

Nutzenbewertung eines HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag S10-01
Version 1.0
Stand: 29.11.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.02.2010

Interne Auftragsnummer:

S10-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans.....	2
2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
2.2.1 Prüf- / Vergleichsintervention	4
2.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	4
2.2.3 Studientypen.....	5
2.2.4 Studiendauer.....	6
2.2.5 Hinweise auf Studien	6
2.2.6 Kosten- Nutzen-Bewertung.....	6
2.3 Literaturverzeichnis.....	7
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	8
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	8
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	9
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AZÄD	Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mRNA	messenger ribonucleic acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 23.08.2010 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.08.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.09.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf das Berichtskapitel „Hintergrund“. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte werden nachfolgend diskutiert.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass es falsch sei, beim deutschen Krebsfrüherkennungsprogramm des Zervixkarzinoms von einem opportunistischen Programm zu sprechen. Begründet wurde diese Aussage insbesondere mit dem Verweis auf die gesetzlich verankerten Vorgaben auf der Ebene der Qualitätssicherung der Zervixzytologie [1].

Die Qualitätssicherung stellt einen wichtigen Baustein eines organisierten Screeningprogramms dar [2]. Wesentliche Merkmale eines solchen Programms wie bspw. ein zentral und/oder regional organisiertes Einladungs- und Erinnerungssystem zur Wahrnehmung der Untersuchung für die gesamte Zielpopulation [2,3] werden in Deutschland jedoch nicht realisiert. Die Initiative zur Durchführung der Screeninguntersuchung geht stattdessen von der Frau selbst oder ihrem behandelnden Arzt aus. Nach diesen Kriterien ist die derzeitige Vorgehensweise in Deutschland als opportunistisches Screening zu bezeichnen.

In einer Stellungnahme wurde darauf aufmerksam gemacht, dass die Dünnschichtzytologie im Berichtsplan nicht berücksichtigt werde.

Eine Beschreibung hierzu findet sich jedoch im Abschnitt „Zytologische Testverfahren“ des Unterkapitels 1.2.4 „Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms“.

Insgesamt ergab sich aus diesen beiden Anmerkungen keine Notwendigkeit zu einer Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

Mehrere Stellungnehmende erwarteten eine ausgewogenere Darstellung der Nachweismethoden für HPV.

Diese Anmerkungen wurden aufgegriffen und der Abschnitt „HPV-Testverfahren“ in Unterkapitel 1.2.4 „Screeningtestverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms“ wurde differenzierter dargestellt und mit weiterer Literatur belegt – es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der Hintergrund des Berichtsplans nicht den Anspruch erhebt, alle derzeit verfügbaren HPV-Testverfahren vollständig zu erfassen.

Der betreffende Abschnitt im Berichtsplan lautet nun wie folgt:

„Die etablierte Methode für den Nachweis einer HPV-Infektion ist der Nachweis bestimmter Abschnitte des viralen Erbguts in einer Gewebeprobe. Der Nachweis geschieht über die Hybridisierung von virusspezifischen Proben mit der viralen DNA. Der direkte HPV-DNA-Nachweis erfolgt entweder mittels

- einer auf DNA- / RNA-Hybridisierung mit anschließender Signalverstärkung basierenden Methode [4] oder
- einer Vervielfältigung (Amplifikation) viraler DNA durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) und anschließende Hybridisierung mit spezifischen Oligonukleotiden [4].

Der HC2-Test (Qiagen, früher Digene), der in den 1990er-Jahren als Nachfolger des HC1-Tests entwickelt wurde, folgt erstgenanntem Prinzip. Der HC2-Test ist der erste von der amerikanischen FDA zugelassene und für das Zervixkarzinomscreening bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren in Kombination mit einem zytologischen Testverfahren in den Guidelines der American Cancer Society empfohlene Test zum HPV-DNA-Nachweis [5]. Der HC2-Test ist ein semiquantitativer Test und kann 5 verschiedene Niedrigrisiko- und 13 nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) identifizieren. Eine Unterscheidung einzelner HPV-Typen innerhalb dieser Gruppen ist jedoch nicht möglich. Der Test zeigt also nur an, ob bei einer Frau ein Niedrigrisiko- oder Hochrisikovirus nachweisbar ist [2].

