaleceniami wykonywania przesiewu z zastosowaniem cytologii klasycznej co trzy lata);
- w analizie uwzględniono jedynie koszty różnicujące wynikające z wykonywania testów HPV HR z genotypowaniem 16/18 do programu przesiewowego;
- za pierwszy rok analizy przyjęto 2025 rok;
- poprzez *self-sampling* rozumiane jest pobranie materiału z szyjki macicy do badania HPV HR przez pacjentkę, w asyście położnej w przychodni POZ, bez wykorzystania fotela ginekologicznego;
- w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym założono, że udostępnienie testu HPV w programie przesiewowym wpłynie na zwiększenie zgłaszalności do programu;
- w wariantcie najbardziej prawdopodobnym i maksymalnym założono, że *self-sampling* pozwoli na podwojenie zgłaszalności kobiet do programu przesiewowego (GGPO 2022, Gennaro 2022).

Szczegółowe założenia dotyczące szacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 7.3.2 natomiast założenia dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 7.3.3.

Przeanalizowano 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 2024 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 poziomu 50% w skali roku (arbitralne założenie analityków Agencji wynikające z braku danych umożliwiających oszacowanie realnego wpływu wprowadzenia nowej technologii na zgłaszalność do programu) 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 *self-sampling* (założenie analityków Agencji na podstawie danych literaturowych; GGPO 2022, Gennaro 2022);
- Wariant maksymalny – wzrost zgłaszalności do poziomu 70% w skali roku (założenie analityków Agencji przyjęte na podstawie danych literaturowych dotyczących wpływu *self-samplingu* na zgłaszalność do programu przesiewowego raka szyjki macicy; WHO 2022) z czego u połowy pacjentów materiał do testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16/18 pobierany jest przez wykwalifikowany personel medyczny (z użyciem fotela ginekologicznego) a u drugiej połowy metodą *self-sampling* (założenie analityków Agencji na podstawie danych literaturowych; GGPO 2022, Gennaro 2022).

7.3.2. Wielkość populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych NFZ dotyczących realizacji programów profilaktycznych (zgłaszalności do programu przesiewowego raka szyjki macicy) oraz danych dotyczących struktury ludności udostępnionej przez GUS (STAT.GOV.PL). Populację docelową stanowią kobiety w przedziale wiekowym 25-64 lat.

Tabela 15. Populacja kobiet w wieku 25 -64 w Polsce w latach 2019-2023

Rok	Populacja kobiet 25-64 lat
2019	10 901 100
2020	10 730 973
2021	10 615 505
2022	10 498 210
2023	10 382 999

Liczebność populacji kobiet kwalifikujących się do programu w kolejnych latach została oszacowana poprzez ekstrapolację danych z GUS z lat 2019–2023 przy użyciu programu MS Excel oraz z uwzględnieniem odpowiedniego interwału. Przyjęto, iż liczba nowych uczestników programu i opuszczających program po przekroczeniu określonego wieku jest taka sama oraz nie uwzględniono, iż populacja obciążona czynnikami ryzyka będzie miała wykonywanej testy HPV HR częściej niż raz na 5 lat.

Przyjęto trzy warianty realizacji programu, różnicujące poziom zgłaszalności osób uprawnionych do skorzystania z programu (wariant minimalny: 11,36%; wariant najbardziej prawdopodobny: 50%; wariant maksymalny: 70%). Szczegółowe informacje dotyczące prognozowanej liczby uczestników programu w poszczególnych wariantach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Prognozowana liczba uczestników PPRSzM w kolejnych latach realizacji z uwzględnieniem podziału w zależności od miejsca realizacji świadczenia

Rok	Prognozowana liczba uczestników programu					
	Wariant minimalny (zgłaszalność 11,36%)		Wariant najbardziej prawdopodobny (zgłaszalność 50%)		Wariant minimalny (zgłaszalność 70%)	
	AOS	POZ (<i>self-sampling</i>)	AOS	POZ (<i>self-sampling</i>)	AOS	POZ (<i>self-sampling</i>)
I rok	383 141	0	843 181	843 181	1 180 453	1 180 453
II rok	378 336	0	832 606	832 606	1 165 649	1 165 649
III rok	373 531	0	822 032	822 032	1 150 844	1 150 844

7.3.3. Koszt świadczenia

Do analizy skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia związanych z wprowadzeniem świadczenia „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 uwzględniono procedury etapu podstawowego oraz etapu diagnostycznego. 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”. Zestawienie kosztów procedur przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zestawienie kosztów świadczeń przyjętych do analizy

Etap programu	Miejsce realizacji świadczenia	Świadczenia medyczne w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy	Wycena*
Etap podstawowy	POZ (self-sampling)	Pobranie/asysta przy pobraniu przez pacjentkę przez położną POZ materiału z pochwy/szyjki macicy (self-sampling) bez konieczności użycia fotela ginekologicznego celem wykonania testu HPV HR	50 zł
Etap podstawowy	AOS	Pobranie materiału z szyjki macicy w celu wykonania przesiewowego testu molekularnego w kierunku HPV HR	60 zł
Etap diagnostyczny	Test molekularny w kierunku HPV HR z genotypowaniem hrHPV 16/18		100 zł

Metodyka szacowania kosztów dla poszczególnych wariantów programu

Przyjęte do analizy Agencji koszty poszczególnych wariantów realizacji świadczenia przedstawione w tabeli powyżej (Tabela 17) obejmują składowe tj. pobranie materiału z szyjki macicy, koszt wyrobów medycznych oraz wykonania oznaczenia w kierunku HPV HR z genotypowaniem obejmującym co najmniej typy 16/18 (pobranie materiału w POZ wraz z testem HPV HR – 150 zł, pobranie materiału do badania w AOS wraz z testem HPV HR – 160 zł).

Założono, że pozostałe koszty są nieróżniące (oszacowano koszty pobrania materiału i wykonywania testu HPV HR z genotypowaniem obejmującym co najmniej typy 16/18 w ramach programu niezależnie od rodzaju cytologii wykonywanej w późniejszym etapie programu).

7.3.4. Wyniki analizy

Zestawienie wyników analizy w zakresie prognozowanych wydatków płatnika publicznego dla rozważanych wariantów realizacji programu w 3-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Prognozowane wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji przedmiotowego świadczenia

Rok	Prognozowane wydatki płatnika publicznego [zł]						
	Wariant minimalny	Wariant najbardziej prawdopodobny			Wariant maksymalny		
	Suma	AOS	POZ (self-sampling)	Suma	AOS	POZ (self-sampling)	Suma
I	61 303 000	134 909 000	126 477 000	261 386 000	188 873 000	177 068 000	365 941 000
II	60 534 000	133 217 000	124 891 000	258 108 000	186 504 000	174 847 000	361 351 000
III	59 765 000	131 525 000	123 305 000	254 830 000	184 135 000	172 627 000	356 762 000

Prognozowane wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV co najmniej w kierunku typu 16/18 w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy wynoszą w zależności od wariantu:

- w I roku realizacji świadczenia: od ok. 61 mln zł (wariant minimalny) do ok. 366 mln zł (wariant maksymalny);
- w II roku realizacji świadczenia: od ok. 61 mln zł (wariant minimalny) do ok. 361 mln zł (wariant maksymalny);
- w III roku realizacji świadczenia: od ok. 60 mln zł (wariant minimalny) do ok. 357 mln zł (wariant maksymalny).

Według wariantu najbardziej prawdopodobnego wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji przedmiotowego świadczenia będą się wahały od ok. 261 mln zł w pierwszym roku do ok. 255 mln zł w trzecim

roku realizacji świadczenia. Koszty inkrementalne będą odpowiednio niższe z uwagi na możliwość jednoczesnego pobrania materiału do testu HPV HR i cytologii.

7.3.5. Ograniczenia

- Liczba uczestników programu została oszacowana przy uwzględnieniu takiej samej liczby nowych osób wchodzących do programu i opuszczających program po przekroczeniu określonego wieku.
- W analizie nie uwzględniono populacji, u której częstotliwości wykonywania testów HPV HR z genotypowaniem jest wyższa niż co 5 lat co powoduje możliwe niedoszacowanie prognozowanych wydatków płatnika.
- W analizie Agencji uwzględniono jedynie koszty etapu podstawowego tj. badania HPV HR z genotypowaniem obejmującym co najmniej typ 16 i 18 (w zależności uzyskanego wyniku testu HPV HR i w konsekwencji ewentualnej późniejszej diagnostyki w ramach programu koszty poszczególnych wariantów programu profilaktycznego mogą się znacząco różnić od oszacowanych).
- Wariant maksymalny zakłada bardzo duży wzrost zgłaszalności do Programu przesiewowego raka szyjki macicy (z 11,36% do 70%), którego osiągnięcie było przewidywane przez WHO dopiero w 2030.
- W analizie nie uwzględniono kosztów wynikających z konieczności powtórnego wykonania testu HPV HR u części pacjentów, u których uzyskano niejednoznaczny/niekonkluzywny wynik testu (wadliwy test/ nieprawidłowe pobranie materiału itp.).

7.4. Podsumowanie

Zgodnie z oszacowaniem własnym Agencji kwalifikacja przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu programu profilaktyki raka szyjki macicy będzie się wiązała z wydatkami płatnika publicznego na poziomie:

- w I roku realizacji świadczenia: od ok. 61 mln zł (wariant minimalny) do ok. 366 mln zł (wariant maksymalny);
- w II roku realizacji świadczenia: od ok. 61 mln zł (wariant minimalny) do ok. 361 mln zł (wariant maksymalny);
- w III roku realizacji świadczenia: od ok. 60 mln zł (wariant minimalny) do ok. 357 mln zł (wariant maksymalny).

Według wariantu najbardziej prawdopodobnego wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji przedmiotowego świadczenia będą się wahały od ok. 261 mln zł w pierwszym roku do ok. 255 mln zł w trzecim roku realizacji świadczenia.

Analizując zaprezentowane powyżej wyniki należy zwrócić uwagę liczne ograniczenia analizy i tym samym możliwe niedoszacowanie prognozowanych wydatków płatnika w przypadku analizowanych wariantów (m.in. z uwagi na przyjęte koszty procedur czy brak uwzględnienia wyższej częstotliwości badań przesiewowych np. u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR w zakresie innym niż genotypy 16 i 18).

Z informacji przekazanych przez NFZ wynika, że przewidywany koszt programu profilaktyki RSzM kształtowałby się na poziomie 70,5 mln zł (symulacja na 2025 r., na podstawie wykonania z 2024 r. zgłaszalność na poziomie 10,89%). Różnica w oszacowaniach NFZ i Agencji wynika z uwzględnienia kosztów wykonania cytologii na podłożu przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

8. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

W celu identyfikacji szczegółowych informacji w zakresie programów profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych w innych krajach, dokonano przeszukania stron rządowych, instytucji, towarzystw, które zajmują się profilaktyką nowotworów szyjki macicy w wybranych krajach (Holandia, Turcja, Włochy, Szwecja, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania, Belgia, Niemcy, Czechy). Informacje zawarte w poniższym rozdziale zostały szczegółowo opisane w raporcie WS 422.33.2023.

Test HPV HR jest podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku raka szyjki macicy w Turcji, Finlandii, Holandii, Szwecji, Norwegii, Wielkiej Brytanii. W Danii rodzaj badania przesiewowego zależy od wieku kobiety oraz jej daty urodzenia (nieparzysta lub parzysta data urodzenia), gdzie wykonywane są zarówno LBC, jak i test HPV. W dwóch krajach (Włochy – w zależności od regionu i Hiszpanii - w zależności od grupy wiekowej) jako podstawowe badanie wykorzystuje się test HPV lub cytologię (LBC lub klasyczna). W Niemczech kobiety między 20. a 34. r.ż. poddawane są badaniom cytologicznym (CC lub LBC), natomiast u kobiet powyżej 35. r.ż. przeprowadza się co-testing (cytologia + test HPV). Cytologia jest podstawowym badaniem przesiewowym w Czechach i Belgii. W Belgii, test HPV wykonywany jest dopiero w *triage* (od 2025 roku planowane są zmiany w programie – u kobiet 30-64 lat (co 5 lat) jako badanie podstawowe wykonywany będzie test HPV HR).

W większości krajów w ramach przeprowadzania testu HPV wykonywane jest genotypowanie. Genotypowanie w zakresie podstawowym (stwierdzenie obecności/braku obecności wysokoonkogennych typów wirusa tj. 16/18) wykonywane jest na etapie badań podstawowych programu badań przesiewowych (Holandia, Finlandia, Hiszpania, Norwegia, Dania, Wielka Brytania) lub w *triage* (Turcja, Czechy). W Szwecji na etapie badań podstawowych wykonuje się pełne genotypowanie (oznaczenie dokładnego genotypu wirusa). Nie odnaleziono natomiast informacji na temat genotypowania w Niemczech, Włoszech, Hiszpanii.

Po otrzymaniu dodatniego wyniku testu HPV HR jako *triage* wykonuje się LBC (w Holandii, Włoszech, Szwecji, Finlandii, Hiszpanii, Norwegii, Danii, Anglii, Walii oraz Szkocji) lub cytologię klasyczną (Turcja).

W niektórych krajach kobiety mają możliwość samodzielnego pobierania próbki (*self-sampling*) do wykonania testu HPV jako alternatywa dla pobrania przez personel medyczny w placówce opieki medycznej (Holandia, Szwecja, Norwegia, Dania). W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HPV pacjentka powinna zgłosić się na ponowne wykonanie testu HPV z wymazu pobranego przez personel medyczny (Szwecja) lub skierowanie do lekarza ginekologa (Norwegia).

Szczegółowe informacje dotyczące zakresu programów profilaktycznych raka szyjki macicy realizowanych w innych krajach przedstawiono w załączniku 10.7.

9. Piśmiennictwo

Tabela 19. Źródła

Analiza kliniczna	
Koliopoulos 2017	Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaïdis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Aug 10;8(8):CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. PMID: 28796882; PMCID: PMC6483676.
Arbyn 2018	Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle P; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. <i>BMJ.</i> 2018 Dec 5;363:k4823. doi: 10.1136/bmj.k4823. PMID: 30518635; PMCID: PMC6278587.
Terasawa 2022	Terasawa, T., Hosono, S., Sasaki, S. et al. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women: a systematic review and network meta-analysis. <i>Sci Rep</i> 12, 94 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-021-04201-y
Wytyczne praktyki klinicznej	
GGPO 2022	German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Patients with Cervical Carcinoma Long version 2.2, 2022, AWMF Registration Number: 032/033OL, źródło internetowe: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/ ; dostęp z dnia 21.11.2023 r.
PTGiP 2024	Algorytmy badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Zalecenia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, 2024 r.
PTKiPSM 2022	Stanowisko dotyczące Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku; stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy – sierpień 2022 roku, źródło internetowe: https://kolposkopia.info/wp-content/uploads/2023/06/069_WYTYCZNE_Stanowisko-Polskiego-Towarzystwa-Kolposkopii-i-Patofizjologii-Szyjki-Macicy.pdf
WHO 2021	WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, źródło internetowe: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824 , dostęp z dnia 21.11.2023 r.
Analiza ekonomiczna	
Lew 2017	Lew JB, Simms KT, Smith MA, Hall M, Kang YJ, Xu XM, Caruana M, Velentzis LS, Bessell T, Saville M, Hammond I, Canfell K. Primary HPV testing versus cytology-based cervical screening in women in Australia vaccinated for HPV and unvaccinated: effectiveness and economic assessment for the National Cervical Screening Program. <i>Lancet Public Health.</i> 2017 Feb;2(2):e96-e107. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30007-5. Epub 2017 Feb 7. PMID: 29253402.
Malone 2020	Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. <i>Prev Med.</i> 2020 Mar;132:105953. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.105953. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31911163; PMCID: PMC7219564.
Mezei 2017	Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, Byamugisha JK, Kim JJ, Bryan S, Ogilvie GS. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. <i>Int J Cancer.</i> 2017 Aug 1;141(3):437-446. doi: 10.1002/ijc.30695. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28297074.
Pozostałe źródła	
Gennaro 2022	Di Gennaro, G., Licata, F., Trovato, A., & Bianco, A. (2022). Does self-sampling for human papilloma virus testing have the potential to increase cervical cancer screening? An updated meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. <i>Frontiers in public health</i> , 10, 1003461, źródło: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9773849/ dostęp: 09.12.2024
WHO 2022	WHO recommendations on self-care interventions. Human papillomavirus (HPV) self-sampling as part of cervical cancer screening and treatment, 2022 update. Źródło: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366868/WHO-SRH-23.1-eng.pdf?sequence=1 dostęp: 09.12.2024
NFZ 2024	Dane o realizacji programów profilaktycznych (mammografia i cytologia). Według stanu na dzień 1 grudnia 2024 r. Źródło: https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/programy-profilaktyczne/dane-o-realizacji-programow dostęp: 09.12.2024
FDA.GOV	https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests dostęp z dnia 04.12.2024 r.
HPVCENTER.N ET	https://hpvcentre.net/statistics/reports/ESP_FS.pdf?t=1706096501417
IHME	https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
Jach 2017	Jach R i wsp., 2017. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy. <i>Curr Gynecol Oncol</i> 2017, 15 (1), p. 24–33 DOI: 10.15557/CGO.2017.0002
Johnson 2019	Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2019;35(2):166-174. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.003
Leszczyńska 2023	Leszczyńska A, Augustyńska J, Romańska E, Seweryn M, Testy screeningowe HPV DNA jako standard nowoczesnej i skutecznej profilaktyki raka szyjki macicy, <i>EconMed Europe</i> , Kraków, grudzień 2023 r.
Młynarczyk-Bonikowska 2015	Młynarczyk-Bonikowska. B. et al. Metody oparte na amplifikacji kwasów nukleinowych w diagnostyce wybranych chorób przenoszonych drogą płciową. <i>Post. Mikrobiol.</i> 2015; 4(54): 407–414 [http://www.pm.microbiology.pl, dostęp z dnia 04.12.2024 r.]

