



**Opinia**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**nr 22/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.**  
**o projekcie programu „Program wczesnej identyfikacji zakażenia**  
**wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” województwa łódzkiego**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości wydaję negatywną opinię o projekcie programu wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV” realizowany przez województwo łódzkie.

**Uzasadnienie**

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego. Autorzy jednak źle sformułowali cel główny programu. O ile zwiększenie poziomu wiedzy kobiet na temat profilaktyki raka szyjki macicy należy uznać za cel ważny, to jednoczesna diagnostyka infekcji wirusem HPV wymagałaby wskazania pacjentom dalszej drogi postępowania. W projekcie programu nie podano celów szczegółowych oraz nie podano liczby kobiet kwalifikujących się do objęcia programem. Nie podano szczegółowego kosztorysu. Podana została wyłącznie kwota całkowita. Nie sprecyzowano, jakie środki finansowe są przeznaczone na kampanię informacyjną, a projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej w lokalnych mediach i innych kanałach komunikacyjnych. W projekcie programu nie odniesiono się do skuteczności planowanych działań, nie podano wskaźników służących ocenie efektywności programu. Nie opisano sposobu monitorowania. Program częściowo dubluje świadczenia finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Wątpliwości budzi także liczba kobiet, które według wyliczeń Wnioskodawcy mają zostać objęte programem. Wskazana grupa w zestawieniu z danymi GUS dotyczącymi populacji kobiet w wieku 30-65 lat zamieszkującymi obszar województwa łódzkiego, nie stanowi nawet 1 % kwalifikującej się do programu populacji.

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem opinii jest program zdrowotny Województwa Łódzkiego z zakresu profilaktyki raka szyjki macicy. Celem głównym programu jest diagnostyka infekcji wirusem HPV, na podstawie identyfikacji DNA wysokoonkogennych typów wirusa HPV oraz diagnostyka cytologiczna u kobiet z terenu województwa łódzkiego oraz zwiększenie poziomu wiedzy kobiet z województwa łódzkiego na temat profilaktyki raka szyjki macicy. Program jest skierowany do mieszkanek województwa łódzkiego w wieku 30–65 lat. Program miał być realizowany przez 6 miesięcy w 2013 roku. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 100 000 zł.

**Problem zdrowotny**

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego - profilaktyki raka szyjki macicy. W etiologii raka szyjki macicy najważniejszą rolę odgrywa zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Obok zakażenia HPV, do czynników ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy należą m.in. wczesne 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. W ciągu całego życia ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn było, jest lub będzie zakażonych HPV. Połowę osób zakażonych stanowią kobiety i mężczyźni w wieku 15–25 lat. Około 70% przypadków raka szyjki macicy jest związanych z zakażeniem HPV typem 16 i 18. Najczęściej zakażenie HPV przebiega bezobjawowo i ulega samowyleczeniu. U kobiet do 25 roku życia większość infekcji ulega regresji w ciągu 12 – 18 miesięcy. Utrzymywanie się zakażenia powyżej 24 miesięcy jest związane z zakażeniem wirusami wysokoonkogennymi. Liczba nowych zakażeń maleje wraz z wiekiem, ale ryzyko przejścia zakażenia w formę przetrwiałą wzrasta wraz z wiekiem osoby zakażonej. Obecny stan wiedzy nie pozwala na zidentyfikowanie wszystkich czynników, które wpływają na przetrwanie infekcji oraz jej progresji do raka szyjki macicy.

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.

#### **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. 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.

#### **Wnioski z oceny przeprowadzonej przez Agencję**

Przeciwdziałanie chorobom nowotworowym, w tym nowotworom szyjki macicy, mieści się w obszarze działań celu 8 przyjętego w 1998r. przez WHO strategii „Zdrowie dla Wszystkich w XXI Wieku”, dotyczącego redukcji chorób niezakaźnych, zgodnie z którym do roku 2020 powinna zostać maksymalnie ograniczona chorobowość, niepełnosprawność i przedwczesna umieralność z powodu ważniejszych chorób przewlekłych.

Edukacja zdrowotna jest niezbędnym elementem działań profilaktycznych. Obniżenie wieku inicjacji seksualnej i liberalizacja kontaktów erotycznych stwarzają potrzebę intensyfikowania edukacji na temat higieny życia płciowego wśród młodzieży, szczególnie że jest to obszar pomijany najczęściej w edukacji rodzicielskiej. Z punktu widzenia profilaktyki raka szyjki macicy niezbędne są oddziaływania mające na celu wzrost świadomości dotyczącej czynników ryzyka i odpowiedzialności młodych ludzi za swoje zdrowie i życie.

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.

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  $\geq 30$  r. ż. był walidowany klinicznie i posiadał potwierdzoną czułość i swoistość kliniczną w wykrywaniu zmian  $\geq \text{CIN } 2$  ze skutecznością  $\geq 90$  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.

#### **Wnioski z oceny programu województwa łódzkiego**

Przedmiotowy projekt programu zdrowotnego dotyczy profilaktyki raka szyjki macicy. Celem głównym programu jest diagnostyka infekcji wirusem HPV, na podstawie identyfikacji DNA wysokoonkogennych typów wirusa HPV oraz diagnostyka cytologiczna u kobiet z terenu województwa łódzkiego oraz zwiększenie poziomu wiedzy kobiet z województwa łódzkiego na temat profilaktyki raka szyjki macicy.