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. Anschließend erfolgt mittels Hybridisierung eine HPV-Erkennung. Das erste kommerziell erhältliche PCR-Kit war der Amplicor Human Papillomavirus Test (Roche Molecular Diagnostics), der dieselben 13 Hochrisiko-HPV-Typen wie der HC2-Test nachweist [2]. Zur HPV-Typisierung stehen inzwischen mehrere kommerziell erhältliche Kits zur Verfügung: als Beispiele sei der INNO-LiPA HPV Genotyping-Kit (Innogenetics) genannt, der 25 verschiedene HPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) unterscheiden kann, oder der Linear Array HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics), der 37 verschiedene HPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) unterscheiden kann, sowie der PapilloCheck[®] Assay (Greiner-Bio-One), der 6 verschiedene Niedrigrisiko- und 18 nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) nachweisen und individuell unterscheiden kann [2].

Darüber hinaus existieren HPV-Testverfahren, die Transkripte (Messenger-Ribonukleinsäure [mRNA]) bestimmter DNA-Abschnitte des HPV-Genoms nachweisen. Bspw. ermöglicht der APTIMA[®] HPV-Test (Gen-Probe Incorporated) mittels Hybridisierung und anschließender Amplifikation den qualitativen Nachweis von HPV-mRNA 14 verschiedener nach Herstellerangaben hrHPV-Typen (darunter die in Abschnitt 1.1.2 genannten 12 hrHPV-Typen) [6,7]. Eine Unterscheidung einzelner HPV-Typen innerhalb dieser Gruppen ist jedoch nicht möglich. Selbiges gilt für den PreTect[™] HPV-Proofer (NorChip AS), der 5 der in Abschnitt 1.1.2 genannten hrHPV-Typen identifiziert [8].“

2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

2.2.1 Prüf- / Vergleichsintervention

In verschiedenen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass im Rahmen der Nutzenbewertung des HPV-Tests auch neuere Testverfahren, die allgemein als Biomarkertests zusammengefasst werden, Berücksichtigung finden sollten.

Dem Berichtsplan liegt ein Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) an das IQWiG zugrunde. In der Konkretisierung des Auftrags wurde als Fragestellung explizit die „Nutzenbewertung eines HPV-Tests allein oder in Kombination mit einem zytologischen Verfahren versus einem alleinigen zytologischen Verfahren im Primärscreening“ formuliert.

Dabei enthält die Formulierung „HPV-Test“ keine Festlegung auf einen HPV-DNA-Nachweis, also auch keinen grundsätzlichen Ausschluss von Biomarkertests. Biomarkertests, die ein HPV- bzw. zytologisches Testverfahren darstellen, werden daher als Screeningtest in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Andere Biomarkertestverfahren, die im Rahmen von zytologischen und HPV-basierten Screeningstrategien eingesetzt werden, werden lediglich ergänzend beschrieben.

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass neue zytologiebasierte Methoden und darunter insbesondere die Dünnschichtzytologie sowie deren Kombination mit einem HPV-Test in die Nutzenbewertung eingehen sollten.

Als Prüfindervention wurde diese Option in Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ des vorläufigen Berichtsplans nicht explizit genannt, die Formulierung „HPV-Diagnostik in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren“ schließt diese Variante aber mit ein. Ebenso wird die Dünnschichtzytologie als Vergleichsintervention berücksichtigt.

Zusammenfassend ergab sich durch diese Gesichtspunkte keine Änderung am methodischen Vorgehen.

2.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Eine Stellungnahme enthielt den Hinweis, dass vor dem Hintergrund möglicher zusätzlicher Untersuchungen für die Screeningteilnehmerinnen die Praktikabilität eines Verfahrens Berücksichtigung finden sollte. Konkretisiert wurde dies am Beispiel des zu entnehmenden Probenmaterials, das sowohl für den HPV-Test als auch für die zytologische Untersuchung verwendet werden könne. Somit könne im Falle eines positiven HPV-Tests der betroffenen Frau eine unangenehme Zweituntersuchung mit erneuter Probenentnahme erspart bleiben.