Nowakowski 2022	Nowakowski A., Jach R., Szenborn L., Bidziński M., Jackowska T., Kotarski J., Mastalerz-Migas A., Nitsch-Osuch A., Pinkas J., Sawicki W., Sieroszewski P., Stukan M., Wysocki J., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oraz Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy w zakresie szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniom wirusami brodawczaka ludzkiego w Polsce, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2022;7(2):81-91.
Nowakowski 2023	Nowakowski A. Cervical cancer - a preventable (?) disease in Poland. Ginekol Pol. 2023;94(12):947-949. doi: 10.5603/gpl.98540. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38099662.
Nowakowski 2024	Nowakowski A i wsp. RAPORT KOŃCOWY przygotowany w oparciu o wytyczne „ICH Topic E3 Structure and Content of Clinical Study Report” opublikowane przez Europejską Agencję Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) w zakresie przygotowania raportów końcowych z badań klinicznych (ang. CSR – Clinical Study Report) NIO-PIB Warszawa 2024
PPRSzM 2024	Dane na podstawie Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy w Polsce, projekt 2024 po wprowadzeniu diagnostyki molekularnej HPVHR
Szczeklik 2023	Interna Szczeklika 2023, red. prow. P. Gajewski, R. Jaeschke, Warszawa, Wyd. Medycyna Praktyczna 2023, s. 2355
Wilczek 2020	Wilczek, A., Matyszewska, A., Tokarczyk, M.: Profilaktyka zakażeń HPV. W: Zachowania prozdrowotne jako element aktywności życiowej człowieka. Pr. zb. pod red. G. Bejda, Białystok 2020 s.180-202
Zarz.111/2022/ DSO	ZARZĄDZENIE NR 111/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju programy zdrowotne – w zakresach: profilaktyczne programy zdrowotne z dnia 2 września 2022 r.

10. Załączniki

10.1. Analiza kliniczna

10.1.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	"High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]	9,371
2.	"Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]	143,782
3.	"meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract]	321,44
4.	("High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract] AND ("meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract])	116
5.	((("High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND ("meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract])) AND (2014/1/1:3000/12/12[pdat])	97
6.	((("High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract])) AND (2014/1/1:3000/12/12[pdat])	4,098
7.	("High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract] AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract])	125
8.	((("High-Risk Human Papillomavirus Testing"[Title/Abstract] OR "High-Risk HPV"[Title/Abstract] OR "HPV HR"[Title/Abstract] OR "HPV genotyping"[Title/Abstract]) AND ("Uterine Cervical Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("cancer"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]) AND ("Cervical"[Title/Abstract] OR "Cervix"[Title/Abstract])) OR "CIN"[Title/Abstract] OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Title/Abstract]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta-analyses"[Title/Abstract])) AND (2014/1/1:3000/12/12[pdat])	103

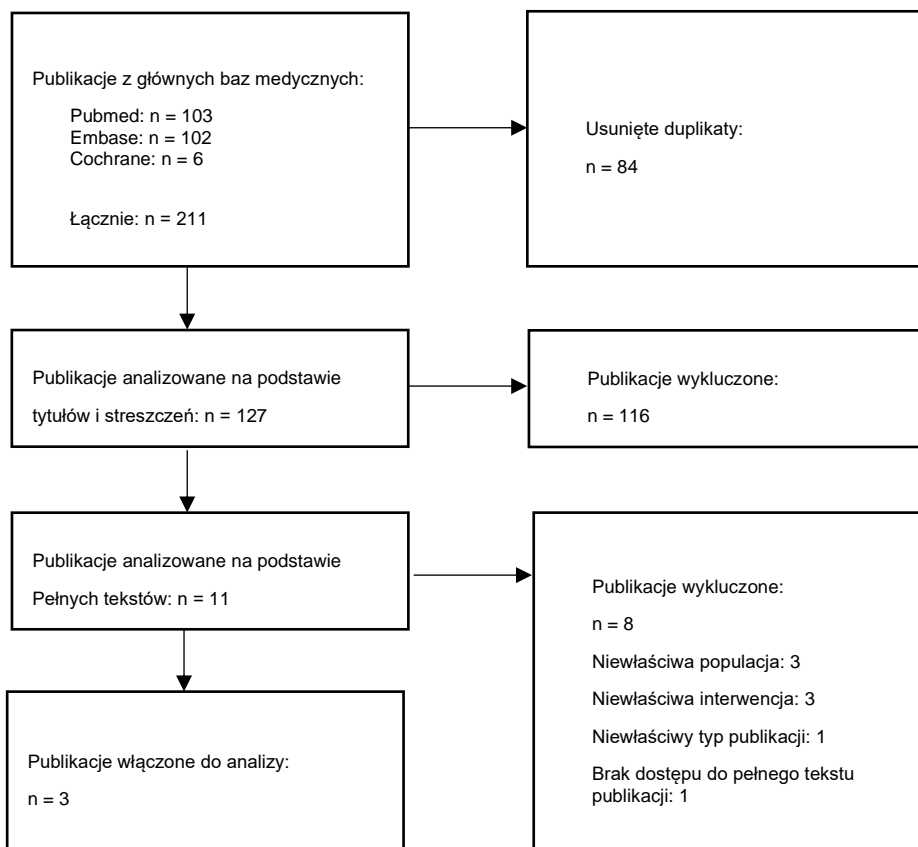
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1.	("High-Risk Human Papillomavirus Testing" or "High-Risk HPV" or "HPV HR" or "HPV genotyping").ab,kw,ti.	11 357
2.	exp uterine cervix tumor/	147 652
3.	((("cancer" or neoplasm*) and (Cervical or Cervix)) or CIN or "Cervical Intraepithelial Neoplasia").ab,kw,ti.	151 957
4.	2 or 3	200 122
5.	1 and 4	7 274
6.	("meta-analysis" or "meta-analyses").ab,kw,ti.	404 413
7.	5 and 6	119
8.	limit 7 to dc=20140101-20241202	102

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	("High-Risk Human Papillomavirus Testing" or "High-Risk HPV" or "HPV HR" or "HPV genotyping"):ti,ab,kw	626
#2	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 567
#3	((("cancer" or neoplasm*) and (Cervical or Cervix)) or CIN or "Cervical Intraepithelial Neoplasia"):ti,ab,kw	9 809
#4	#2 or #3	9 809
#5	#1 and #4	448
#6	6 Cochrane Reviews matching "#5 - #1 and #4"	6

10.1.2. Diagram selekcji badań



10.1.3. Metodyka badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 23. Opis metodyki badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania wtórne			
<p>Terasawa 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Praca wspierana przez Narodowy Fundusz Badawczo-Rozwojowy Narodowego Centrum Onkologii w Tokio, Japonia (numery grantu 26-A-30, 29-A-16); oraz przez dotację na badania naukowe z Ministerstwa Edukacji, Kultury, Sportu, Nauki i Technologii w Japonii (numer grantu 26460755 to TT i CH).</p>	<p><u>Rodzaj publikacji:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciąwą</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena różnych strategii badań przesiewowych wykrywania śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy stopnia ≥ 2 (CIN2+) u zdrowych, bezobjawowych kobiet. Badania diagnostyczne obejmowały cytologię (LBC lub konwencjonalną), testy HPV HR (DNA lub mRNA) oraz co-testing. Oceniano czułość i swoistość poszczególnych metod i strategii diagnostycznych.</p> <p><u>Rodzaj włączonych badań:</u> 27 badań prospektywnych opublikowanych w 35 publikacjach</p> <p><u>Przedział czasu objęty przeszukiwaniem:</u> od 1 stycznia 1992 r. do 14 października 2020 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania przesiewowe oparte o cytologię i testy HPV HR mające na celu wykrycie śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy \geq stopnia 2 (CIN2+) u kobiet bezobjawowych, - w przypadku badań, w których niekwalifikująca się populacja była analizowana wspólnie z kwalifikującą się populacją pierwotnych badań przesiewowych, uwzględniane były jedynie badania, z których można było odpowiednio wyodrębnić istotne dane, - badania, w których wykonywano rutynową kolposkopię z biopsją celowaną u wszystkich kobiet objętych badaniem przesiewowym w celu weryfikacji zmian docelowych, wraz z badaniami, w których wykonywano którąkolwiek z metod kolposkopii u kobiet z wynikami badań przesiewowych określonymi w protokole i poprawkami statystycznymi dla danych z niezwyfikowanych próbek. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania, w których podano jedynie naiwne szacunki dokładności, bez przeprowadzania poprawek/korekt statystycznych dla kobiet z niezwyfikowanych wynikiem negatywnym w podwójnym badaniu przesiewowym (zwykle zakładanych jako wyniki „prawdziwie ujemny”), 	<p><u>Populacja:</u> zdrowe, bezobjawowe kobiety (średni wiek wynosił od 25 do 47 lat)</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 185 269 kobiet</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czułość i swoistość

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- badania, które nie pozwalały na ekstrakcję danych lub obliczenia skorygowanych szacunków czułości i swoistości.</p> <p><u>Interwencja:</u> Porównanie różnych strategii badań przesiewowych</p>		
<p>Arbyn 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Global Coalition Against Cervical Cancer (New York, NY, USA). US Centers for Disease Control and Prevention. National Network of Public Health Institutes. High Authority for Health (Paris, France). 7th Framework Programme of DG Research and Innovation, European Commission (Brussels, Belgium). German Guideline Program in Oncology (GGPO, Hannover, Germany)</p>	<p><u>Rodzaj publikacji:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Cel badania:</u> ocena trafności diagnostycznej testów na obecność wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (HPV HR) w próbkach pobranych samodzielnie oraz skuteczności strategii samobadania w celu dotarcia do kobiet, u których nie wykonano badań przesiewowych.</p> <p><u>Rodzaj włączonych badań:</u> badania dokładności testów diagnostycznych, RCT</p> <p><u>Liczba uwzględnionych badań:</u> 81</p> <p><u>Przedział czasu objęty przeszukiwaniem:</u> od 01.01.2013 r. do 15.04.2018 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania, w których, kobieta sama pobrała wymaz (próbka własna), a następnie materiał został pobrany przez lekarza (próbka kliniczna); w przypadku obu próbek przeprowadzono ten sam test HPV HR a obecność lub brak CIN2+ potwierdzono za pomocą kolposkopii i biopsji u wszystkich włączonych kobiet lub u kobiet, które uzyskały co najmniej jeden pozytywny wynik testu, - badania, w których kobiety były poddane kontroli cytologicznej po prawidłowym wyniku kolposkopii, ale zostały zindeksowane w celu przeprowadzenia analiz wrażliwości, <p><u>w przypadku badań RCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badana populacja obejmowała kobiety, które nigdy nie poddały się badaniom przesiewowym, robiły to nieregularnie lub nie odpowiedziały na zaproszenia i listy przypominające o badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy; - kobiety w grupie interwencji (ramię samodzielnie pobierające próbki) zostały zaproszone lub poinformowane do pobrania samodzielnie próbki w celu wykonania testu na obecność HPV HR; - kobiety w grupie kontrolnej zostały zaproszone lub poinformowane o konieczności poddania się badaniom przesiewowym (opartych na cytologii lub teście HPV HR lub obu tym badaniom) na podstawie wymazu pobranego przez lekarza; - udział w ramieniu interwencji i ramieniu kontrolnym został udokumentowany; - do badania włączono minimum 400 kobiet. <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • samopobranie próbek do badania HPV HR. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie przesiewowe pobrane przez klinicystę. 	<p><u>Populacja:</u> kobiety, które nieregularnie lub nigdy nie poddały się badaniom przesiewowym.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> nie określono</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, • swoistość, • dodatnia wartość predykcyjna.
Analiza dodatkowa			
<p>Koliopoulos 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR)</p>	<p><u>Rodzaj publikacji:</u> przegląd systematyczny</p> <p><u>Cel:</u> określenie dokładności diagnostycznej testów HPV do wykrywania śródnabłonkowych 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.</p> <p><u>Włączone badania:</u> 40 badań obserwacyjnych</p> <p>Wyszukiwaniem objęto okres od 01.1992 r. do 11.2015 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> badania porównawcze dokładności testów diagnostycznych, jeśli u wszystkich kobiet wykonano zarówno test molekularny HPV, jak i cytologię szyjki macicy, a następnie zweryfikowano status choroby za pomocą standardu referencyjnego, jeśli wynik co najmniej jednego testu przesiewowego był pozytywny. Badania musiały obejmować kobiety uczestniczące w programie badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy, które nie były monitorowane pod kątem wcześniejszych nieprawidłowości cytologicznych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Badania, w których kobiety były randomizowane do ramienia testu HPV lub komparatora</p> <p><u>Interwencja:</u> badanie przesiewowe w kierunku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN 2+) z wykorzystaniem testu HPV</p> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie przesiewowe w kierunku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN 2+) z wykorzystaniem badania cytologicznego, • badanie referencyjne - badanie kolposkopowe z biopsją lub bez biopsji, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. 	<p><u>Populacja:</u> kobiety w wieku 20-70 lat uczestniczące w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N > 140 000</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość • swoistość • względna czułość • względna swoistość

