



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 21/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.
o projekcie programu „Program wczesnego wykrywania zakażeń
wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” województwa łódzkiego**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości negatywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program wczesnego wykrywania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” województwa łódzkiego.

Uzasadnienie

Program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego, opierającego się na diagnostyce zakażeń wirusem HPV. Nie spełnia on jednak wystarczająco wymogów Agencji, by uznać go za prawidłowo napisany program polityki zdrowotnej.

Pod znakiem zapytania należy postawić sens prowadzenia diagnostyki, której wynik zasadniczo nie zmienia postępowania terapeutycznego, a który może wywoływać poczucie stygmatyzacji.

Ponadto, założenia i warunki realizacji programu finansowanego ze środków publicznych nie powinny ograniczać dostępu do świadczenia dla 0,15% populacji. Brakuje w projekcie charakterystyki populacji, oraz ścisłych kryteriów dotyczących selekcji populacji uczestniczącej w programie. Za zasadne można uznać objęcie programem kobiet powyżej 59 roku życia, u których na terenie województwa łódzkiego odnotowuje się wysoką zachorowalność na raka szyjki macicy. Przy czym warto dokładnie określić która z dostępnych interwencji w najwyższym stopniu wpłynęłaby na poprawę zdrowotności w tej populacji.

Zaplanowane w interwencji powtórne badania DNA HPV HR według programu powinny odbywać się co 6 miesięcy, w czasie gdy zgodnym z rekomendacjami odstępem jest 12 miesięcy.

Testy powinny wykrywać możliwie jak najwięcej z 14 genotypów HPV.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej województwa łódzkiego w zakresie profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), zakładający przeprowadzenie edukacji zdrowotnej, badań cytologicznych oraz molekularnych na obecność DNA wirusa HPV typu 16,18 wśród 3 000 mieszkanek województwa łódzkiego w wieku od 30-65 lat. Program ma być realizowany w latach 2015-2017. Planowany całkowity koszt realizacji programu został określony na ok 549 000 zł.



Ocena projektu programu polityki zdrowotnej województwa łódzkiego

Znaczenie problemu zdrowotnego na terenie województwa łódzkiego

W opiniowanym programie zawarto informację na temat chorobowości w obszarze onkologii na terenie Polski oraz na terenie województwa łódzkiego.

Zabrakło dokładnej informacji o strukturze wieku kobiet chorujących i umierających na raka szyjki macicy w okresie kilku poprzednich lat, ale także dokładnej struktury wieku i całkowitej liczby kobiet, które odpowiadają populacji chorującej na RSM. Nie została także zawarta informacja o potencjalnym odsetku kobiet zakażonych HPV, aby dokładniej oszacować populację, która kwalifikowałaby się do programu.

Planowana populacja

Do udziału w programie autorzy planują zaprosić łącznie 3 000 kobiet w wieku od 30 do 65 lat. Zgodnie z ostatnim spisem powszechnym ludności GUS, województwo łódzkie jest zamieszkiwane przez 654 093 kobiety we wskazanym wieku. Autorzy planują zaprosić do uczestnictwa w programie rocznie 1000 kobiet (łącznie w ciągu 3 lat trwania programu 3000 kobiet), co stanowi 0,15% możliwej do włączenia populacji kobiet. Liczebność populacji zaproszonej do uczestnictwa w programie została oszacowana na podstawie budżetu, którym dysponować będzie jednostka samorządu terytorialnego w roku 2015 r.

Planowana interwencja

Planowanymi interwencjami są przeprowadzenie „testu podwójnego”, który obejmuje przeprowadzenie badania cytologicznego wraz z testem na obecność onkogennych genotypów wirusa HPV typu 16 i 18 (tzw. testem DNA HPV HR) w populacji kobiet 30-65 letnich, a także edukacji zdrowotnej

Zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi w populacji kobiet w wieku 30-65 lat rekomenduje się i zaleca oparcie skriningu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem na DNA HPV HR, wykonywane co 5 lat. Zarówno wskazana przez autorów grupa wiekowa, jak również odstęp czasowy pomiędzy badaniami są zgodne z aktualnymi zaleceniami.

Zgodnie z informacjami zawartymi w programie, lekarz może odstąpić od wykonania badania cytologicznego w sytuacji, gdy pacjentka posiada jego aktualny wynik.