Die gegebenenfalls bessere Praktikabilität einer Untersuchungsmethode würde als „krankheitsbezogener Aufwand“, wie im Berichtsplan bereits vorgesehen, berücksichtigt.

Solche Aspekte kommen allerdings nur als sekundäre Zielgrößen in Betracht, die in Abhängigkeit von den Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bewertet werden müssen. Darüber hinaus wirkt sich die Praktikabilität einer Untersuchungsmethode möglicherweise auf die Lebensqualität aus.

Mehrere Stellungnahmen wiesen auf die Notwendigkeit der Einbeziehung der Qualitätssicherung im Rahmen der Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms bzw. auf Eigenschaften bestimmter Testverfahren, die von qualitätssichernder Relevanz seien, hin.

Die isolierte Betrachtung der Qualitätssicherung ist nicht Fragestellung des Berichts. Allerdings werden sämtliche in den zu berücksichtigenden Studien berichtete Maßnahmen zur Qualitätssicherung in dem zu erstellenden Bericht dargestellt. Darüber hinaus wird die Qualitätssicherung durch ihre Auswirkungen auf die Nutzen- und Schadenendpunkte des Berichts erfasst.

Beide zuvor genannten Aspekte führten daher nicht zu einer Erweiterung der Liste patientenrelevanter Endpunkte.

2.2.3 Studientypen

In einer Stellungnahme wurde angeregt, neben Primärstudien auch veröffentlichte Meta-Analysen und systematische Übersichten in die Nutzenbewertung mit aufzunehmen, da diese den höchsten Evidenzgrad hätten. Die Ergebnisse solcher Analysen könnten ggf. auch mit den eigenen Ergebnissen des Instituts verglichen werden.

Den Nutzenbewertungen des IQWiG liegt, dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin folgend, eine fragestellungsbezogene systematische Recherche nach relevanten Primärstudien zugrunde. Sofern sinnvoll und möglich, werden die Ergebnisse der identifizierten Einzelstudien mittels einer Meta-Analyse zusammenfassend bewertet. Dies ist auch für den vorliegenden Bericht so vorgesehen. Somit stellt das Institut sicher, die höchstmögliche Evidenz in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Da die Fragestellungen der veröffentlichten systematischen Übersichten i. d. R. nicht identisch mit denen des Instituts sind, führt das Institut eine auf die Fragestellung des Berichts abgestimmte eigene systematische Recherche, Selektion, Bewertung und Zusammenfassung durch. Gleichwohl finden veröffentlichte systematische Übersichten Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Zum einen werden die Referenzlisten solcher Arbeiten systematisch nach einzuschließenden Primärstudien durchsucht. Zum anderen werden die Ergebnisse solcher Arbeiten regelhaft im Diskussionsteil des Berichts mit denen der eigenen Nutzenbewertung verglichen.

Somit ergab sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.2.4 Studiendauer

Das im vorläufigen Berichtsplan definierte Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von einem Jahr wurde in einer Stellungnahme kritisiert. Dieser Zeitraum sei zu kurz, um den Einfluss einer Screeningmaßnahme auf patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität und Morbidität beurteilen zu können.

Hinsichtlich einer Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches (tumorspezifisches) Überleben bzw. Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms wird dem Stellungnehmenden nicht widersprochen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne relevante Effekte bspw. bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie psychosozialer Aspekte einer in der Nutzenbewertung untersuchten Screeningstrategie auch bei relativ kurzer Studiendauer betrachtet werden können. In Anlehnung an das in Deutschland übliche einjährige Screeningintervall wurde daher die Mindeststudiendauer auf ein Jahr festgelegt.

Es ergab sich aufgrund dessen keine Notwendigkeit zu einer Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.2.5 Hinweise auf Studien

In mehreren Stellungnahmen wurden insgesamt 43 aus Sicht der Stellungnehmenden relevante Publikationen genannt. Diese Publikationen werden in den Recherchepool und (Literatur-)Screeningprozess aufgenommen. Eine Änderung am methodischen Vorgehen ergab sich daraus nicht.

2.2.6 Kosten- Nutzen-Bewertung

In einer Stellungnahme wurde auf das Kosteneinsparpotenzial im Rahmen des Einsatzes bestimmter HPV-Testverfahren verwiesen.