Tabela 24. Charakterystyka badania pilotażowego - HIPPO

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>HIPPO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badania w ramieniu aktualnego standardu diagnostycznego – badania cytologiczne finansowane były przez NFZ, natomiast badania w ramieniu nowej technologii - badania HPV HR, finansowane są ze środków Ministra Zdrowia na podstawie umowy nr 1/2-3/1/2020/97/220.</p> <p><u>Kraj:</u> Polska</p> <p>W projekcie wzięło udział 9 ośrodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NIO PIB - lider • 8 ośrodków współpracujących (OW) 	<p><u>Typ badania:</u> RCT, randomizacja 1:1 po stratyfikacji na 3 grupy wiekowe: 30-39, 40-49 i 50-59 lat; badanie typu <i>open-label</i></p> <p><u>Interwencja:</u> testy HPV DNA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BD Onclarity HPV Assay, - Cobas 4800 HPV Test, - Atila AmpFire® Multiplex HPV Assay (AmpFire), - INNO-LiPA HPV Genotyping Extra assay, - Liferiver Harmonia HPV: High-risk Human Papillomavirus (HPV) and Genotyping 16&18 Real Time PCR Kit, <p><u>Komparator:</u> badanie cytologiczne (LBC/cytologia klasyczna)</p> <p>System badania cytologicznego na podłożu płynnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BD Totalys™ SlidePrep, - BD Tripathi, - BD PrepStain™ <p><u>Czas trwania badania:</u> 2019-2022</p>	<p><u>Cel:</u> ocena i porównanie skuteczności testu molekularnego w kierunku HPV HR oraz cytologii klasycznej (lub na podłożu płynnym) w wykrywaniu zmian przedrakowych i/lub RSzM.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pięć żeńska, • wiek 30-59 lat, • ostatnie badanie w PPRSzM >36 miesięcy (lub >12 miesięcy w przypadku występowania u pacjentki czynników ryzyka rozwoju RSzM) – na podstawie danych w SIMP, • świadoma zgoda pacjentki na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowany nowotwór złośliwy szyjki macicy, • stan po wycięciu macicy z powodów innych niż RSzM lub stan przedrakowy szyjki macicy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wycofanie zgody z trakcie udziału w Pilotażu <p><u>Liczba pacjentów:</u> 33 689</p> <p><u>ITT</u> HPV: 16 799 Cytologia: 16 890 PP HPV: 15 973 Cytologia: 16 269</p>	<p><u>Pierwszorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik wykrywalności potwierdzonego histologicznie CIN2 lub bardziej zaawansowanych (CIN2+) w analizie ITT <p><u>Drugorzędowe p.k.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek wykrywalności CIN1+ (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 1</i>, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia lub gorsze) CIN3+ (ang. <i>cervical intraepithelial neoplasia grade 3</i>, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia lub gorsze) w tym gruczolakoraka in situ)] oraz RSzM (ITT), - odsetek wykrywalności CIN2+, CIN1+, CIN3+ i CC w analizie per-protocol (PP, z ograniczeniem do kobiet, u których diagnostykę przeprowadzono zgodnie z protokołem), - rozkład kobiet pod względem wyników poszczególnych testów przesiewowych, - odsetek skierowań na kolposkopię, - zgłaszalność na kolposkopię po wydanym skierowaniu, - pozytywna wartość predykcyjna skierowania na kolposkopię dla każdego z testów przesiewowych, - odsetek wykrywalności zmian CIN2+ dla testu CIntec® PLUS Cytology i testu metylacyjnego QIASURE u kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR i dwoma ujemnymi wynikami LBC w odstępach 6 miesięcy;

10.2. Analiza ekonomiczna

10.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 25. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacja, kraj	Opis																											
Lew 2017 Australia Źródła finansowania: Departament Zdrowia Australii	Cel	Porównanie obecnego programu badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z 132 strategiami. Cytologia klasyczna u kobiet w wieku 18-69 lat co 2 lata. vs Test HPV z częściowym genotypowaniem cytologia LBC (triage) u wszystkich kobiet z dodatnim wynikiem testu HPV HR co 5 lat.																										
	Metodyka	Technika analityczna: CMA Model Markova (uwzględnia specyficzne dla Australii czynniki demograficzne i zdrowotno-ekonomiczne, a także dokładność testów, przestrzeganie zasad badań przesiewowych, zasięg szczepień i badań przesiewowych oraz koszty związane z diagnostyką i leczeniem) Horyzont: brak danych Perspektywa: płatnika publicznego Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych Waluta: dolar australijski (AUD; \$) Populacja: kobiety w wieku 25-69 lat																										
	Wyniki analizy	Roczne i zdyskontowane koszty programów badań przesiewowych (obecna praktyka vs test HPV jako podstawowe badanie przesiewowe) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Cytologia co 2 lata</th> <th colspan="2">Test HPV co 5 lat *</th> </tr> <tr> <th>Brak szczepień</th> <th>Szczepienie w wieku 12 lat</th> <th>Brak szczepień</th> <th>Szczepienie w wieku 12 lat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †</td> <td>233 mln</td> <td>192 mln</td> <td>182 mln (-41 mln; -19%)</td> <td>142 mln (-50 mln, -26%)</td> </tr> <tr> <td>Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡</td> <td>383</td> <td>325</td> <td>304</td> <td>227</td> </tr> <tr> <td>Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §</td> <td>21,6219</td> <td>21,6239</td> <td>21,6229</td> <td>21,6242</td> </tr> </tbody> </table>				Cytologia co 2 lata		Test HPV co 5 lat *		Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat	Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat	Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †	233 mln	192 mln	182 mln (-41 mln; -19%)	142 mln (-50 mln, -26%)	Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡	383	325	304	227	Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §	21,6219	21,6239	21,6229	21,6242
		Cytologia co 2 lata		Test HPV co 5 lat *																								
Brak szczepień		Szczepienie w wieku 12 lat	Brak szczepień	Szczepienie w wieku 12 lat																								
Roczny koszt programu badań przesiewowych (AUD) †	233 mln	192 mln	182 mln (-41 mln; -19%)	142 mln (-50 mln, -26%)																								
Średni zdyskontowany koszt na 1 kobietę (AUD) ‡	383	325	304	227																								
Średni zdyskontowany rok życia na kobietę §	21,6219	21,6239	21,6229	21,6242																								
Wnioski autorów	Test HPV z częściowym genotypowaniem jest jedną z najskuteczniejszych strategii i jest mniej kosztowny niż obecny program badań przesiewowych oparty na badaniu cytologicznym co 2 lata. Wstępne ustalenia wykazały, że wprowadzenie ww. strategii skutkowało by zmniejszeniem śmiertelności z powodu raka szyjki macicy o 13–22% w porównaniu z obecną praktyką.																											

* Liczba przypadków została obliczona poprzez zastosowanie wskaźników stanu ustalonego do populacji z 2017 r., w związku z tym założono, że kobiety były objęte programem opartym na teście HPV przez całe życie. Po przejściu z cytologii co 2 lata na badania przesiewowe z wykorzystaniem testu HPV co 5 lat w 2017 r., wahania wyników będą prawdopodobnie występować przez kilka lat przed osiągnięciem stanu ustalonego. W związku z tym prognozy przedstawione dla roku 2017 mają jedynie charakter poglądowy i nie odzwierciedlają rzeczywistych prognoz na ten rok.
 † Wskaźnik standaryzowany pod względem wieku (0-84 lata), standaryzowany dla populacji Australii z 2001 r. i reprezentowany na 100 000 kobiet.
 ‡ Zgodnie z populacją kobiet przewidywaną na 2017 r. w Australii.
 § Dyskontowanie na poziomie 5%.

Oszacowano, że w przypadku braku szczepień przeciwko HPV, nowa strategia badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy oparta na teście HPV doprowadzi do 19% redukcji kosztów, co odpowiada rocznym oszczędnościom w wysokości 41 mln AUD. W przypadku kohort, którym zaoferowano szczepienia, oszczędności oszacowano na 50 mln AUD, co stanowi redukcję o 26% w porównaniu z obecnym programem.

Tabela 26. Metodologia przeglądów systematycznych włączonych do analizy ekonomicznej

Publikacja	Opis																									
Malone 2020 Źródło finansowania: National Cancer Institute of the National Institutes of Health	Cel	Zebranie wiarygodnych danych w zakresie metodologii i efektów z opublikowanych analiz efektywności kosztowej i kosztów badań z użyciem HPV-SS, zaprezentowanie procesu wdrażania programów z użyciem tej metody oraz wskazanie kluczowych braków wiedzy na ten temat. Porównanie: <ul style="list-style-type: none"> Samopobranie próbek do badań przesiewowych w kierunku HPV jako interwencja zwiększająca udział w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy Brak interwencji (SoC) lub cytologia 																								
	Metodyka	Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny Rodzaj włączonych badań: RCT, badania kohortowe, analizy ekonomiczne Liczba uwzględnionych badań: 16 (Uganda – 3; Wlk. Brytania – 2; Holandia – 2; Szwecja – 2; Szwajcaria – 1; Norwegia – 1; Finlandia – 1; Meksyk – 1; USA – 1; Chiny – 1; Francja – 1). Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 12.06.2019 r. Populacja ogólna kobiet >18 r.ż. Punkty końcowe: ICER, QALY																								
	Wyniki analizy	Efektywność kosztowa poszczególnych strategii wykorzystujących self-sampling jako interwencji podnoszącej zgłaszalność do programów przesiewowych raka szyjki macicy, z uwzględnieniem wieku oraz interwałów czasowych między kolejnymi badaniami <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Schemat realizacji badań przesiewowych</th> <th>Publikacja, rok</th> <th>Wiek kobiet</th> <th>Interwał czasowy między kolejnymi badaniami</th> <th>Przyjęty próg opłacalności</th> <th>Efektywność kosztowa (perspektywa dożywnia)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Zestaw HPV-SS nadesłany pocztą (+ test Pap jako triage)</td> <td colspan="5" style="text-align: center;">Kobiety niedostatecznie przebadane</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Burger 2017 Norwegia</td> <td>25-69 lat (umiarkowanie nieprzebadane)</td> <td>5 lat</td> <td><\$103 531/QALY</td> <td>\$30 673/QALY (ICER)</td> </tr> <tr> <td>25-69 lat (umiarkowanie/</td> <td>5 lat</td> <td><\$103 531/QALY</td> <td>\$30 462/QALY (ICER)</td> </tr> </tbody> </table>					Schemat realizacji badań przesiewowych	Publikacja, rok	Wiek kobiet	Interwał czasowy między kolejnymi badaniami	Przyjęty próg opłacalności	Efektywność kosztowa (perspektywa dożywnia)	Zestaw HPV-SS nadesłany pocztą (+ test Pap jako triage)	Kobiety niedostatecznie przebadane					Burger 2017 Norwegia	25-69 lat (umiarkowanie nieprzebadane)	5 lat	<\$103 531/QALY	\$30 673/QALY (ICER)	25-69 lat (umiarkowanie/	5 lat	<\$103 531/QALY
Schemat realizacji badań przesiewowych	Publikacja, rok	Wiek kobiet	Interwał czasowy między kolejnymi badaniami	Przyjęty próg opłacalności	Efektywność kosztowa (perspektywa dożywnia)																					
Zestaw HPV-SS nadesłany pocztą (+ test Pap jako triage)	Kobiety niedostatecznie przebadane																									
	Burger 2017 Norwegia	25-69 lat (umiarkowanie nieprzebadane)	5 lat	<\$103 531/QALY	\$30 673/QALY (ICER)																					
25-69 lat (umiarkowanie/		5 lat	<\$103 531/QALY	\$30 462/QALY (ICER)																						

Publikacja	Opis				
			poważnie nieprzebadane)		
	Rozemeijer 2015 Holandia	30-65 lat	5-10 lat	\$27 940/QALY oraz \$69 850/QALY	\$3 180/QALY (ICER)
	Balsubramanian 2010 USA	18-85 lat	3 lata	-	\$11 755/QALY (ICER)
	Kobiety, które nie poddały się badaniom przesiewowym w wieku pierwszego zalecanego badania przesiewowego				
	Tsiachristas 2018 Wielka Brytania	20-25 lat	jednorazowa interwencja	\$131 160/QALY	\$14 834/QALY (CER)
	Kitchener 2016 Wielka Brytania	20-25 lat	jednorazowa interwencja	\$26 891 – \$40 337/QALY	\$10 973/QALY (CER)
	Vassilakos 2019 Szwajcaria	25-70 lat	3 lata	\$48 922/QALY	\$10 898 (CER)
Wnioski autorów	Najczęściej identyfikowanym czynnikiem wpływającym na opłacalność HPV-SS był poziom wzrostu frekwencji w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy. Niższe koszty materiałów i testów na HPV-SS, wyższa czułość w wykrywaniu stanu przedrakowego szyjki macicy oraz dłuższy okres niedostatecznego badania przesiewowego wśród kobiet stosujących HPV-SS również wiązały się ze zwiększoną opłacalnością. Przyszłe modele HPV-SS w środowiskach o wysokich dochodach powinny badać wpływ powszechnych szczepień i nowych strategii selekcji, takich jak częściowe genotypowanie HPV. Nadal istnieją luki w wiedzy na temat opłacalności HPV-SS w krajach o niskich i średnich dochodach.				
Cel	Dostarczenie decydem w krajach o niskich i średnich dochodach przeglądu opłacalności różnych metod badań przesiewowych w celu ułatwienia podejmowania decyzji oraz zidentyfikowanie luk w literaturze do ukierunkowania przyszłych badań <u>Porównanie:</u> p-HPV vs cytologia p-HPV vs s-HPV cytologia vs p-HPV, s-HPV				
Metodyka	<u>Rodzaj publikacji:</u> przegląd systematyczny <u>Rodzaj włączonych badań:</u> analizy ekonomiczne (w 11 badaniach zastosowano mikrosymulacje, w 7 model Markova, w 1 model drzewa decyzyjnego) <u>Liczba uwzględnionych badań:</u> 19 (18 oceniało wiele metod przesiewowych, 16 – cytologię, 16 – test HPV z wymazem pobieranym przez świadczeniodawcę, 13 - VIA, a 7 - test HPV z wymazem pobieranym samodzielnie) <u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> do 11.05.2016 r. <u>Populacja</u> ogólna kobiet <u>Punkty końcowe:</u> ICER				
Wyniki analizy	Założenia dotyczące parametrów i wyniki jednorazowych badań przesiewowych				
	Publikacja	Badanie przesiewowe	Wiek kobiet (interwał czasowy)	ICER	Komparator
	Berkhof 2013	p-HPV (3 wizyty)	30-60 lat (co 10 lat)	\$3 067–12 065/QALY	cytologia
	Campos 2015 (I)	s-HPV	30-65 lat (5 lat)	\$2,020	p-HPV
		p-HPV	30-65 lat (5 lat)	\$2,040	cytologia
	Campos 2015 (II)	cytologia	30-65 lat (2 lata)	DOM	p-HPV, s-HPV
		s-HPV	35 lat	DOM	p-HPV
	Levin 2010	cytologia	35 lat	DOM	p-HPV
		p-HPV	35 lat	\$50	cytologia
		cytologia	35 lat	DOM	p-HPV
Mezei 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research (CIHR)	p-HPV, test na obecność wirusa HPV – pobranie wymazu przez świadczeniodawcę; s-HPV, test na obecność wirusa HPV – wymaz pobrany samodzielnie; p/s-HPV (3 wizyty) oznacza badanie przesiewowe podczas 1 wizyty, kolposkopia/biopsja na wizycie 2 i leczenie na wizycie 3, DOM, strategia przesiewowa była zdominowana w porównaniu z innymi strategiami, CS, oszczędność kosztów, W przypadku badań przesiewowych wykonywanych raz w życiu najskuteczniejsze okazały się strategie testowania oparte o test HPV. Testy HPV z wymazem pobranym przez lekarza były zazwyczaj bardziej skuteczne niż testy HPV z wymazem pobieranym przez pacjentkę samodzielnie, z wyjątkiem scenariuszy, w których zakładano, że <i>self-sampling</i> zwiększy udział kobiet w badaniach przesiewowych. Badania przesiewowe oparte o cytologię okazały się najmniej skuteczną i najbardziej kosztowną strategią badań przesiewowych. o				
Wnioski autorów	Badania przesiewowe oparte o cytologię okazały się najmniej skuteczną i najbardziej kosztowną metodą badań przesiewowych. Testy HPV oparte o <i>self-sampling</i> były opłacalne, gdy przynosiły wzrost udziału w badaniach przesiewowych porównaniu z innymi metodami przesiewowymi. Wnioskujemy, że testy HPV i badanie VIA są bardziej opłacalnymi metodami przesiewowymi niż cytologia w krajach o niskim i średnim dochodzie. Decydenci powinni rozważyć badanie HPV w połączeniu z samodzielnym pobieraniem próbek, jeśli przyniesie to korzyści w zakresie objęcia badaniem populacji. W większości badań strategia oparta na wykonywaniu cytologii jako podstawowego badania przesiewowego była zdominowana przez strategie oparte o testy HPV i VIA.				