Projekt programu zakłada ponowne badanie testem HPV HR po 6 miesiącach. U kobiet z dodatnim wynikiem testu na obecność DNA wirusa HPV oraz prawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego rekomendowany jest powtórny test łączony po okresie 12 miesięcy. Należałoby zatem skorygować planowane działania tak, aby były zgodne z przedstawioną rekomendacją.

Kobiety, u których stwierdzone zostanie zakażenie wirusem HPV, skierowane zostaną na dalszą diagnostykę lub leczenie do świadczeniodawców posiadających umowy z Narodowym Funduszem Zdrowia.

Cele i efekty programu

Celem głównym programu jest zmniejszenie liczby zachorowań z powodu raka szyjki macicy poprzez wdrożenie określonej profilaktyki zdrowotnej w populacji mieszkanek województwa łódzkiego.

Cel szczegółowy dotyczący zmiany poziomu wiedzy znajduje odzwierciedlenie w przedstawionych efektach, ale nie zaproponowano wskaźników efektywności spójnych z tym celem. Ponadto, poruszyć warto dwie kwestie uzupełniające powyższe. Aby ocenić zmianę poziomu wiedzy konieczne jest określenie wyjściowego poziomu wiedzy adresatek

programu i należy mieć na względzie, że sama zmiana poziomu wiedzy niekoniecznie będzie mieć przełożenie na zmianę świadomości i zmianę zachowań zdrowotnych. Istotna jest w tym przypadku rola programu edukacyjnego uwzględniającego każdy ze wspomnianych aspektów.

Monitorowanie i ewaluacja

Wskazać należy, że monitorowania ma na celu nie tylko zebranie informacji wymienionych w programie, ale także monitorowanie czy program jest realizowany zgodnie z proponowanym budżetem i harmonogramem. Aby monitorowanie spełniało te funkcje warto również rozważyć określenie częstotliwości monitorowania, która będzie pozwalać na nadzór nad stopniem realizacji programu w czasie.

W przypadku monitorowania udziału w programie ważne jest odnoszenie wyników do prognozowanej populacji.

Monitorowaniu w programie podlegać będzie zarówno liczba kobiet zgłaszających się do uczestnictwa w programie, jak również liczba przebadanych kobiet oraz wyniki testów na obecność DNA wirusa HPV.

Ewaluacja ma na celu sprawdzenie, w oparciu o dane zebrane w trakcie monitorowania, czy założone cele zostały osiągnięte.

Dodatkowo, do projektu programu załączono wzór ankiety nt. poziomu zadowolenia z uczestnictwa w programie. Niemniej jednak, ankieta ta będzie przekazywana kobietom dopiero podczas ewentualnej II konsultacji ginekologicznej. Zaleca się, aby możliwość takiej oceny była dostępna wszystkim uczestnikom programu.

Warunki realizacji

Realizator programu (podmiot leczniczy) zostanie wybrany na podstawie procedury otwartego konkursu ofert, co gwarantuje wykonanie zadania w sposób efektywny i oszczędny. Do projektu programu dołączony został wzór karty badania na obecność czynników ryzyka oraz DNA wirusa HPV typu 16 oraz 18.

Autorzy programu zaznaczyli, iż wybrane laboratorium diagnostyczne, w którym przeprowadzone zostaną badania, powinno być wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych, jak również spełniać standardy jakości podane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych.

Projekt przewiduje spontaniczną zgłaszalność beneficjentek do programu. Zaleca się jednak aby zasady pierwszeństwa/kolejności udziału w programie zostały przez autorów programu szczegółowo określone. Ponadto, poza wiekiem uczestniczek programu, pozostaje niewiadomym jakie kobiety mogą uczestniczyć w programie (tzn. wszystkie, jedynie te, u których nie wykonano dotychczas badania cytologicznego, a może kobiety z grup ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy?).

Nieodłączny element wizyty lekarskiej będzie stanowiła edukacja zdrowotna pacjentek nt. czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy..

W programie zaplanowano przeprowadzenie akcji informacyjno-promocyjnej. Informacje na temat programu w postaci ogłoszeń prasowych, radiowych, telewizyjnych oraz internetowych zostaną przekazane przez Urząd Marszałkowski Województwa Łódzkiego.

Przesłany projekt programu różni się w nieznacznym stopniu pod względem spójności merytorycznej i organizacyjnej od Populacyjnego Programu Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy (różnice w wieku populacji oraz wskazań do wykonania badań molekularnych).