Autorzy źle sformułowali cel główny programu. Jako cel główny powinni wskazać np. wzrost liczby kobiet poddających się badaniu cytologicznemu (i/lub testowi podwójnemu) na terenie woj. łódzkiego lub zmniejszenie śmiertelności z powodu raka szyjki macicy w woj. łódzkim. W projekcie programu nie podano celów szczegółowych.

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

W projekcie programu nie podano liczby kobiet kwalifikującej się do objęcia programem. Według danych odnalezionych przez analityka w 2011 roku województwo łódzkie zamieszkiwało 652 597 kobiet w wieku 30-64 lata. Wnioskodawca oszacował, że środki jakie przeznaczył na realizację programu (100.000 PLN) wystarczą na przebadanie około 250 kobiet.

Odnosząc planowaną interwencję do rekomendacji i wytycznych należy zaznaczyć, że testy DNA HPV stosowane w profilaktyce raka szyjki macicy powinny wykrywać możliwie jak najwięcej z 14 genotypów wysokiego ryzyka (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Ze względu na dobór dalszego postępowania diagnostycznego niezbędna jest identyfikacja typów 16 i 18.

Planowana w ramach programu interwencja jest zalecana przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne i Krajową Izbę Diagnostów Laboratoryjnych. Zgodnie z rekomendacjami ww. towarzystw ze względu na obecność DNA HPV HR w blisko 100% raków szyjki macicy,

molekularna diagnostyka wirusologiczna niesie nowe możliwości i jest bardzo użytecznym narzędziem diagnostycznym w skriningu nowotworowym.

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.

Projekt programu zakłada 3 letni odstęp czasowy pomiędzy badaniami w przypadku prawidłowych wyników obu testów. Należałoby, zatem wydłużyć go do 5 lat.

U kobiet DNA HPV HR +/-, PAP -/- (dodatni wynik na obecność DNA wirusa HPV, prawidłowy wynik oceny rozmazu cytologicznego) rekomendowane są dwie możliwości diagnostyczne:

- powtórny test połączony za 12 miesięcy, w sytuacji DNA HPV HR +/- i co najmniej ASC-US należy wykonać kolposkopię, przy DNA HPV HR -/- i PAP -/- powrót do skriningu;
- wykonanie genotypowania typów HPV, w sytuacji 16, 18 HPV +/- należy wykonać kolposkopię, przy braku DNA HPV 16 i 18 powrót do skriningu.

Projekt programu zakłada ponowne badanie testem HPV HR po 6 miesiącach. Należałoby zatem skorygować planowane działania tak, aby były zgodne z powyższymi rekomendacjami.

Autorzy wskazali, że laboratorium diagnostyczne, w którym przeprowadzane będą badania powinno być wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych. Zgodnie z rekomendacjami 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,
- prowadzi wewnętrzną kontrolę jakości badań i uczestniczy w zewnętrznej kontroli jakości zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, dla zapewnienia wymaganej jakości wykonywanych badań laboratorium jest obowiązane do wykonania minimum 100 badań DNA HPV rocznie.

Zgodnie z dowodami z badań naukowych:

- Test na obecność HPV może być stosowany jako podstawowe badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy u kobiet powyżej 30. roku życia wraz z uzupełniającym badaniem cytologicznym wykonywanym tylko u kobiet HPV-dodatnich.
- U kobiet z prawidłowym lub granicznym wynikiem rozmazu cytologicznego, u których stwierdzono HPV, 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.
- 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.
- Edukacja dotycząca profilaktyki raka szyjki macicy musi też podkreślać znaczenie cytologicznych badań przesiewowych jako nadal najważniejszej metody wczesnego wykrywania zmian przedrakowych.

W projekcie programu podano poprawne wskaźniki służące ocenie efektywności programu, jednak nie opisano sposobu monitorowania i ewaluacji.

Projekt zakłada przeprowadzenie akcji informacyjnej w lokalnych mediach i innych kanałach komunikacyjnych, nie sprecyzowano jednak jakich. Nie podano szczegółowego kosztorysu. Planowane koszty całkowite realizacji programu wynoszą 100 000 zł.

Przykładowe ceny testu HR HPV 16, 18 wahają się od 115,9 zł do 155,1 zł. Koszt badania cytologicznego wynosi około 40,11 zł. Łączny przybliżony koszt testu HPV HR i wymazy cytologicznego wynosi 190 zł.

Przy założeniu objęcia programem 250 kobiet koszt przeprowadzenia badań diagnostycznych wyniósłby około 48 000 zł. Wydaje się zatem, że kwota jaką autorzy planują przeznaczyć na realizację programu jest wystarczająca (należałoby uwzględnić jeszcze koszt przeprowadzenia edukacji, akcji informacyjnej, badań kontrolnych oraz konsultacji ginekologicznych). Zastanawiający jest fakt, czy zakładana liczba uczestników (zaledwie 250 osób) jest wystarczająca - liczba ta stanowi poniżej 1% kobiet uprawnionych do udziału w programie.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wydaję opinię jak na wstępie.

#### Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem projektu programu „Program wczesnej identyfikacji zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego HPV”, AOTM-OT-441-348/2012, Warszawa, styczeń 2014 i aneksu: „Programy przeciwdziałania zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz rakowi szyjki macicy – wspólne podstawy oceny”, Aneks do raportów szczegółowych, Warszawa, styczeń 2014.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

Sformatowano

Sformatowano: 7-Przypisy