Ziel dieses Auftrags ist die Ermittlung eines patientenrelevanten Nutzens des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms ohne Berücksichtigung des Kostenaspekts. Der G-BA kann das Institut jedoch neu dazu beauftragen, falls eine Kosten-Nutzen-Bewertung als sinnvoll erachtet wird.

Es ergab sich keine Änderung im Berichtsplan.

2.3 Literaturverzeichnis

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). Dtsch Arztebl 2007; 104(36): A2446-2451.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008. URL: [http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20\(2008\).pdf](http://www.cervicalcheck.ie/_fileupload/Downloads/IARC%20QA%20guidelines%20(2008).pdf).
3. Holland W. Screening for disease: considerations for policy. Euro Observer 2006; 8(3): 1-8.
4. Friese K, Girardi F, Gissmann L, Gross G, Heinrich J, Hillemanns P et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale [online]. 2007 [Zugriff: 12.07.2010]. URL: http://www.esidog.com/resources/Empf_HP_V_2007.pdf.
5. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52(6): 342-362.
6. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FAR, McCormick MK, Mitchell AL et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. Clin Cancer Res 2007; 13(9): 2599-2605.
7. Gen-Probe. APTIMA HPV [online]. [Zugriff: 09.11.2010]. URL: <http://www.aptima-hpv.de/fuer-labore/aptima-hpv>.
8. Molden T, Kraus F, Karlsen F, Skomedal H, Nygard JF, Hagmar B. Comparison of human papillomavirus messenger RNA and DNA detection: a cross-sectional study of 4136 women >30 years of age with a 2-year follow-up of high-grade squamous intraepithelial lesion. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(2): 367-372.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD) e. V.	Jordan, Bodo	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Berufsverband der Frauenärzte (BVF) e. V.	Steiner, Manfred	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Zytologie	Schmidt, Dietmar	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gen-Probe Deutschland GmbH	Früh, Reinfried	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Greiner Bio-One GmbH	Knebel, Günther	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor					
Greiner Bio-One GmbH	Stappert, Jörg	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Labor Prof. Enders + Partner, Stuttgart	Enders, Martin	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor					
Labor Prof. Enders + Partner, Stuttgart	Schalasta, Gunnar	nein	nein	nein	nein	nein	nein
QIAGEN	Götte, Hartmut	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Harlfinger, Werner	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Zimmermann, Joachim	nein	nein	ja	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e. V.....	A 2
A 1.2 Berufsverband der Frauenärzte e. V.....	A 6
A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Zytologie	A 8
A 1.4 Gen-Probe Deutschland GmbH	A 11
A 1.5 Greiner Bio-One GmbH	A 15
A 1.6 Labor Prof. Enders + Partner, Stuttgart	A 20
A 1.7 QIAGEN.....	A 22
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 25
A 2.1 Harlfinger, Werner, Dr. med.	A 25
A 2.2 Zimmermann, Joachim.....	A 34

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e. V.

Autoren:

Bodo, Jordan, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Bodo Jordan

Im Rapsfeld 57

50993 Köln

1. Vorsitzender: Dr. B. Jordan
2. Vorsitzender: Prof. Dr. H. Griesser
Schriftführer: Prof. Dr. H. Breinl
Schatzmeister: Dr. Th. Weyerstahl

Beisitzer: Prof. R. Bollmann
San.Rat. Dr. A. Malter
Prof. Dr. K. Neis
DB B. Pöschel

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen IQWiG
-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/
Amendment zum Berichtsplan S10-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburgstr. 27
51105 K ö l n

Köln 17.9.2010 jo-se

Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

im Kontext zu dem vorläufigen Berichtsplan „Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“ wurde zu Stellungnahmen aufgerufen. Dem will die AZÄD im Rahmen der gesetzten Frist mit Hinweis auf folgenden Sachverhalt nachkommen.