Planowany koszt realizacji programu w zakresie edukacji oraz testu podwójnego w latach 2015-2017 został przez autorów oszacowany na 510 000 zł. Autorzy określili koszty jednostkowe świadczeń oferowanych w programie. Dodatkowo, w projekcie budżetu Województwa Łódzkiego na 2015 r. przeznaczono 13.000 zł na działania związane z promocją programów zdrowotnych. W latach kolejnych, kwoty te mają być porównywalne.

W związku z powyższym wnioskować można, iż szacowany łączny koszt realizacji programu w latach 2015-2017 będzie wynosił ok. 549 000 zł.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Oceniany program odnosi się do konkretnego, dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – profilaktyki zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, human papilloma virus) odgrywa najważniejszą rolę w etiologii raka szyjki macicy. Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m. in. rozpoczęcie życia płciowego przed 18 rokiem życia, duża liczba partnerów seksualnych, partnerzy „wysokiego ryzyka”, zakażenie HIV lub inne upośledzające system immunologiczny, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typu 16 i 18. Zakażenie HPV jest najczęściej przemijające, jednak zakażenie przetrwałe typem dużego ryzyka onkogenego wiąże się ściśle z rozwojem zmian CIN, VIN, VaIN, a także raka sromu, prącia i odbytu. Około 90% kłykcin narządów płciowych jest wywoływanych przez typ 6 lub 11 HPV. W ocenie szans wyleczenia istnieją czynniki rokownicze szczególnie użyteczne w identyfikowaniu i wyodrębnianiu chorych z tzw. niskim i wysokim ryzykiem zagrożenia.

Alternatywne świadczenia

W Polsce realizowany jest Populacyjny Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, oparty o skrining cytologiczny. Populacyjny Program realizowany jest w oparciu o Ustawę z dnia 1 lipca 2005 roku o ustanowieniu programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” (Dz. U.05.143.1200) oraz o Uchwałę Nr 24/2011 Rady Ministrów z dnia 1 marca 2011 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2011 oraz kierunków realizacji zadań tego programu na lata 2012 i 2013.

Programem profilaktyki objęte zostały Polki między 25 a 59 rokiem życia, które w ciągu 3 ostatnich lat nie miały wykonanego wymazu cytologicznego w ramach ubezpieczenia w NFZ. Zgodnie z aktualnym programem Szczepień Ochronnych, szczepienia przeciwko wirusowi HPV znajdują się w wykazie szczepień zalecanych – niefinansowanych ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia.

Z kolei bezpłatne badania cytologiczne świadczą zakłady opieki zdrowotnej w całej Polsce, które podpisały z NFZ umowę na realizację Populacyjnego Programu Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy. Począwszy od marca 2007 roku NFZ rozpoczął wysyłkę imiennych zaproszeń na badania cytologiczne. Kobiety znajdujące się w grupie objętej programem profilaktyki mogą też zgłosić się na badanie same, bez skierowania.

Ocena technologii medycznej

Test HR HPV (*ang. high risk HPV*) służy do wykrywania obecności DNA lub mRNA wysokoonkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego. Testy HPV charakteryzuje wysoka czułość, ale niewystarczająca swoistość. Połączenie tego badania z cytologią jest w pełni uzasadnione w skriningu. Nie zaleca się stosowania wyłącznie oceny HPV jako metody skriningowej.

Udowodniono, że praktycznie wszystkie przypadki raka szyjki macicy są skutkiem przewlekłego zakażenia wysoce onkogennymi typami HPV (*high risk HPV - hrHPV*). Dlatego w badaniach przesiewowych i w postępowaniu ze zmianami w obrębie szyjki macicy wykorzystuje się testy na obecność tych wirusów.

Wnioski z rekomendacji i wytycznych:

- Niedoskonałością molekularnych testów DNA HPV jest ich niska swoistość w grupie kobiet poniżej 30 roku życia. W większości przypadków mamy tutaj do czynienia zakażeniem przejściowym, które samoistnie zanika nie prowadząc do rozwoju patologii szyjki macicy. Dlatego w tej grupie wiekowej nie rekomenduje się testu DNA HPV jako testu skriningowego. Zaleca się, aby test DNA HR HPV przeznaczony do badań skriningowych kobiet ≥ 30 r. ż. był walidowany klinicznie i posiadał potwierdzoną czułość i swoistość kliniczna w wykrywaniu zmian $\geq \text{CIN } 2$ ze skutecznością ≥ 90 proc. Czułość kliniczna potwierdza, że test wykrywa analizowane typy HPV na klinicznie istotnych poziomach zakaźności.
- Zaleca się stosowanie testów HPV posiadających certyfikat EU uprawniający do stosowania klinicznego. Certyfikowane testy DNA HPV wykrywają obecność DNA znanych wysokoonkogennych typów wirusa brodawczaka. Certyfikowany test mRNA wykrywa proces transkrypcji pięciu wysokoonkogennych wirusów (typy: 16, 18, 31, 33 i 45).
- Laboratorium musi spełniać standardy jakości podane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych. W szczególności opracowuje, wdraża i stosuje procedury przyjmowania, rejestrowania i laboratoryjnego oznakowywania materiału do badań oraz udostępnia je zleceniodawcom, którzy potwierdzają zapoznanie się z tymi procedurami. Laboratorium musi prowadzić wewnętrzną kontrolę jakości badań i uczestniczyć w zewnętrznej kontroli jakości zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia. Dla zapewnienia wymaganej jakości wykonywanych badań jest zobowiązane do wykonania minimum 100 badań DNA HPV rocznie.
- Aktualnie na świecie nie zaleca się stosowania diagnostyki DNA HPV HR jako samodzielnego narzędzia diagnostycznego skriningu. Ze względu na wysoką czułość identyfikacji zmian CIN 2+, czyli rzeczywistych stanów przedrakowych, szacowaną na ponad 90% walidowane klinicznie testy molekularne identyfikujące DNA HPV HR są rekomendowane jako element pierwotnego skriningu w powiązaniu z cytodiagnostyką. Skrining cytologiczny powinien być rozpoczynany między 21 (np. USA), a 25 rokiem życia (np. Polska) i obejmować populację do 65 roku życia.
- Aktualnie, podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 21 a 29 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Analogiczna opinia dotyczy oparcia skriningu o test połączony, czyli cytodiagnostyka wraz z testem DNA HPV HR.

- Aktualnie podobnie jak dla całej populacji również dla kobiet między 30 a 65 rokiem życia nie zaleca się stosowania testów DNA HR HPV jako samodzielnego narzędzia badań przesiewowych. Natomiast dla tej populacji rekomenduje się i zaleca oparcie skriningu o test połączony, czyli wymaz cytologiczny wraz z testem na DNA HR HPV, wykonywane co 5 lat. Poprawną formą jest również postępowanie dotychczasowe, czyli wymaz cytologiczny co 3 lata i aplikacja testów DNA HPV HR w sytuacji kobiet z rozpoznaniem ASC-US.
- USPSTF zaleca wykonywanie badań przesiewowych za pomocą testu podwójnego (badania cytologiczne w połączeniu z testem HPV) co 5 lat lub badania cytologicznego co 3 lata, w grupie kobiet w wieku 30-65 lat.
- ACS, ASCCP, ASCP zalecają wykonywanie testu podwójnego (cytologia + test HPV) co 5 lat (preferowane) lub samego badania cytologicznego co 3 lata w populacji kobiet 30-66 letnich.
- Podsumowanie wniosków z dowodów naukowych:
- Test na obecność HPV może być stosowany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet po 30. roku życia z uzupełniającym badaniem cytologicznym wykonywanym tylko u kobiet HPV-dodatnich.
- U kobiet z prawidłowym lub granicznym wynikiem rozmazu cytologicznego, u których stwierdzono HPV (dotyczy ok. 6% badanych kobiet) bezpiecznym postępowaniem jest wykonanie kontrolnego badania cytologicznego i testu na obecność HPV po 12 miesiącach. Postępowanie takie może zwiększyć wykrywalność zmian typu CIN 2+ bez konieczności kierowania pacjentek na badanie kolposkopowe.
- Testy molekularne HPV wydają się być dobrą alternatywą dla badania cytologicznego, która może przyczynić się do zwiększenia liczby wykrywanych zmian dużego stopnia w populacyjnych programach przesiewowych.
- Wyniki dużego badania z randomizacją POBASCAM potwierdzają zasadność przeprowadzania badań przesiewowych w oparciu o test podwójny (HPV DNA i badanie cytologiczne) w populacji kobiet powyżej 29 roku życia.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu nr: AOTM-OT-441-1/2015 „Program wczesnego wykrywania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” realizowany przez: Województwo łódzkie, Warszawa, luty 2015 oraz Aneksu do raportów szczegółowych „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Warszawa, kwiecień 2014.