10.3. Zakres oraz warunki realizacji świadczeń gwarantowanych w ramach Programu profilaktyki raka szyjki macicy

Tabela 27. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunków ich realizacji

Zakres świadczenia gwarantowanego	Program profilaktyki raka szyjki macicy	
	Warunki realizacji świadczeń gwarantowanych	
	Świadczeniobiorcy	Świadczeniodawcy
Etap podstawowy – pobranie materiału z szyjki macicy do przesiewowego badania cytologicznego.	<p>1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się: 1) co 36 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy u kobiet w wieku od 25 do 64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka).</p> <p>2. Wyłączenie z programu: rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny w pracowni stacjonarnej lub mobilnej.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) personel: a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub b) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub lekarz w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii (lekarz, który ukończył co najmniej drugi rok specjalizacji), lub c) położna posiadająca: – dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez centralny ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, wydany po 31 grudnia 2010 r. lub – dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego w latach 2006–2015 przez centralny ośrodek koordynujący lub wojewódzki ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, lub – dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmiot, któremu w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, d) położna podstawowej opieki zdrowotnej posiadająca: dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez centralny ośrodek koordynujący w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu, lub – dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmiot, któremu w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb programu;</p> <p>2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: a) wziernik jednorazowy, b) jednorazowa szczoteczka umożliwiająca pobranie rozmazu jednocześnie z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy, c) fotel ginekologiczny.</p>
Etap diagnostyczny – badanie mikroskopowe materiału z szyjki macicy – wynik badania cytologicznego wymazu z szyjki macicy jest sformułowany według Systemu Bethesda 2001.	<p>1. Kryteria kwalifikacji Badania wykonuje się: 1) co 36 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia); 2) co 12 miesięcy dla kobiet w wieku od 25 do 64 lat (przy określaniu wieku należy wziąć pod uwagę rok urodzenia) obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych HPV – typem wysokiego ryzyka).</p> <p>2. Wyłączenie z programu: 1) rozpoznanie nowotworu złośliwego szyjki macicy; 2) skierowane (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii. Po zakończeniu kontroli onkologicznej (decyzję podejmuje lekarz prowadzący leczenie onkologiczne) kobiety spełniające kryteria kwalifikacji do programu ponownie zostają objęte programem.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) medyczne laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji prowadzonej przez Krajową Radę Diagnostów Laboratoryjnych lub zakład patomorfologii posiadający pracownię cytologiczną; 2) personel: a) lekarz specjalista patomorfologii lub anatomii patologicznej, b) diagnostki laboratoryjni posiadający tytuł specjalisty cytomorfologii medycznej lub posiadający udokumentowane umiejętności i udokumentowane odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu badań cytologicznych; 3) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: mikroskopy wysokiej jakości, umożliwiające uzyskanie powiększenia co najmniej 400 razy</p>
Etap pogłębionej diagnostyki – kolposkopia lub kolposkopia z celowanym pobraniem wycinków i badaniem histopatologicznym.	<p>1. Kryteria kwalifikacji Skierowanie z etapu podstawowego programu.</p> <p>2. Wyłączenie z programu Skierowanie (poza programem) do dalszej diagnostyki lub leczenia, w przypadku rozpoznania nowotworu szyjki macicy lub innego schorzenia wymagającego leczenia specjalistycznego w zakresie onkologii.</p>	<p>1. Tryb realizacji świadczenia – ambulatoryjny.</p> <p>2. Warunki wymagane od świadczeniodawców: 1) personel: a) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii lub b) lekarz specjalista ginekologii onkologicznej, lub c) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii, posiadający udokumentowane umiejętności w wykonywaniu badań kolposkopowych; 2) wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną: a) kolposkop, b) zestaw do pobierania wycinków; 3) inne wymagania: a) zapewnienie dostępu do badań histopatologicznych, b) w przypadku rozpoznania nowotworu wymagane jest zgłaszanie do regionalnego rejestru nowotworów uzyskanych dodatnich wyników badań na kartach zgłoszenia nowotworu złośliwego Mz/N1-a z dopiskiem „S” (skryning).</p>

10.4. Warunki realizacji świadczenia wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Tabela 28. Opis warunków realizacji świadczenia w ramach etapu podstawowego

Etap podstawowy	
Zakres świadczeń	
Rodzaj świadczeń	<p>I. Zakres I. (zakres zbliżony do obecnie funkcjonującego modelu; w tym rozwiązaniu wymagane jest pobranie materiału na fotelu ginekologicznym z użyciem wziernika; procedura droższa; wymagająca spełnienia większej liczby warunków; może nie przynieść pożądanego efektu zwiększenia docelowej populacji objętej programem).</p> <p>Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika pochwowego, szczoteczki cytologicznej i certyfikowanego podłoża płynnego do realizacji badań molekularnych i cytologicznych HPV HR na podłożu płynnym – pobranie do analizy molekularnej HPV HR oraz LBC.</p> <p>II. Zakres II. (zakres docelowy, zwiększający dostępność do programu profilaktyki raka szyjki macicy)</p> <p>Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego) celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR.</p>
Typ realizacji świadczeń	Ambulatoryjny w pracowni stacjonarnej lub mobilnej.
Wymagania dla świadczeniodawców	
Wymagania formalne	<p>Zakres I. Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika pochwowego, szczoteczki cytologicznej i certyfikowanego podłoża płynnego do realizacji badań molekularnych i cytologicznych HPV HR na podłożu płynnym – pobranie do analizy molekularnej HPV HR oraz LBC. Realizacja etapu podstawowego może odbywać się w podmiotach udzielających świadczenia w ramach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) AOS – położnictwo i ginekologia 2) POZ - możliwość realizacji świadczenia pacjentkom, które znajdują się na liście świadczeniobiorców POZ oraz pacjentkom spoza listy zadeklarowanych pacjentów POZ na takich samych zasadach jak w placówkach AOS, 3) Indywidualnych lub grupowych praktykach położnych: <ul style="list-style-type: none"> - indywidualna praktyka położnej, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej, - indywidualna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - grupowa praktyka położnej (w formie spółki cywilnej, spółki jawnej albo spółki partnerskiej), - indywidualna/grupowa specjalistyczna praktyka ginekologiczno-położnicza (bez wymogu realizacji pełnego zakresu AOS – nie jako zakres skojarzony). 4) mobilny gabinet pobrań – cytobus <p>Zakres II. Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego) celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) POZ - możliwość realizacji świadczenia pacjentkom, które znajdują się na liście świadczeniobiorców POZ oraz pacjentkom spoza listy zadeklarowanych pacjentów POZ na takich samych zasadach jak w placówkach AOS, 2) Indywidualnych lub grupowych praktykach położnych: <ul style="list-style-type: none"> - indywidualna praktyka położnej, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej, - indywidualna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - indywidualna specjalistyczna praktyka położnej wyłącznie w przedsiębiorstwie podmiotu leczniczego na podstawie umowy z tym podmiotem, - grupowa praktyka położnej (w formie spółki cywilnej, spółki jawnej albo spółki partnerskiej), <p>W przypadku realizacji zakresu II – konieczność podpisania umowy z najbliższym świadczeniodawcą realizującym zakres I, celem zapewnienia możliwości kontynuacji diagnostyki i pobrania rozmazy w celu wykonania LBC w programie profilaktyki.</p>
Personel	<p>Zakres I. Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika pochwowego, szczoteczki cytologicznej i certyfikowanego podłoża płynnego do realizacji badań molekularnych i cytologicznych HPV HR na podłożu płynnym – pobranie do analizy molekularnej HPV HR oraz LBC</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) lekarz specjalista położnictwa i ginekologii; 2) lekarz ze specjalizacją I stopnia w zakresie położnictwa i ginekologii lub lekarz w trakcie specjalizacji z położnictwa i ginekologii (lekarz, który ukończył co najmniej drugi rok specjalizacji); 3) lekarz POZ posiadający udokumentowane przeszkolenie w zakresie pobierania rozmazów z szyjki macicy: <ul style="list-style-type: none"> - zaświadczenie o zatrudnieniu w placówce realizującej PPRSzM, - pisemna deklaracja o chęci podjęcia pracy w placówce realizującej PPRSzM, - pisemne potwierdzenie odbycia stażu w Poradni Ginekologiczno-Położniczej posiadającej kontrakt z NFZ w zakresie PPRSzM – czas trwania stażu jest ustalany indywidualnie, tak by umożliwić nabycie praktycznych umiejętności w zakresie samodzielnego pobierania rozmazów cytologicznych przez lekarza, - pisemne potwierdzenie samodzielnego pobrania 30 rozmazów cytologicznych pod nadzorem lekarza posiadającego specjalizację w dziedzinie ginekologii i położnictwa lub położnej posiadającej certyfikat COK/Wojewódzki Ośrodek Koordynujący (WOK) w zakresie pobierania rozmazów cytologicznych, - pisemne potwierdzenie odbycia przeszkolenia z obsługi SIMP w zakresie rejestracji, zatwierdzania, wyszukiwania badań i niezbędnej obsługi w zakresie etapu podstawowego PPRSzM, 4) położna posiadająca: <ul style="list-style-type: none"> - dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez COK w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb Programu, wydany po 31 grudnia 2010 r., lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmioty, którym w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Minister Właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb Programu, tj. COK lub WOKi, lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez COK, któremu w ramach NSO minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb PPRSzM, 5) położna podstawowej opieki zdrowotnej posiadająca: <ul style="list-style-type: none"> - dokument potwierdzający pozytywny wynik egzaminu przeprowadzonego przez COK w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb Programu, wydany po 31 grudnia 2010 r., lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez podmioty, którym w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych minister właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb PPRSzM, tj. COK lub WOKi, lub - dokument potwierdzający ukończenie kursu dokształcającego przeprowadzonego przez COK, któremu w ramach NSO Minister Właściwy do spraw zdrowia zlecił prowadzenie szkoleń w zakresie umiejętności pobierania rozmazów cytologicznych dla potrzeb PPRSzM. <p>II. Zakres II Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela ginekologicznego) celem wykonania tylko diagnostyki molekularnej HPV HR</p> <ol style="list-style-type: none"> a) położna, b) lekarz POZ
Wypożyczenie w sprzęt i aparaturę medyczną	<p>Zakres I. Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika pochwowego, szczoteczki cytologicznej i certyfikowanego podłoża płynnego do realizacji badań molekularnych i cytologicznych HPV HR na podłożu płynnym – pobranie do analizy molekularnej HPV HR oraz LBC</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jednorazowy wziernik,

	<p>2) jednorazowa szczoteczka umożliwiająca pobranie rozmazu jednocześnie z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy,</p> <p>3) fotel ginekologiczny,</p> <p>4) leżanka dla kobiet niepełnosprawnych</p> <p>Zakres II Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela</p> <p>1) zestaw składający się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy)</p>
Warunki dot. jakości sprzętu i aparatury	<p>Zakres I. Pobranie materiału z szyjki macicy do badania przy użyciu jednorazowego wziernika pochwowego, szczoteczki cytologicznej i certyfikowanego podłoża płynnego do realizacji badań molekularnych i cytologicznych HPV HR na podłożu płynnym – pobranie do analizy molekularnej HPV HR oraz LBC</p> <p><u>Szczoteczka cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zalecana przez Europejskie rekomendacje, - powszechnie stosowana w badaniach profilaktycznych w kierunku RSM, - spełniająca wymagania określone przez PTG umożliwiająca pobranie materiału, który następnie może zostać wykorzystany do badania HPV HR lub LBC, - spełniająca kryteria jakości odnoszące się do: - jakości włosków – włoski szczoteczki powinny mieć odpowiednią sztywność. Powinny być właściwie wyprofilowane i wykończone, bez nierówności na obrzeżach oraz ostrych wypustek, - kształtu – kształt szczoteczki powinien być odpowiednio zaprojektowany tak, aby włoski objęły całą konieczną do zbadania powierzchnię szyjki macicy. Podstawa główki nie może być zbyt szeroka, powinna swobodnie mieścić się we wzierniku oraz posiadać gładkie obrzeże, - mechanizmu mocującego – „główka” szczoteczki powinna być właściwie osadzona na trzonku, nie powinna obracać się wokół trzonka i jednocześnie umożliwiać oddzielenie główki szczoteczki od trzonka w celu umieszczenia „główki” w pojemniku do pobrań, - główek szczoteczki - odpowiednia wielkość główek zapewni, by zmieściła się do pojemnika z podłożem LBC. <p>Zakres II Pobranie materiału z pochwy przy pomocy certyfikowanego i zwalidowanego zestawu składającego się z suchej wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika (tzw. zestaw do samopobrania materiału z pochwy/pobrania materiału bez użycia wziernika i fotela.</p> <p>Zestaw składający się z wymazówki i zamykanego, jałowego pojemnika posiadający certyfikację i walidację kliniczną popartą danymi publikacyjnymi w zakresie spełniania parametrów klinicznych dla skринingu RSzM w oparciu o materiał biologiczny z samopobrania (tzw. <i>self-sampling</i>).</p>

Tabela 29. Opis realizacji świadczeń w ramach etapu diagnostycznego

Etap diagnostyczny	
Zakres świadczeń	
Rodzaj świadczeń	<ul style="list-style-type: none"> - wykonanie testu HPV HR, - ocena rozmazu cytologicznego na podłożu płynnym (LBC)
Wymagania dla świadczeniodawców	
Podmioty realizujące etap diagnostyczny	<p>Pracownie diagnostyczne, w których strukturę organizacyjną wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pracownia molekularna, - pracownia cytologiczna.
Wymagania formalne	<p><u>Pracownia molekularna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykonywanie nie mniej niż 2000 badań HPV HR rocznie średnio w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - osiągnięcie odpowiednio 30 tys.; 60 tys. i 100 tys. badań HPV HR w PPRSzM odpowiednio po: pierwszym, drugim i trzecim roku realizacji programu - prowadzenie dokumentacji badania, która umożliwia prześledzenie całego procesu diagnostycznego pod względem merytorycznym (programu zastosowanych metod i procedur) i technicznym, - opracowanie, wdrażanie i stosowanie procedur pobierania materiału do badań, - udzielanie świadczeń min. 6h/dobę od poniedziałku do piątku, - wydawanie wyników badania HR HPV max. w ciągu 15 dni roboczych od dnia pobrania rozmazu w przypadku wyniku ujemnego. <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podstawowe: • wykonywanie min. 10000 badań cytologii ginekologicznej/rocznie średnio w ciągu ostatniego roku, • udzielanie świadczeń w sposób nieprzerwany w PPRSzM >5 lat, • zatrudnianie cytodiagnostów tj. diagnostów laboratoryjnych i lekarzy posiadających tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii, którzy zgodnie z rozporządzeniami są uprawnieni do oceny badań cytologicznych, którzy w sposób ciągły nieprzerwanie od 3 lat realizują PPRSzM, i posiadają udokumentowane doświadczenie w wykonywaniu i ocenie rozmazów LBC, • wydawanie wyników badania cytologicznego max. w ciągu 10 dni roboczych od dnia pobrania rozmazu (w przypadku, a w przypadku badań cytologicznych wykonywanych z materiału po dodatnim wyniku testu HR HPV – w ciągu max. 15 dni roboczych, • udzielanie świadczeń min. 6h/dobę od poniedziałku do piątku. - dodatkowe: • możliwość nadawania unikalnego oznaczenia/numeru dla każdego preparatu cytologicznego ocenianego w pracowni, • dostęp do uprzednio zgromadzonych danych klinicznych/wyników/preparatów w przypadku oceny kolejnego rozmazu od danej pacjentki. <p>Pracownie diagnostyczne mają obowiązek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zapewnić dostępność do uprzednio zgromadzonych danych klinicznych/wyników/preparatów w przypadku oceny kolejnego rozmazu od danej pacjentki (możliwość porównania aktualnie ocenianego preparatu z poprzednimi), - przechowywać preparaty cytologiczne przez 10 lat, - przechowywać skierowanie na badania przez minimum 5 lat*, - przechowywać kopie wyników badań przez 20 lat licząc od końca roku kalendarzowego w warunkach umożliwiających ich bezzwłoczne odszukanie i udostępnienie*. <p>* w przypadku wprowadzenia skierowań oraz wyników badań w formie elektronicznej dokumenty powinny być archiwizowane w SIMP.</p> <p><u>Pracownie realizujące etap diagnostyczny mają obowiązek poddawać się kontroli przez jednostkę wskazaną przez Ministra właściwego ds. zdrowia</u></p>
Personel	<p><u>Pracownia molekularna:</u></p> <p>1) diagnosta laboratoryjny,</p> <p>Obowiązki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostarczenie podłoża do pobierania materiału z szyjki macicy do realizatorów etapu podstawowego oraz odbiór pobranego materiału, - wykonanie badań diagnostycznych (test HPV HR, LBC), - przygotowanie, wprowadzenie i zatwierdzenie wyników badań do w SIMP. <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <p>1) lekarze posiadający tytuł specjalisty w dziedzinie patomorfologii/ posiadający specjalizację drugiego stopnia w dziedzinie patomorfologii oraz posiadający udokumentowane, co najmniej trzyletnie, doświadczenie w ocenie preparatów cytologicznych, którzy wykonali w tym okresie co najmniej 500 ocen preparatów cytologii ginekologicznej obejmujących wyniki dodatnie oraz oceniane w ramach kontroli jakości 10% wyników ujemnych</p> <p>Obowiązki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nadzorowanie pracowni cytologicznej, - ocena i autoryzacja wszystkich nieprawidłowych rozmazów cytologicznych, - konsultacje i rozstrzyganie wątpliwości w zakresie oceny rozmazów cytologicznych, - udział w kontrolach jakości, szkoleniach i certyfikacjach prowadzonych przez COK. - przygotowywanie raportów okresowych 1x/rok na temat jakości pobieranych rozmazów według zasad ustalonych przez COK - wewnętrzne szkolenia cytodiagnostów, <p>2) diagnostki laboratoryjne/diagnostki laboratoryjne posiadających specjalizację w dziedzinie cytomorfologii medycznej oraz posiadający udokumentowane, co najmniej trzyletnie, doświadczenie w ocenie preparatów cytologii ginekologicznej, którzy wykonali w tym okresie co najmniej 15 000 ocen badań tych preparatów.</p> <p>Obowiązki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przygotowanie i ocena preparatów LBC - wprowadzenie wyników badań do SIMP.