1. Die gynäkologische Zytologie im Rahmen der Prävention des Zervixkarzinoms wird in Deutschland zu 70 % von Gynäkologen mit Genehmigung zur Durchführung zytologischer Untersuchungen erbracht. Ca. 30% der Leistungserbringer sind Pathologen. Die Sensitivität für die gynäkologische Zytologie wird derzeit mit 50% (z.B. McCrory, AHCP, 1999) z.T. auch niedriger (Schneider A., Petry W. 2000/2003) beziffert. Hilgarth (1981) und Soost (1989) gaben die Sensitivität mit 89% bzw. 80% an. Die Ursachen für den festgestellten Rückgang sind vielfältig. Eine wesentliche Ursache ist im Wegfall der Kolposkopie als Standarduntersuchung bei der Abstrichentnahme zu sehen, die 1981 und 1989 noch grundsätzlich zu einer gynäkologischen Untersuchung mit Zervix-Zellentnahme gehörte. Die kolposkopische Untersuchung wird im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung heute nur noch selten durchgeführt insbesondere auch deshalb, weil in den Kliniken im Rahmen der Weiterbildung diese Untersuchungsmethode nicht mehr obligat vermittelt wird. Die Folgen der eingeschränkten Zellgewinnung mit z.T. mangelhafter Materialqualität werden bei der zytologischen Begutachtung offenbar. Der Zytologe kann das eingesandte Material oft nicht oder nur eingeschränkt beurteilen.

Obwohl diese Abstriche meist als nicht repräsentativ oder unbrauchbar zurückgewiesen werden, bleibt ein Teil solcher Abstriche als eingeschränkt beurteilbar.

In den Qualitätssicherungskommissionen der Kassenärztlichen Vereinigungen wird dieser Mangel anhand der im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarung Zytologie gem. § 135, Abs 2 SGBV durchgeführten Stichprobenprüfungen offenbar.

Es zeigt sich dort, dass die oben genannte „geringe Sensitivität der Zytologie“ weniger in der fehlerhaften morphologischen Diagnostik, sondern mehr in der reduzierten Verwertbarkeit des gewonnenen Zervixabstrichmaterials mit einer z.T erheblichen Beurteilungseinschränkung und der damit verbundenen hohen Fehlermöglichkeit begründet ist. Eine Optimierung der Abstrichmethode, die 2/3 aller falsch negativen zytologischen Befunde erklärt (Methodenfehler) und eine optimierte Zelldiagnostik (Laborfehler) können die Sensitivität der Zytologie erheblich verbessern.

2. Eine Optimierung der Abstrichentnahme und Zellpräparation ist heute durch Einsatz der Flüssigzytologie möglich. Spezielle Instrumente zur verbesserten Zellentnahme und vor allem die Verlagerung des Arbeitsschrittes zum Zelltransfer von der entnommenen Abstrichprobe aus dem Flüssigmedium auf einen Objektträger durch standardisierte Systeme in den zytologischen Laboratorien bieten die Voraussetzung für eine Zellbeurteilung ohne jene Einschränkungen wie oben erwähnt.
Die Flüssig- oder Dünnschichtzytologie bietet dazu Vorteile durch eine bessere Zelldiagnostik und, in Kombination mit der Computerassistenz, höhere Findungsraten für CIN2+. In Kombination mit den additiven morphologischen Untersuchungsmethoden (Transformationsmarker p16/Ki-67 und Prognosemarker L1-Antigen) scheinen sie als optimale Kombination zur Detektion der CxCa-Vorstufen unter Vermeidung von Wiederholungsuntersuchungen wegen schlechten Zellmaterials mit eingeschränkter zytologischer Beurteilbarkeit.
3. Untersuchungen zur Dünnschichtzytologie mit und ohne Computerassistenz im Vergleich zur konventionellen Zytologie sowie zu den morphologischen (Transformations-) Markern p16/Ki-67 wurden inzwischen in 2 großen Studien durchgeführt. Es handelt sich jeweils um prospektiv randomisierte Studien an großen Populationen. Die Rhein-Saar-Studie ist eine deutsche Studie, die gerade abgeschlossen wurde. Sie umfasst 21.000 Frauen mit den Studienarmen konventionelle Zytologie, Dünnschichtzytologie und Dünnschichtzytologie mit Computerassistenz. Die PALM-Studie (Primary, ASC-US, LSIL Marker Study) ist eine paneuropäische Studie an 27.000 Frauen und untersucht den Einsatz von p16/Ki-67 Dual Stain im Screening und als Triage. Struktur und Daten beider Studien wurden bereits auf internationalen Kongressen vorgetragen. Beide Studien sind in peer-reviewed journals eingereicht.