<p>Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną</p>	<p>- udział w kontrolach jakości, szkoleniach i certyfikacjach prowadzonych przez COK,</p> <p><u>Pracownia molekularna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podłoże do przechowywania i utrwalania materiału cytologicznego dostarczane do jednostek etapu podstawowego, - aparatura i odczynniki do wykonywania oznaczeń - testu HPV HR, - system wentylacji i wyciągów blatów i powierzchni roboczych, - pozostały niezbędny sprzęt laboratoryjny i odczynniki, które powinny być produkowane zgodnie z dyrektywą 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. (art. 1 ust. 26b) i rozporządzeniem UE 2017/745 (art. 2 pkt 2 i 3), i posiadają karty charakterystyki i odpowiednie atesty. <p><u>Pracownia cytologiczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - certyfikowany i zwalidowany klinicznie system badania cytologicznego na podłożu płynnym, - certyfikowane i zwalidowane klinicznie podłoże do przechowywania i utrwalania materiału cytologicznego, - system wentylacji i wyciągów blatów i powierzchni roboczych, - wysokiej jakości mikroskopy (min. 1/diagnostę), - urządzenie do automatycznego barwienia materiału, - wirówka, cytowirówka, - pozostały niezbędny sprzęt laboratoryjny i odczynniki, które powinny być produkowane zgodnie z dyrektywą 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. (art. 1 ust. 26b) i rozporządzeniem UE 2017/745 (art. 2 pkt 2 i 3), i posiadają karty charakterystyki i odpowiednie atesty.
<p>Warunki dot. jakości sprzętu i aparatury</p>	<p><u>Podłoże do przechowywania i utrwalania materiału cytologicznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - posiada certyfikat CE IVD do utrwalania i transportu materiału cytologicznego pobranego z szyjki macicy, - posiada dokumentację w charakterystyce technicznej (insert), - posiada możliwość zastosowania zarówno do wykonania preparatów cytologii cienkoinstrukcyjnej jak i testów HPV HR, - podłoże nie jest modyfikowane przez laboratorium, będzie użyte w formie wyprodukowanej przez producenta, - pojemnik posiada przezroczyste ścianki pojemnika, umożliwiające wzrokową kontrolę obecności materiału cytologicznego i odróżnienie od nieużytych pojemników, - podłoża do wykonywania testu HPV HR i LBC są wpisane do Rejestru Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, - podłoża posiadają certyfikację i walidację kliniczną zarówno do realizacji badań molekularnych HPV HR jaki i LBC <p>Aktualne podłoża posiadające certyfikację to BD Surpath i Hologic Surepath</p> <p><u>Test HPV HR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wykrywa DNA/mRNA HPV HR, - wykonywany na aparaturze stosowanej do diagnostyki medycznej in vitro, spełniającej wymogi Ustawy o wyrobach medycznych z dnia 20 maja 2010 r. (Dz. U. 2020 poz. 186) (9), - spełnia kryteria Meijer'a (10), - posiada certyfikat CE-IVD, - wykrywa genotypy HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 (11) i nie wykrywa innych genotypów, - umożliwia kontrolę obecności materiału biologicznego w próbce, - jest w 100% zgodny z wymogami producenta modyfikowany przez laboratorium. - jest zwalidowany klinicznie i znajduje się na liście zwalidowanych klinicznie testów HPV HR. Lista testów laboratoryjnych HPV HR posiadających aktualnie walidację kliniczną została podana poniżej. <p>System badania cytologicznego na podłożu płynnym</p> <ul style="list-style-type: none"> - posiada walidację kliniczną, - umożliwia redukcję co najmniej 80% elementów utrudniających prawidłową ocenę morfologii komórek nabłonkowych. <p>Aktualne systemy posiadające walidację to systemy Becton Dickinson i Hologic.</p>

Tabela 30. Opis realizacji świadczeń w ramach eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia

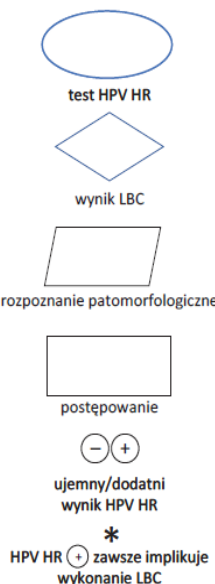
<p>Ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia</p>	
<p>Zakres świadczeń</p>	
<p>Rodzaj świadczeń</p>	<p>Realizacja diagnostyki pogłębionej i leczenia u pacjentek, które uzyskały nieprawidłowy wynik badania przesiewowego.</p>
<p>Tryb realizacji świadczeń</p>	<p>Ambulatoryjny w pracowni stacjonarnej.</p>
<p>Wymagania dla świadczeniobiorców</p>	
<p>Kryteria kwalifikacji</p>	<p>Skierowanie z etapu podstawowego PPRSzM w SIMP lub skierowanie lekarskie z podejrzeniem raka szyjki macicy przy prawidłowych wynikach badań przesiewowych (możliwość diagnozowania pacjentek spoza PPRSzM).</p>
<p>Wymagania dla świadczeniodawców</p>	
<p>Podmioty realizujące ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jednostki posiadające kontrakt na realizację świadczeń w ramach AOS – położnictwo i ginekologia 2. Indywidualna/grupowa specjalistyczna praktyka ginekologiczno-położnicza (bez wymogu realizacji pełnego zakresu AOS – nie jako zakres skojarzony)
<p>Wymagania formalne</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podpisanie umowy z etapem podstawowym znajdującym się w odległości do 80 km (lub większej w przypadku braku dostępności) w celu bezpośredniego przepływu pacjentek i nadzoru nad tym procesem, 2. Zapewnienie przez płatnika ośrodkowi eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia, wglądu w dodatnie wyniki badań pacjentek z placówek etapu podstawowego, z którym posiada podpisaną umowę, 3. Monitorowanie losów pacjentek oraz aktywne zapraszanie pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania etapu podstawowego w celu przeprowadzenia dalszej diagnostyki pogłębionej i leczenia, 4. Zapewnienie możliwości wykonania i oceny badania histopatologicznego 5. W przypadku rozpoznania nowotworu wymagane jest zgłaszanie do regionalnego rejestru nowotworów uzyskanych dodatnich wyników badań na kartach zgłoszenia nowotworu złośliwego Mz/N1-a z dopiskiem „S” (skringing) oraz wystawienie karty diagnostyki pogłębionej i leczenia onkologicznego tzw. DIL0.
<p>Personel</p>	<p>Lekarz specjalista w dziedzinie położnictwa i ginekologii posiadający:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) udokumentowane szkolenie w zakresie badań kolposkopowych oraz procedur resekcyjnych/ablacyjnych szyjki macicy organizowane przez wybrane Towarzystwo Naukowe. b) Udokumentowany udział w bezpłatnej certyfikacji COK przed wejściem do Programu oraz w okresowej recertyfikacji w trakcie pracy w PPRSzM co 2 lata. <p>Obowiązki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykonanie badania kolposkopowego lub badania kolposkopowego z weryfikacją histopatologiczną w przypadku zaistnienia wskazań, - postawienie rozpoznania na podstawie przeprowadzonych badań, - podjęcie decyzji dotyczącej dalszego postępowania diagnostyczno-leczniczego i przeprowadzenie tego leczenia lub skierowanie do szpitala w przypadku wskazań leczenia w ramach hospitalizacji

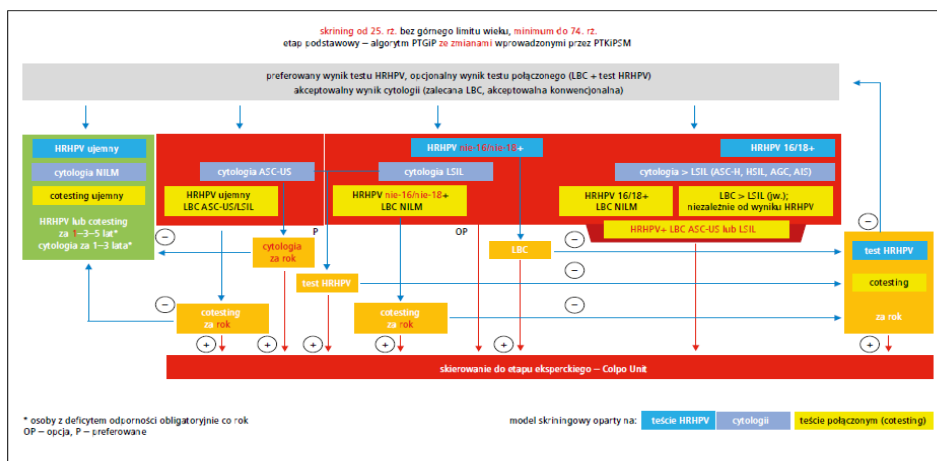
Wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną	<ul style="list-style-type: none">- nadzór nad pacjentkami ze zmianami śródnałonkowymi w przypadku wskazań- fotel ginekologiczny (najlepiej z regulacją elektromechaniczną), źródło światła, kolposkop (system IT, oprogramowanie),- instrumentarium:<ul style="list-style-type: none">• sprzęt umożliwiający odpowiednią wizualizację dolnego odcinka narządu płciowego (wzierniki samozabezpieczające, wzierniki dwułyżkowe, wziernik szyjkowy), rękawiczki jednorazowe, rękawiczki jałowe, gaziki, setony, pęsety, pipety, preparaty dezynfekcyjne, szwy hemostatyczne, preparaty do znieczulenia miejscowego, zestaw przeciwwstrząsowy,• narzędzia: rozszerzadła Hegara, kulociąg, sonda maciczna, peany, imadło, nożyczki,• narzędzia służące pozyskaniu materiału do badania histopatologicznego (kleszczyki biopsyjne, łyżka do biopsji kanału szyjki macicy, szczoteczka umożliwiająca pobranie materiału z kanału szyjki macicy, aspirator ssący do biopsji endometrium).- odczynniki (sól fizjologiczna, 3-5 % roztwór kwasu octowego, 5 % roztwór płynu Lugola, 10 % roztwór formaldehydu, preparaty hemostatyczne np. pasta Monsela, preparat typu Vagothy!),- sprzęt do metod ekscyzyjnych: jednostka elektrochirurgiczna, elektrody pętlowe/kulkowe, ewakuator dymu,- sprzęt do metod ablacyjnych: urządzenie do krioterapii/termablacji/laserowaporyzacji.
--	--

10.5. Rekomendacje i wytyczne praktyki klinicznej

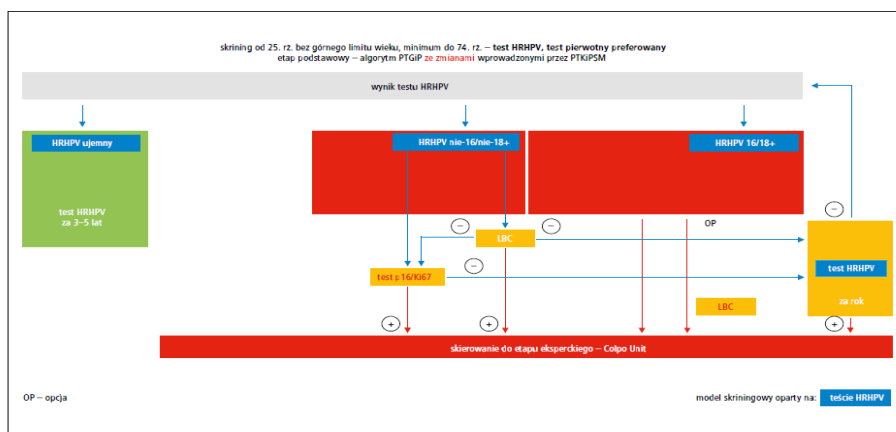
Tabela 31. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zastosowania testów HPV HR w profilaktyce raka szyjki macicy

Organizacja	Treść rekomendacji
<p>PTGIP 2024</p> <p>Algorytmy badań przesiewowych oraz postępowania w przypadku wyników nieprawidłowych w ramach Programu Profilaktyki Raka Szyjki Macicy refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia — edycja po wprowadzeniu diagnostyki wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka. Zalecenia Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników</p>	<p>Przedstawiony algorytm dotyczy ogólnej populacji kobiet będących poza grupami ryzyka i szczególnymi kohortami, takimi jak osoby poddane immunosupresji, z wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami odporności lub wchodzącymi do programu profilaktyki po leczeniu zmian śródnamionkowych.</p> <p>Poniżej przedstawiono opis własny Agencji na podstawie ryciny zamieszczonej w wytycznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skryning oparty jest o testy HPV HR u kobiet w wieku 25-64 lata. • W przypadku ujemnego wyniku testu HPV HR zalecane jest wykonanie testu HPV HR za 5 lat. • Uzyskanie dodatniego wyniku testu HPV HR zawsze implikuje wykonanie LBC. • W przypadku niediagnostycznego wyniku HPV HR/LBC zalecane jest powtórne badanie w ciągu 2-4 miesięcy. • Kobiety z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu HPV HR w zakresie genotypu 16 i/lub 18 i wynikiem badania cytologicznego należy skierować do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia (postępowanie uzależnione od wyniku badania cytologicznego). • Kobiety z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu HPV HR w zakresie innym niż genotyp 16 i 18 oraz z rozpoznaniem cytologicznym \geqASC-US, AGC, AIS należy skierować do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia (postępowanie uzależnione od wyniku badania cytologicznego). • U kobiet z dodatnim wynikiem zwalidowanego testu HPV HR w zakresie innym niż genotyp 16 i 18 oraz z prawidłowym wynikiem badania cytologicznego (NILM) zalecane jest wykonanie testu HPV HR za rok. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HPV HR należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu HPV HR zalecane jest wykonanie testu HPV HR za rok. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HPV HR należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu HPV HR zalecane jest wykonanie testu HPV HR za 3 lata. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu HPV HR należy wykonać LBC i skierować pacjentkę do eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu HPV HR zalecane jest wykonanie testu HPV HR za 5 lat. <p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p> <p>SKRYNING OPARTY O HPV HR U KOBIEC W WIEKU 25-64 LAT (e) (f)</p> <p>Możliwe skierowanie bezpośrednio do etapu pacjentek z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowym wynikiem badania przesiewowego, ale klinicznym podejrzeniem raka szyjki macicy - poza skryningową grupą wiekową, ale klinicznym podejrzeniem raka szyjki macicy - po przebytych leczeniu onkologicznym z powodu raka szyjki macicy i podejrzeniem wznowy w kikutie pochwy lub szyjce macicy

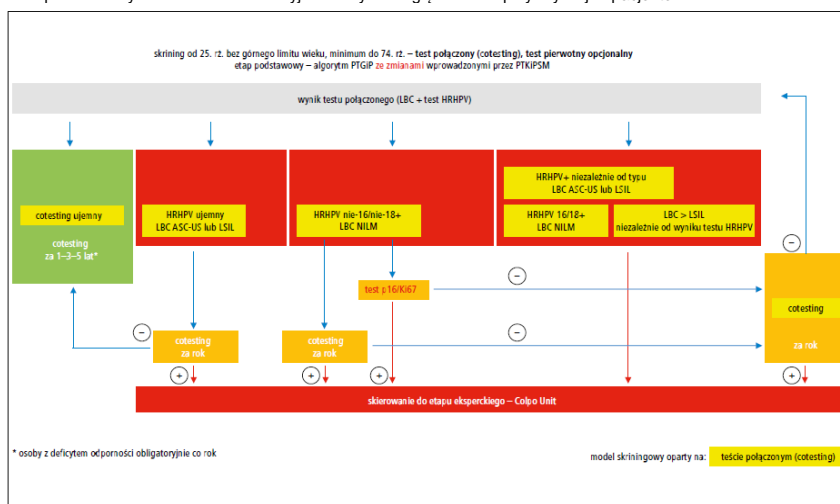
Organizacja	Treść rekomendacji
	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;">  <p>test HPV HR</p> <p>wynik LBC</p> <p>rozpoznanie patomorfologiczne</p> <p>postępowanie</p> <p>ujemny/dodatni wynik HPV HR</p> <p>* HPV HR (+) zawsze implikuje wykonanie LBC</p> <p>W przypadku niediagnostycznego wyniku HPV HR/LBC zalecane jest powtórne badanie w ciągu 2-4 mies.</p> </div> <div style="width: 65%;"> <p>LEGENDA</p> <p>1. etap HPV HR</p> <p>2. etap LBC</p> <p>3. ekspercki etap diagnostyki pogłębionej i leczenia</p> <p>Panel dostępnych procedur dla kolposkopisty, refundowanych przez NFZ</p> <p>a) – kolposkopia – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + LEEP/LLETZ + biopsja kanału szyjki macicy + wyłęczkowanie jamy macicy/ aspiracyjne łżęczkowanie macicy</p> <p>b) – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja kanału szyjki macicy + wyłęczkowanie jamy macicy/aspiracyjne łżęczkowanie macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy – kolposkopia + biopsja tarczy szyjki macicy + biopsja kanału szyjki macicy + wyłęczkowanie jamy macicy/aspiracyjne łżęczkowanie macicy</p> <p>c) – w wybranych sytuacjach klinicznych skierowanie do szpitala; konieczność uzyskania rozpoznania patomorfologicznego i wpisanie go do SIMP</p> <p>d) – biopsja endometrium u kobiet ≥ 35 r.ż. lub < 35 r.ż. z grupy ryzyka raka endometrium (nieprawidłowe krwawienia z macicy, otyłość, przewlekła anowulacja); AGC endometrialne → konieczność biopsji kanału szyjki macicy i jamy macicy</p> <p>e) – HPV HR po trzech latach od prawidłowego (NILM) badania cytologicznego w programie</p> <p>f) – w przypadku rozpoczęcia etapu 3 lub nadzoru, diagnostyka jest kontynuowana zgodnie z ustalonym interwałem, pomimo przekroczenia wieku 64 lat przez pacjentkę</p> <p>HPV HR N16/18+ — oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie innym niż genotypy 16 i 18</p> <p>HPV HR 16/18+ — oznacza uzyskanie dodatniego wyniku zwalidowanego testu HPV HR w zakresie genotypu 16 i/lub 18</p> </div> </div>
<p>PTKiPSM 2022</p> <p>Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy (PTKiPSM) dotyczące „Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku”</p>	<p>Celem przedmiotowego stanowiska Polskiego Towarzystwa Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy jest m.in. zwiększenie precyzyjności znaczeniowej i jednoznaczności zaleceń jako warunku bezpiecznego wdrożenia „Schematu postępowania w skriningu podstawowym raka szyjki macicy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) – czerwiec 2022 roku” (zwanego dalej „Schematem”) do polskich realiów badań przesiewowych.</p> <p>Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy <u>rekomenduje stosowanie „Schematu” ze wskazanymi zmianami i rozszerzeniami</u> (wszystkie zmiany/rozszerzenia oznaczone są na poniższych rysunkach kolorem czerwonym).</p> <p>W celu ułatwienia interpretacji oraz praktycznego zastosowania algorytmów przez uczestników etapu podstawowego, z jednoczesnym wskazaniem możliwości rozszerzenia o postępowanie opcjonalne wydzielono ze „Schematu” poniższe algorytmy postępowania dla wskazanych w nim modeli skringingowych, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnego testu HPV HR – test skriningowy zalecany jako preferowany (algorytm 2), • pierwotnego testu połączonego (co-testing) – test skriningowy zalecany jako opcjonalny wobec preferowanego (algorytm 3), • pierwotnej cytologii w obu preparatykach – test akceptowalny, gdy nie ma warunków do wykonania testu HPV HR (algorytm 4). <p>W celu ułatwienia korzystania z algorytmów każdemu z 3 zaprezentowanych modeli skringingowych przyporządkowano inny kolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny test HPV HR – niebieski, • pierwotna cytologia – szaroniebieski, • pierwotny test połączonego (co-testing) – żółty. <p>We wszystkich algorytmach strzałki w kolorze czerwonym wskazują na konieczność skierowania pacjentki do etapu eksperckiego (Colpo Unit). Strzałki niebieskie rekomendują postępowanie zachowawcze (monitorowanie) we wskazanym interwale czasowym lub konieczność wykonania dodatkowego testu selekcji ryzyka HSIL.</p> <p>Zalecane algorytmy nie zmieniają postępowania w skriningu w kierunku raka szyjki macicy finansowanym ze środków publicznych, stanowiąc propozycję do analizy wyboru optymalnego algorytmu postępowania w krajowych warunkach skriningu publicznego, szczególnie w kontekście potwierdzonych wstępnie ograniczeń polskiej cytopatologii ginekologicznej w zakresie zdolności wykrywania HSIL (CIN2+).</p> <p>W przypadku braku możliwości wykonania testu HPV HR lub testu połączonego jako testów pierwotnych zaleca się wykonanie badania cytologicznego LBC (preparatyka zalecana) jako test samodzielny lub z następowym testem HPV HR dla wskazanych rozpoznanych cytologicznych (ASC-US/LSIL, >LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS), kobiety w wieku od 25 roku życia bez górnego limitu wieku, minimum do 74 roku życia) lub badania cytologicznego konwencjonalnego (preparatyka akceptowalna, gdy niedostępna jest preparatyka na podłożu płynnym), jako test samodzielny lub z następowym testem HPV HR dla wskazanych rozpoznanych cytologicznych (ASC-US/LSIL, >LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS), kobiety w wieku od 25 roku życia bez górnego limitu wieku, minimum do 74 roku życia).</p> <p>Algorytm 1 uwzględnia wszystkie 3 modele skringingowe ze zmianami (oznaczonymi kolorem czerwonym) wprowadzonymi przez PTKiPSM. Wykaz wprowadzonych zmian obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25. rok życia jako wiek rozpoczęcia i 74. rok życia jako minimalny wiek zakończenia skriningu, • wprowadzenie dodatkowego interwału między testami skriningowymi (1 rok) dla powtórnego wyniku HPV HR-ujemny LBC ASC-US lub HPV HR-ujemny LBC LSIL (dotyczy także algorytmu 3), • rezygnację z 6-miesięcznego interwału między testami skriningowymi, • dodatkową możliwość monitorowania przez 12 miesięcy z cytologią jako testem kontrolnym dla cytologicznego rozpoznania ASC-US, • zmianę zapisu z N16/N18 na nie-16/nie-18 jako formę bardziej jednoznaczną, • wyodrębnienie w modelu opartym na pierwotnym teście połączonego (co-testing) rozpoznania HPV HR-dodatni LBC ASC-US lub LSIL (HPV HR-dodatni LBC ASC-US lub LSIL) w celu eliminacji potencjalnych nieścisłości interpretacyjnych.



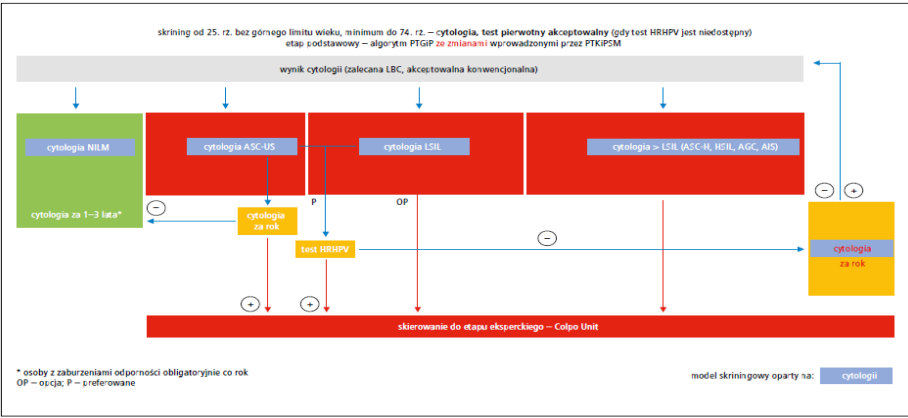
Algorytm 2 przedstawia model oparty na pierwotnym teście HPV HR, który jest zalecany przez PTKiPSM jako preferowany (mający przewagę nad pozostałymi) model skryningu w kierunku raka szyjki macicy.



Algorytm 3 przedstawia model oparty na pierwotnym teście połączonym, który jest zalecany przez PTKiPSM jako model skryningu w kierunku raka szyjki macicy w Polsce opcjonalny (równie skuteczny klinicznie) wobec preferowanego algorytmu 2. Algorytm 3 przeznaczony jest szczególnie dla modelu oportunistycznego finansowanego ze środków prywatnych uwzględniając wartość diagnostyczną cytologii w teście połączonym oraz polską tradycję badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy z uwzględnieniem przyzwyczajęń pacjentek.



Algorytm 4 przedstawia model oparty na pierwotnej cytologii, który jest zalecany przez PTKiPSM jako akceptowalny (o niższej skuteczności klinicznej, ale dopuszczony) wobec pierwotnego testu HPV HR (algorytm 2) oraz testu połączonego (algorytm 3) model skryningu w kierunku raka szyjki macicy. Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy podtrzymało dopuszczenie cytologicznej preparatyki konwencjonalnej jako akceptowalnej z zaleceniem stosowania preparatyki na podłożu płynnym. Algorytm 4 jest zalecany w razie braku możliwości wykonania testu HPV HR.

Organizacja	Treść rekomendacji
	 <p>skrining od 25. rz. bez górnego limitu wieku, minimum do 74. rz. – cytologia, test pierwotny akceptowalny (gdy test HRHPV jest niedostępny) etap podstawowy – algorytm FTGIP ze zmianami wprowadzonymi przez PTKIPSM</p> <p>wynik cytologii (zalecana LBC, akceptowalna konwencjonalna)</p> <p>cytologia NILM cytologia ASC-US cytologia LSIL cytologia > LSIL (ASC-H, HSIL, AGC, AIS)</p> <p>cytologia co rok Test HRHPV</p> <p>skierowanie do etapu eksperskiego – Colpo Unit</p> <p>* osoby z zaburzeniami odporności obowiązkowo co rok OP – ocjja, P – referowane model skriningowy oparty na: cytologia</p>
<p>GGPO 2022</p> <p>Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Ginekologii i Położnictwa (DGGG) i Grupy Roboczej Ginekologii Onkologicznej DGGG i DKG (AGO) oparte o dowody w zakresie diagnostyki, leczenia i monitorowania pacjentów z rakiem szyjki macicy</p> <p>Zalecenia opracowane na podstawie systematycznego przeglądu baz danych (Medline/PubMed, Cochrane), baz wytycznych (AWMF, GIN, leitlinien.de, NGC, NCCN, SIGN) przeprowadzonego za okres 1 marca 2013 r. do 31 grudnia 2018 oraz konsensusu ekspertów</p>	<p>W publikacji wytycznych nie odnaleziono informacji na temat kategoryzacji poziomu dowodów oraz siły rekomendacji.</p> <p>Zorganizowany program badań przesiewowych rozpoczął się 1 stycznia 2020 r.:</p> <p>Kobiety są uprawnione do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy od 20. roku życia. Uprawnione kobiety kwalifikują się do otrzymania zaproszenia, informacji i wyjaśnień, badań przesiewowych opartych na cytologii lub połączonych podstawowych badań przesiewowych z badaniem klinicznym, zgłaszania wyników i poradnictwa oraz dalszej diagnostyki.</p> <p>Kobiety w wieku 20-34 lat kwalifikują się do corocznych cytologicznych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki. W przypadku uzyskania ujemnego wyniku testu na obecność wirusa HPV, kobiety w wieku 30-34 lat z wynikami cytologii Pap grupy II-p lub II-g kwalifikują się do ponownego udziału w pierwotnych badaniach przesiewowych.</p> <p>Kobietom w wieku 35 lat i starszym, zamiast corocznego badania cytologicznego, co 3 lata ma być oferowane badanie skojarzone składające się z testu HPV i badania cytologicznego.</p> <p>Nie ustalono górnej granicy wieku. Kobiety powinny jednak zostać poinformowane o warunkach, w których zaprzestanie badań przesiewowych będzie wiązało się jedynie z niskim ryzykiem raka szyjki macicy</p> <p>W fazie przejściowej, trwającej co najmniej 6 lat, dane będą gromadzone w ramach procesu monitorowania w celu ustalenia, czy konieczne są dalsze zmiany w strategii badań przesiewowych</p> <p>W ramach profilaktyki wtórnej raka szyjki macicy (tj. prowadzonych badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy) wytyczne zalecają wykonywanie cytologii (klasycznej lub cienkowarstwowej) oraz testów HPV.</p> <p>W kontekście wykrywania HPV wytyczne zalecają stosowanie wyłącznie testów HPV, które spełniają wszystkie poniższe kryteria (wg. Meijera i wsp. oraz Stolera i wsp) (Meijer 2009), (Stoler 2007):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie typów HPV wysokiego ryzyka 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59 i 68 • co najmniej 90% czułości ustalonego i zwalidowanego testu na HPV • co najmniej 98% swoistości ustalonego i zwalidowanego testu HPV na CIN2+. <p>Odsetek pozytywnych wyników testów u kobiet z ujemnym wynikiem cytologicznym w populacji objętej badaniami przesiewowymi nie powinien być większy niż odsetek zwalidowanych i ustalonych testów na HPV</p> <ul style="list-style-type: none"> • odtwarzalność międzylaboratoryjna i wewnątrzlaboratoryjna (wykonywana przez różne osoby i na różnych urządzeniach) powinna wynosić co najmniej 90% <p>- zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 87,5%</p> <p>Badania przesiewowe w kierunku HPV lub badania przesiewowe w oparciu o test HPV + cytologia (co-testing) w odstępach 3 lub 5 lat prowadzą do wykrycia większej liczby CIN2+ w porównaniu do badań cytologicznych wykonywanych w odstępach 3 lub 5 lat. Taka sytuacja prowadzi do nadrozpoznowalności i nadmiarowego leczenia szczególnie w grupie kobiet poniżej 30. roku życia. Krótsze odstępy między badaniami przesiewowymi zwiększają ryzyko nadrozpoznowalności i nadmiarowego leczenia, które można ograniczyć za pomocą testów selekcyjnych (triage)</p> <p>- zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 100%</p> <p>U kobiet w wieku <30 r.ż. nie należy przeprowadzać badań przesiewowych w kierunku HPV z wykorzystaniem testu HPV lub testu HPV + cytologii</p> <p>– poziom rekomendacji: B, kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</p> <p>Badania przesiewowe w kierunku HPV u kobiet w wieku 30 lat i starszych co 3-5 lat prowadzą do niższego odsetka nowych przypadków raka szyjki macicy w porównaniu z badaniami przesiewowymi opartymi wyłącznie na cytologii w odstępach 3-letnich</p> <p>- kategoria jakości dowodów GRADE: bardzo niska, siła konsensusu: 100%</p> <p>W przypadku kobiet w wieku powyżej 65 lat z kilkoma negatywnymi wynikami testów połączonych (co-testingu) można zakończyć badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy – zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 85,7%</p> <p>Jeśli u kobiet w wieku powyżej 30 roku życia przeprowadzane jest badanie dodatkowe w formie testu HPV i badania cytologicznego (co-testing) lub samego testu HPV, powinno być on wykonywane w ramach badań przesiewowych w odstępie czasowym co najmniej 3 lat</p> <p>– zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 100%</p> <p>Kobiety powyżej 65 roku życia należy motywować do dalszego udziału w badaniach przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania nowotworów. U kobiet powyżej 65 roku życia, które posiadają wiele ujemnych wyników testów połączonych (test HPV + badanie cytologiczne), można zaprzestać badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p>– zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 85,7%</p> <p>Kobiety zakażone wirusem HPV po zabiegu całkowitej histerektomii powinny w dalszym ciągu uczestniczyć w badaniach przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy</p> <p>– zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 94%</p> <p>Kobiety z obniżoną odpornością są obciążone większym ryzykiem rozwoju zmian przednowotworowych szyjki macicy i inwazyjnego raka szyjki macicy. W przypadku uzyskania nieprawidłowych wyników badań przesiewowych kobiety z tej grupy należy skierować do certyfikowanej poradni/oddziału ds. dysplazji – zalecenie oparte o konsensus ekspertów, siła konsensusu: 100%</p> <p>Metody zwiększające uczestnictwo kobiet w badaniach przesiewowych obejmują: wielokrotne wysyłanie zaproszeń do udziału w badaniach oraz samodzielne pobranie próbki do badania przez pacjentkę. Wytyczne wskazują że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźniki uczestnictwa kobiet, które nie wzięły udziału w badaniach przesiewowych w kierunku raka pomimo otrzymania listu z zaproszeniem, mogą zostać podwyższone dzięki samodzielnemu pobraniu próbki do testu HPV. Poziom rekomendacji: B; kategoria jakości dowodów GRADE :umiarkowana. • Kobietom (które nie odpowiedziały na zaproszenie) powinno się zaproponować samodzielne pobieranie próbek. Poziom rekomendacji: B; kategoria jakości dowodów GRADE :umiarkowana