Wir möchten Sie bitten, die Daten der beiden Studien sowie der Studien zum morphologischen Prognosemarker L1-Antigen, sobald sie nach den Kriterien des IQWiG einer Auswertung zugänglich sind, bei der Erstellung Ihres Berichtsplanes zu berücksichtigen.

Bei der Nutzenbewertung alternativer Verfahren sollte berücksichtigt werden, dass eine veränderte Bewertung von Untersuchungsmethoden wie die Zytologie, die den Erfolg der Zervixkarzinomprävention begründen, erhebliche Auswirkungen auf die derzeitigen Versorgungsstrukturen haben können.

Es erscheint uns wesentlich zu betonen, dass die in vielen Jahrzehnten bewährte morphologisch basierte gynäkologische Krebsfrüherkennung für Frauen durch neue validierte Verfahren, die in den erwähnten Studien untersucht wurden, weiter verbessert werden kann.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. B. Jordan

- 1. Vorsitzender -

A 1.2 Berufsverband der Frauenärzte e. V.

Autoren:

Steiner, Manfred, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Manfred Steiner

Fohrenbergstr. 15

79241 Ihringen

Von: Dr Steiner [mailto: [REDACTED]]
Gesendet: Montag, 20. September 2010 15:58
An: berichte@iqwig.de
Betreff: HPV -primäerscreening

Sehr geehrte Damen und Herren

Zu obigem Bericht folgende Stellungnahme

- BRD eines der wenigen Länder mit einem umfassenden Früherkennungsprogramms für Frauen. Mittels dieses opportunistischen Screenings konnte mit der Durchführung einer jährlichen Zervixzytologie eine dramatische Senkung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms erreicht werden.

Das primäre Hpv-screening wird zur Folge haben dass dieses akzeptierte Vorsorgeprogramm so nicht weitergeführt werden kann und sich hinsichtlich der Teilnehmerraten negativ auswirken wird.

Es erfolgt eine nicht gewünschte Verlagerung der Diagnostik weg vom ärztlichen Sachverstand hin zum Grosslabor.

Ein primäres Hpv screening erfordert eine umfassende Abklärungsdiagnostik mit entsprechenden fachlichen, logistischen und finanziellen Bedingungen, die angesichts der derzeitigen gesundheitsökonomischen Gegebenheiten nicht realisierbar ist. Die konventionelle Krebsfrüherkennungsuntersuchung muss unabhängig der Entscheidung mittelfristig weitergeführt werden.

Eine Intervallverlängerung und zentrales Hpv-screening sind hinsichtlich der gewünschten Erhöhung kontraproduktiv

Mit freundlichen Grüessen

Berufsverband der Frauenärzte

DR MED MANFRED STEINER
Facharzt für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe - Belegarzt
Diplom-Volkswirt - Public Health

Berufsverband der Frauenärzte
Baden-Württemberg
Landesvorsitzender
3. Vorsitzender /Schatzmeister Bundesvorstand

79241 IHRINGEN
Föhrenbergstr 15 Postfach 80
Tel 07668 / 94182. Fax 94337.

A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Zytologie

Autoren:

Schmidt, Dietmar, Prof. Dr. med. h. c.

Adresse:

Prof. Dr. Dietmar Schmidt
Institut für Pathologie A2, 2
68159 Mannheim

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum Vorläufigen Berichtsplan „Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“