Organizacja	Treść rekomendacji																																		
	<ul style="list-style-type: none"> Samodzielna zbiórka próbek do testu HPV wykonywanego w ramach badań przesiewowych musi być zarezerwowana dla tych kobiet, które w inny sposób nie uczestniczą w badaniach przesiewowych w kierunku raka. <u>Poziom rekomendacji: A; kategoria jakości dowodów GRADE: umiarkowana</u> <p>W zakresie profilaktyki wtórnej HPV przedmiotowe wytyczne odsyłają do dokumentu uzupełniającego (REGISTER.AWMF.ORG), w którym zastosowano system klasyfikacji zaleceń GRADE wg. następujących kategorii jakości dowodów naukowych:</p> <table border="1" data-bbox="376 331 1449 506"> <thead> <tr> <th>Kategoria jakości</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td>Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska</td> <td>Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</td> </tr> </tbody> </table> <p>W dokumencie uzupełniającym zastosowano następującą gradację siły konsensusu ekspertów:</p> <table border="1" data-bbox="376 544 1449 741"> <tbody> <tr> <td>Mocny konsensus</td> <td>zgoda > 95% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Konsensus</td> <td>zgoda > 75 – 95% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Akceptacja większości</td> <td>zgoda od > 50 - 75% uczestników</td> </tr> <tr> <td>Brak konsensusu</td> <td>zgoda od <50% uczestników</td> </tr> </tbody> </table> <p>Przyjętą w dokumencie głównym kategoryzację poziomu dowodów oraz siły rekomendacji przedstawiono poniżej:</p> <table border="1" data-bbox="376 779 1449 1099"> <thead> <tr> <th colspan="2">Poziom dowodów:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i>, błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>opinia eksperta</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A silne zalecenie („<i>należy</i>”) B zalecenie („<i>powinno się</i>”) C otwarte zalecenie („<i>można</i>”)</p>	Kategoria jakości	Znaczenie	Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań	Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić	Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego	Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego	Mocny konsensus	zgoda > 95% uczestników	Konsensus	zgoda > 75 – 95% uczestników	Akceptacja większości	zgoda od > 50 - 75% uczestników	Brak konsensusu	zgoda od <50% uczestników	Poziom dowodów:		1++	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego	1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego	1-	metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego	2++	wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku	2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku	3	badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków	4	opinia eksperta
Kategoria jakości	Znaczenie																																		
Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań																																		
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić																																		
Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego																																		
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego																																		
Mocny konsensus	zgoda > 95% uczestników																																		
Konsensus	zgoda > 75 – 95% uczestników																																		
Akceptacja większości	zgoda od > 50 - 75% uczestników																																		
Brak konsensusu	zgoda od <50% uczestników																																		
Poziom dowodów:																																			
1++	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego																																		
1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego																																		
1-	metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego																																		
2++	wysokiej jakości systematyczne przeglądy przypadków lub badań kohortowych bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowości związku																																		
2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowości związku badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem systematycznych zniekształceń (<i>confounding</i> , błąd, przypadek) i znacznym ryzykiem braku przyczynowości związku																																		
3	badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków																																		
4	opinia eksperta																																		
<p>WHO 2021</p> <p>Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>, WHO) dotyczące badań przesiewowych i leczenia zmian przednowotworowych szyjki macicy w profilaktyce raka szyjki macicy</p> <p>Wytyczne postępowania klinicznego opracowane z wykorzystaniem wyników przeszukania baz danych (m.in. Medline, Embase, Cochrane Library) oraz przeprowadzonych przeglądów systematycznych w zakresie aktualnych dowodów naukowych; zastosowano również metody syntezy dowodów oraz modelowania matematycznego</p>	<p>Zaleca się stosowanie testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego zamiast oceny wzrokowej za pomocą kwasu octowego (VIA) lub cytologii w badaniach przesiewowych w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych HIV - dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie silne</p> <p><u>Uwaga:</u> Dotychczasowe programy profilaktyczne, w których podstawowym badaniem przesiewowym jest cytologia, powinny być kontynuowane do czasu wdrożenia badań przesiewowych opartych na testach HPV DNA. Natomiast w przypadku funkcjonujących programów profilaktycznych wykorzystujących VIA jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy powinno się dążyć do szybkiego zastąpienia tej metody testem HPV DNA.</p> <p>Sugeruje się stosowanie pierwotnego testu przesiewowego HPV DNA z uwzględnieniem selekcji (<i>triage</i>) lub bez nich w celu zapobiegania rakowi szyjki macicy w populacji ogólnej kobiet - dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie warunkowe</p> <p>Wytyczne przewidują dwa możliwe podejścia dotyczące ustalania strategii terapeutycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> zgodnie z pierwszym z nich (ang. „<i>screen-and-treat approach</i>”, „leczenie inicjowane wynikiem badania przesiewowego wykorzystującego test HPV DNA”) sugeruje się podjęcie leczenia kobiet w populacji ogólnej, u których wynik testu HPV DNA na obecność wirusa HPV jest dodatni. drugie podejście opierające się na modelu (ang. „<i>screen, triage and treat approach</i>”, „leczenie inicjowane wynikami badania przesiewowego wykorzystującego test HPV DNA oraz badań wykonywanych w ramach <i>triage</i>”) sugeruje się wdrożenie leczenia na podstawie wyników testów selekcyjnych (<i>triage</i>), m.in. genotypowania hrHPV, VIA lub cytologii – przeprowadzanych w grupie kobiet populacji ogólnej ze stwierdzonym dodatnim wynikiem testu HPV DNA. W celu przeprowadzenia testowania HPV DNA sugeruje się wykorzystanie próbek pobranych przez pracownika opieki zdrowotnej lub próbek pobranych samodzielnie zarówno w populacji ogólnej kobiet, jak również w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV - dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe <p>Zaleca się rozpoczęcie regularnych badań przesiewowych w kierunku RSzM w populacji ogólnej kobiet w wieku 30 lat - <u>dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie silne</u></p> <p>Sugeruje się przerwanie badań przesiewowych po ukończeniu 50 roku życia po dwóch kolejnych, negatywnych wynikach badań przesiewowych przeprowadzonych zgodnie z zalecanymi interwałami czasu w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV - <u>dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się regularne przeprowadzanie badań przesiewowych co 5 do 10 lat w przypadku stosowania testu HPV DNA jako podstawowego badania przesiewowego w populacji ogólnej kobiet - dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</p> <p>W sytuacji braku powszechnego wdrożenia testów HPV DNA sugeruje się prowadzenie regularnych badań przesiewowych co 3 lata w przypadku stosowania VIA lub cytologii jako podstawowego badania przesiewowego w populacji ogólnej kobiet oraz w populacji kobiet zakażonych wirusem HIV - <u>dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>W podejściu opartym o test HPV DNA jako podstawowe badanie przesiewowe w populacji ogólnej kobiet, w <i>triage</i> po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV DNA sugeruje się wykonanie częściowego genotypowania, kolposkopii, VIA lub cytologii – <u>dowody o umiarkowanej pewności, zalecenie warunkowe</u>.</p> <p>Korzyści, szkody i koszty programowe opcji <i>triage</i> są podobne; dlatego wybór metody <i>triage</i> będzie zależał od wykonalności, szkolenia, zapewnienia jakości programu i zasobów w poszczególnych krajach. Genotypowanie HPV16/18 może być zintegrowane z testem DNA HPV.</p>																																		

Organizacja	Treść rekomendacji																						
	<p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej, które uzyskały wynik pozytywny w podstawowym teście przesiewowym HPV DNA, a następnie wynik negatywny w <i>triage</i>, zostały ponownie przebadane za pomocą testu HPV DNA po 24 miesiącach. Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi - <u>dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej oraz kobiety zakażone wirusem HIV, które w podstawowym, cytologicznym badaniu przesiewowym uzyskały wynik dodatni, a następnie uzyskały prawidłowy wynik kolposkopii, zostały ponownie przebadane za pomocą testu HPV DNA po 12 miesiącach. Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi - <u>dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>Sugeruje się, aby kobiety z populacji ogólnej, które były leczone z powodu histologicznie potwierdzonego CIN2, CIN3+ lub gruczolakoraka <i>in situ</i> (AIS) lub były leczone po uzyskaniu dodatniego wyniku testu HPV DNA, zostały ponownie przebadane po 12 miesiącach za pomocą testu HPV DNA (jeśli jest dostępny). W takim przypadku test HPV DNA jest preferowany względem cytologii, VIA lub testu połączonego HPV z badaniem cytologicznym (<i>co-testing</i>). Jeśli wynik testu HPV DNA jest negatywny sugeruje się powrót do zalecanych, regularnych interwałów czasowych między badaniami przesiewowymi - <u>dowody o niskiej pewności, zalecenie warunkowe</u></p> <p>W wytycznych zastosowano kategoryzację jakości dowodów naukowych oraz siły zaleceń wg. GRADE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria jakości</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wysoka</td> <td>Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań</td> </tr> <tr> <td>Umiarkowana</td> <td>Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</td> </tr> <tr> <td>Niska</td> <td>Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego</td> </tr> <tr> <td>Bardzo niska</td> <td>Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Implikacje</th> <th>Silne zalecenie (WHO zaleca...)</th> <th>Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dla osób indywidualnych</td> <td>Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie</td> <td>Większość osób w tej sytuacji będzie chciała</td> </tr> <tr> <td>Dla świadczeniodawców</td> <td>Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania</td> <td>Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konsekwencji postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami</td> </tr> <tr> <td>Dla decydentów</td> <td>W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania</td> <td>Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria jakości	Znaczenie	Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań	Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić	Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego	Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego	Implikacje	Silne zalecenie (WHO zaleca...)	Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)	Dla osób indywidualnych	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie	Większość osób w tej sytuacji będzie chciała	Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konsekwencji postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami	Dla decydentów	W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania	Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji
Kategoria jakości	Znaczenie																						
Wysoka	Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań																						
Umiarkowana	Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić																						
Niska	Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić od efektu oszacowanego																						
Bardzo niska	Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego																						
Implikacje	Silne zalecenie (WHO zaleca...)	Warunkowe zalecenie (WHO sugeruje...)																					
Dla osób indywidualnych	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu działania, a tylko niewielka część nie	Większość osób w tej sytuacji będzie chciała																					
Dla świadczeniodawców	Większość osób powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z konsekwencji postępowania zgodnego z indywidualnymi wartościami i preferencjami																					
Dla decydentów	W większości sytuacji zalecenia można uznać za zalecaną politykę prowadzenia postępowania	Kształtowanie polityki będzie wymagało dyskusji																					

Skróty: AGC, atypowe komórki nabłonka gruczolowego szyjki (ang. atypical glandular cells); AIS, gruczolakorak *in situ* (ang. adenocarcinoma *in situ*); ASC-H, nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których przypadku nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (ang. atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions); ASC-US, atypowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ang. atypical squamous cells of undetermined significance); AuCIN, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy (ang. cervical intraepithelial neoplasia); CIN I, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy niskiego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade I); CIN II, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy średniego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade II); CIN III, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia (ang. cervical intraepithelial neoplasia grade III); DES, dietylostilbestrol DNA, kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid), GGPO, German Guideline Program in Oncology, HPV, wirus brodawczaka ludzkiego (ang. human papillomavirus), HPV DNA, test umożliwiający wykrycie DNA wirusa HPV, HPV HR – wysoko onkogeny wirus brodawczaka ludzkiego (ang. high-risk human papillomavirus), HSIL, zmiana wewnątrz nabłonkowa dużego stopnia (ang. high-grade squamous intraepithelial lesion), LBC – cytologia na podłożu płynnym (ang. Liquid-Based Cytology), LSIL, zmiana śród nabłonkowa małego stopnia (ang. low-grade squamous intraepithelial lesion), NILM, prawidłowe komórki nabłonka płaskiego i gruczolowego, brak zmian śród nabłonkowych lub nowotworów złośliwych, (ang. no intraepithelial lesion or malignancy), PTGiP, Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, PTKiPSM, Polskie Towarzystwo Kolposkopii i Patofizjologii Szyjki Macicy, RSZM, rak szyjki macicy, SCC – rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma), VIA, ocena wzrokowa szyjki macicy przy użyciu kwasu octowego (ang. Visual Inspection with Acetic Acid), WHO, Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

10.6. Opinia eksperta klinicznego

Tabela 32. Pełna treść opinii eksperta klinicznego

prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński – Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej	
<p>Pytanie 1 Czy wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczenie gwarantowane? Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania</p>	Tak powinna być świadczeniem gwarantowanym w ramach koszyka świadczeń
<p>Pytanie 2 Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku z wykonywaniem: • testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 • „Self-samplingu” w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy jako świadczenia gwarantowanego</p>	Test jest prosty do przeprowadzenia i tu nie powinno być problemów ani błędów przedlaboratoryjnych. Laboratoria molekularne wytypowane a których jest liczna grupa po epidemii Covid także nie powinny stanowić problemu co do jakości wyników
<p>Pytanie 3 Proszę wskazać wady i zalety diagnostyki wirusologicznej: • Testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18 • „Self-samplingu”</p>	<p>Testu HPV HR z genotypowaniem hrHPV obejmującym co najmniej typy 16 i 18</p> <ul style="list-style-type: none"> • wady - Nadczułość w grupie kobiet do 30 rż. Szereg kobiet z infekcją HPV w tej grupie nie będzie miała zmian śród nabłonkowych • zalety - Prostota i wiarygodność <p>Self-samplingu”</p> <ul style="list-style-type: none"> • wady – Brak • zalety - Prostota i szerokie rozpowszechnienie do udziału w programie
<p>Pytanie 4 Proszę określić jakie warunki organizacyjne oraz wymagania powinni spełnić świadczeniodawcy, aby zagwarantować prawidłowe pobranie wymazu. Proszę ustosunkować się do zaproponowanych warunków realizacji świadczenia zawartych w KŚOZ.</p>	Wszystkie informacje podane w KŚOZ zostały precyzyjnie opisane i nie mam uwag
<p>Pytanie 5 Czy w Państwa opinii, badanie hrHPV na materiale pobranym samodzielnie przez pacjentkę będzie miało takie same parametry diagnostyczne jak testy wykonane na</p>	Tak

<i>materiale pobranym z szyjki macicy na fotelu ginekologicznym przez lekarza lub położną?</i>	
Pytanie 6 <i>Czy w Państwa opinii, ścieżka diagnostyczna jest taka sama w przypadku obu zakresów zawartych w KŚOZ (testy wykonane na materiale pobranym z szyjki macicy na fotelu ginekologicznym przez lekarza lub położną vs „self-sampling”)?</i>	Tak
Pytanie 7 <i>Czy w Państwa opinii wnioskowane świadczenie w ramach programu profilaktyki raka szyjki macicy wpłynie na poprawę zdrowia kobiet w Polsce?</i>	Zdecydowanie poprawi uczestnictwo w programie profilaktyki raka szyjki macicy
Pytanie 8 <i>Inne uwagi</i>	Brak

10.7. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

Tabela 33. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test HPV w wybranych krajach europejskich oraz główne cechy programów badań przesiewowych (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.)

Kraj	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „triage” stosowany w programie badań przesiewowych w przypadku dodatniego wyniku testu podstawowego	Uwagi
Holandia	30 - 60 (65, jeśli HPV-dodatni podczas ostatniego badania przesiewowego)	30, 35, 40, 50, 60 lat 45, 55 lat - jeżeli nie uczestniczyły w badaniu 5 lat wcześniej, lub jeżeli uzyskały dodatni wynik testu HPV podczas poprzedniego badania 65 lat – jeżeli 5 lat wcześniej otrzymały dodatni wynik testu HPV i nie otrzymały wówczas skierowania do dalszej diagnostyki.	Test HPV/ HPV HR (z genotypowaniem 16/18 w przypadku pobrania próbki w przychodni; bez genotypowania 16/18 przy samodzielnym pobraniu próbki)	<ul style="list-style-type: none"> Cytologia LBC +Test HPV HR z genotypowaniem 16/18 w przypadku, gdy pacjentka pobrała pierwszą próbkę samodzielnie	W badaniu można wziąć udział na dwa sposoby: w domu, korzystając z zestawu do samodzielnego pobierania próbek lub w przychodni lekarza rodzinnego. W przypadku samodzielnego pobrania próbki i dodatniego wyniku podstawowego testu HPV, wymagane jest pobranie wymazu przez personel medyczny w przychodni lekarza rodzinnego do dalszej oceny cytologicznej. Genotypowanie podstawowe.
Turcja	30-65	5 lat	Test HPV DNA	<ul style="list-style-type: none"> Genotypowanie HPV 16/18 Cytologia klasyczna 	W przypadku dodatniego wyniku testu HPV DNA genotypowanie HPV (16/18) wykonuje się z tej samej próbki. Kobieta zapraszana jest do placówek podstawowej opieki zdrowotnej, gdzie pobierana jest próbka Genotypowanie podstawowe.
Włochy	25-29/34 (w zależności od regionu)	3 lat	Cytologia	Test HPV - w przypadku cytologii z wynikiem ASC-US/LSIL (z tej samej próbki)	Wszystkie regiony dążą do przyjęcia modelu opartego na teście HPV u kobiet w wieku 30-64 lat. Wymaz pobierany jest przez położną lub lekarza. Brak informacji o genotypowaniu na jakimkolwiek etapie.
	30/35 – 64 (w zależności od regionu)	5 lat	Test HPV DNA	Cytologia LBC (z tej samej próbki)	
Szwecja	23-49	5 lat	Test HPV (DNA lub RNA) z rozszerzonym genotypowaniem	Cytologia LBC (z tej samej próbki) <i>Dot. wyniku HPV+ z typem wirusa:</i> - niskoonkogennym (35/39/51/59/66/68) i wiekiem 33-70 lat - średnioonkogennym (31/32/52/58) w każdym wieku - wysokoonkogennym (16/18/48) w każdym wieku	W badaniu można wziąć udział na dwa sposoby: w domu, korzystając z zestawu do samodzielnego pobierania próbek lub placówce opieki zdrowotnej. U kobiet od 33 r.ż. w przypadku dodatniego wyniku podstawowego testu HPV z wykryciem genotypu wysoceonkogennego i średnioonkogennego lub niskoonkogennego typu HPV wymagane jest ponowne pobranie wymazu przez personel medyczny i ponowne test HPV po 4 tygodniach.
	50-70	7 lat			
Finlandia	30-65	5 lat	Cytologia lub test HPV HR (16/18)	Cytologia LBC (z tej samej próbki)	Próbki do badań pobierane są w wyznaczonych punktach przez uprawniony personel.

Kraj	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „triage” stosowany w programie badań przesiewowych w przypadku dodatniego wyniku testu podstawowego	Uwagi
	<i>(w niektórych gminach/regionach od 25 lat; wydłużenie wieku kobiet objętych screeniowaniem do 65 lat od 2022 r.)</i>	<i>I co 12-24 miesiące w grupach ryzyka (kobiety ze zmianami ASC-US, LSIL poniżej 30 r.ż. oraz kobiety z dodatnim wynikiem testu HPV)</i>	<i>(niezależna decyzja regionów, które badanie stosują jako podstawowe); w 2021 r. głównym badaniem przesiewowym (w większości regionów) był test HPV</i>		Jeżeli wynik badania cytologicznego wskazuje na zmiany LSIL, ASC-H, HSIL, AGC-NOS, AGC-FN, AIS, uczestniczka zostaje skierowana na kolposkopię. W przypadku gdy wynik cytologii jest prawidłowy lub ASC-US, zaleca się ponowne wykonanie testu HPV HR w ciągu 24 miesięcy. Przy powtarzającym się dodatnim wyniku testu HPV HR i prawidłowym wyniku cytologii lub ASC-US, lekarz decyduje czy test HPV HR zostanie ponownie wykonany po kolejnych 12 miesiącach czy pacjentka zostanie skierowana na kolposkopię. Genotypowanie podstawowe.
Hiszpania	25-34	3 lata	Cytologia (klasyczna i LBC)	(Kolposkopia po dodatnim wyniku cytologii)	Próbkę do HPV HR/ cytologii pobiera położna.
	35-65	5 lat	Test HPV HR (16/18)	Cytologia <i>(dla wyniku HPV HR + i prawidłowego wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po roku)</i>	W przypadku dodatniego wyniku HPV HR i prawidłowego wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV HR po roku. Genotypowanie podstawowe.
Norwegia	25-69	5 lat	Test HPV HR (16/18)	Próbki pobrane w placówce opieki zdrowotnej: - Cytologia LBC* Próbki samodzielnie pobrane: - Cytologia LBC <i>(dla wyników HPV + z genotypem innym niż 16/18 (lub skierowanie do lekarza ginekologa)</i> - Skierowanie do lekarza ginekologa - dla dodatnich wyników z genotypem 16/18	W badaniu można wziąć udział na dwa sposoby: w domu, korzystając z zestawu do samodzielnego pobierania próbek lub placówce opieki zdrowotnej *W przypadku: - nieprawidłowego wyniku LBC – skierowanie na kolposkopię i biopsję, - prawidłowego wyniku LBC i HCV + (16/18) - test HPV (16/18) po 12 miesiącach - prawidłowego wyniku LBC i HCV + (nie 16/18) – test HPV (16/18) po 12 miesiącach - prawidłowego wyniku LBC i HCV + (nie 16/18) - test HPV (16/18) po 24/36 miesiącach - zmian śródłonkowych małego stopnia w LBC i HCV + (nie 16/18) - test HPV (16/18) po 12 miesiącach Genotypowanie podstawowe
Dania	23-29	3 lata	Cytologia LBC	-	Wymaz pobrany przez lekarza rodzinnego/pielęgniarkę
	30-49 z nieparzystą datą urodzenia	3 lata	Cytologia LBC	• Test HPV DNA - dla wyniku cytologii ASCUS • Cytologia (powtórna po 6 mc. – dla wyniku cytologii LSIL) ->w przypadku wykrycia zmian ASCUS/LSIL – HPV DNA	+ próbkę do testu HPV może również pobrać samodzielnie pacjentka, w przypadku gdy nie brała udziału w badaniu po otrzymaniu zaproszenia (po drugim przypomnieniu)
	30-49 z parzystą datą urodzenia	5 lat	Test HPV HR	• Cytologia LBC***	*** Dalsze postępowanie w zależności od wyników
	50-59 z nieparzystą datą urodzenia	5 lat	Cytologia LBC	• Test HPV DNA - dla wyniku cytologii ASCUS • Cytologia (powtórna po 6 mc. – dla wyniku cytologii LSIL) ->w przypadku	Genotypowanie podstawowe.

Kraj	Przedział wiekowy kobiet [lata]	Interwał badań przesiewowych	Podstawowy test stosowany w programie badań przesiewowych	Test „triage” stosowany w programie badań przesiewowych w przypadku dodatniego wyniku testu podstawowego	Uwagi
	50-59 z parzystą datą urodzenia		Test HPV HR	wykrycia zmian ASCUS/LSIL – HPV DNA • Cytologia LBC***	Od 2025 r. badania przesiewowe na obecność HPV będą oferowane wszystkim kobietom w wieku 30–59 lat
Wielka Brytania	25-64	5 lat (Anglii i Irlandii Płn.: • co 3 lata dla grupy wiekowej 25-49 lat, • co 5 lat dla 50-64 lata)	Test HPV HR	Cytologia LBC (przy prawidłowym wyniku cytologii – powtórzenie testu HPV po 12 miesiącach; przy negatywnym -kolposkopia)	Badanie przesiewowe wykonuje pielęgniarka lub lekarz Genotypowanie podstawowe.
Belgia (Flandria)	25-64	3 lata	Cytologia LBC	• Obecność atypowych komórek nabłonkowych (ACS-US, ASC-H, AGC) – Ponowna cytologia LBC po 6 miesiącach + ew. test HPV DNA • Obecność zmian śródbłonkowych dużego stopnia – badanie fizykalne + kolposkopia	Badanie wykonywane w placówce opieki zdrowotnej Brak informacji na temat genotypowania, ale od 2025 roku planowane są zmiany w programie – u kobiet 30-64 lat (co 5 lat) jako badanie podstawowe wykonywany będzie test HPV HR; w przypadku wyniku HPV + (16/18) wykonywana będzie cytologia LBC
Niemcy	20-34	1 rok	Cytologia klasyczna lub LBC	W zależności od wyniku cytologii i wieku pacjentki: • Cytologia (powtórna) lub, • Test HPV** lub, • Kolposkopia	Wymaz do badania cytologicznego pobierany jest przez lekarza
	35-65 (wysyłane zaproszenia) >65 r.ż. mogą wziąć udział bez zaproszenia	3 lata	Cytologia + test HPV (co-testing)	W zależności od wyniku co-testingu pierwotnego: • Co-test (ponowny) • Kolposkopia	Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat zakresu genotypowania
Czechy	≥ 15	1 rok	Cytologia klasyczna	Cytologia (powtórna)	
	35, 45, 55 (+364 dni)	1 rok	Cytologia klasyczna + test HPV DNA w przypadku <u>prawidłowego</u> wyniku cytologii	Genotypowanie HPV 16/18 (dla wyników HPV DNA +) (u kobiet w wieku zbliżonym do 35, 45 i 55 lat (+364 dni) z nieprawidłowościami w badaniu cytologicznym – ew. HPV HR (16/18)/kolposkopia	-

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja wg ICD-10 Raka szyjki macicy.....	14
Tabela 2. Zestawienie i charakterystyka testów zatwierdzonych przed FDA do diagnostyki w kierunku zakażeń HPV (FDA.GOV)	16
Tabela 3. Zestawienie kluczowych zaleceń wytycznych postępowania klinicznego w zakresie programów profilaktyki RSzM.....	24
Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu	26
Tabela 5. Podsumowanie parametrów trafności diagnostycznej (średnia czułość i średnia swoistość) testów HPV HR	30
Tabela 6. Podsumowanie parametrów względnych (względna czułość oraz względna swoistość) dla różnych metod diagnostycznych (Terasawa 2022)*	30
Tabela 7. Podsumowanie parametrów względnych dla porównania testów HPV HR DNA względem cytologii klasycznej stosowanych jako badania przesiewowe (Koliopoulos 2017)	32
Tabela 8. Podsumowanie parametrów względnych czułości i swoistości dla porównania różnych testów HPV HR DNA względem LBC stosowanych jako badania przesiewowe (Koliopoulos 2017).....	32
Tabela 9. Podsumowanie parametrów trafności diagnostycznej (czułość, swoistość) wybranych metod diagnostycznych stosowanych jako badania przesiewowe (Arbyn 2018)	33
Tabela 10. Bezwzględny stosunek w ramieniu <i>self-sampling</i> i różnice między ramieniem interwencji i ramieniem kontrolnym.....	35
Tabela 11. Wyniki analizy Lew 2017 włączonej do opracowania	37
Tabela 12. Efektywność kosztowa strategii wykorzystującej <i>self-sampling</i> jako interwencji podnoszącej zgłaszalność do programów przesiewowych raka szyjki macicy, z uwzględnieniem wieku oraz interwałów czasowych między kolejnymi badaniami (Malone 2020)	38
Tabela 13. Założenia dotyczące parametrów i wyniki jednorazowych badań przesiewowych (Mezei 2017).....	38
Tabela 14. Oszacowania NFZ - przewidywany koszt programu w 2025 r. (w zależności od zgłaszalności)	40
Tabela 15. Populacja kobiet w wieku 25 -64 w Polsce w latach 2019-2023.....	42
Tabela 16. Prognozowana liczba uczestników PPRSzM w kolejnych latach realizacji z uwzględnieniem podziału w zależności od miejsca realizacji świadczenia	42
Tabela 17. Zestawienie kosztów świadczeń przyjętych do analizy	43
Tabela 18. Prognozowane wydatki płatnika publicznego wynikające z realizacji przedmiotowego świadczenia	43
Tabela 19. Źródła	46
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.	48
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.	48
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data wyszukiwania: 02.12.2024 r.....	48
Tabela 23. Opis metodyki badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej	49
Tabela 24. Charakterystyka badania pilotażowego - HIPPO.....	51
Tabela 25. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych	52
Tabela 26. Metodologia przeglądów systematycznych włączonych do analizy ekonomicznej	52
Tabela 27. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunków ich realizacji	54
Tabela 28. Opis warunków realizacji świadczenia w ramach etapu podstawowego	55
Tabela 29. Opis realizacji świadczeń w ramach etapu diagnostycznego	56
Tabela 30. Opis realizacji świadczeń w ramach eksperckiego etapu diagnostyki pogłębionej i leczenia	57

Tabela 31. Szczegółowe zestawienie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do zastosowania testów HPV HR w profilaktyce raka szyjki macicy	59
Tabela 32. Pełna treść opinii eksperta klinicznego	64
Tabela 33. Podsumowanie stanu realizacji badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w oparciu o test HPV w wybranych krajach europejskich oraz główne cechy programów badań przesiewowych (dane opracowane w Raporcie Agencji nr WS.422.33.2023 z 15.02.2024 r.)	66

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM.....	18
Rysunek 2. Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego w ramach Programu Profilaktyki RSzM....	19
Rysunek 3. Schemat postępowania w skriningu opartym o HPV HR u kobiet w wieku 25-64 lat	20
Rysunek 4. Średnie wartości parametrów trafności diagnostycznej oraz ranking oparty na metaanalizie sieciowej.	30
Rysunek 5. Metaanaliza sieciowa metod diagnostycznych do badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w celu wykrycia CIN2+. Średnia czułość i swoistość cytologii lub badania HPV HR	31
Rysunek 6. Metaanaliza parametrów trafności diagnostycznej testów HPV HR dla CIN2+ opartych na amplifikacji sygnału i PCR dla próbek pobranych samodzielnie i próbek pobranych przez lekarza w ramach pierwotnych badań przesiewowych w kierunku RSzM	34
Rysunek 7. Względna wykrywalność CIN2+ w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontrolnym wśród zaproszonych kobiet, według zasad segregacji w ramieniu <i>self-sampling</i>	34
Rysunek 8. Względna wykrywalność CIN2+ w ramieniu <i>self-sampling</i> w porównaniu z ramieniem kontrolnym wśród badanych kobiet.....	35