1. Das deutsche Vorsorgeprogramm ist eines der erfolgreichsten Programme in Europa. In Deutschland (BRD wie DDR) war die Häufigkeit des Zervixkarzinoms mehr als doppelt so hoch wie in den meisten anderen Ländern^{2,4}. Die Reduktion des Zervixkarzinoms um zwei Drittel (von 36 auf 12 pro 100 000 Frauenjahren) wird von keinem anderen Land in Europa erreicht. In Ländern ohne Vorsorge (z.B. Polen) blieb die Häufigkeit gleich oder nahm zu.
2. Der Rückgang hat sich entgegen anders lautenden Meldungen auch in den letzten Jahren weiter fortgesetzt⁷. Nach Angaben des Robert Koch Instituts vom Februar 2010⁸ hat die Inzidenz in Deutschland zwischen 1980 und 2004 um 40 % abgenommen, die absolute Zahl der Neuerkrankungen um etwa 35 % auf zuletzt 6200 Fälle pro Jahr. Damit stellt das Zervixkarzinom nur noch 2.8 % aller malignen Tumoren und liegt an 12. Stelle der Organkrebse bei Frauen. Die Restinzidenz wird zu 60 % von den Nicht-Teilnehmern verursacht⁵
3. Das deutsche Vorsorgeprogramm ist auf dezentraler Ebene organisiert, strukturiert, und qualitätsüberwacht. Von einem „opportunistischen“ Programm zu sprechen ist falsch. Die zum 1. Oktober 2007 in Kraft getretene Qualitätssicherungsvereinbarung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) regelt Ausbildung und Tätigkeit¹. Die Struktur- und Ergebnisqualität wird durch jährliche Kontrollen der Landes-KVen gesichert. Die teilnehmenden Laboratorien werden über die Zusammenführung der Daten auf Landesebene im Rahmen des Benchmarkings überwacht. Durch die Forderung von manchen Epidemiologen nach zentraler Datenspeicherung wird ein nicht kalkulierbares Datenrisiko erzeugt. Die Akkumulation von individuellen Daten erzeugt das Potential eines umfassenden Datenmissbrauchs.
4. Das deutsche Vorsorgeprogramm ist ausgesprochen kostengünstig. Die Kosten betragen pro Patientin € 23, dies schließt Beratung und Abnahme durch den Gynäkologen, Versand, Färbung und Beurteilung des Abstrichs durch das zytologische Labor ein⁶. Ein einmaliger HPV Test wird im Gegensatz hierzu nach EBM mit € 30,40 berechnet, was weder Kosten der Entnahme und Beratung einschließt noch die erforderlichen kolposkopischen Abklärungskosten.
5. Im Gegensatz zu den Programmen in England und Finnland erfolgt die Vorsorge und Abstrichentnahme in Deutschland durch einen Facharzt, der die Bereiche Empfängnisverhütung, Kinderwunsch, sexuell übertragbare Erkrankungen und Blutungsanomalien mit abdeckt. Eine einfache Abstrichentnahme durch eine Hilfskraft (wie z.B. in England) würde von deutschen Patientinnen nicht angenommen und wäre kontraproduktiv. Die von manchen behauptete Überlegenheit dieser Systeme ist unbewiesen. Es ist bekannt, wird jedoch zumeist verschwiegen, dass viele Frauen neben den anonymen nichtfachärztlichen Zentren Privatleistungen bei Fachärzten in Anspruch nehmen. Diese unterschiedliche Versorgungsqualität bedeutet Zweiklassen-Medizin.
6. Die Spezifität des zytologischen Screenings auf hochgradige Vorstufen (CIN 2 und CIN 3) liegt bei 96 - 98 %. Im Gegensatz hierzu ist die

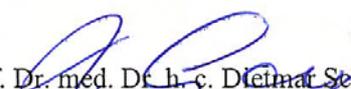
Spezifität des HPV Tests ausgesprochen schlecht, nur jede 10. HPV positive Frau hat eine CIN. Aus der Hannoveraner-Tübinger Screening Studie ergibt sich ein positiver Vorhersagewert von 10,9, nicht akzeptabel für einen primären Screeningtest zur Erfassung behandlungsbedürftiger Erkrankungen.

7. Eine neue, sehr vielversprechende Methode könnte sowohl im Zervixkarzinomscreening als auch in der Abklärung auffälliger zytologischer Befunde der Einsatz von morphologiebasierten Biomarkern (z.B.p16) sein. Hierbei werden antigene Zielstrukturen immunzytochemisch dargestellt. Mittlerweile sind klinische Studien mit ca. 30000 Frauen aus verschiedenen europäischen Ländern abgeschlossen, die bei gleicher Sensitivität wie der HPV Test eine deutliche höhere Spezifität für die Entdeckung höhergradiger Dysplasien (CIN 2+) zeigen (besonders bei Frauen < 30 Jahre) (zur Publikation eingereicht). Bei der Triage von unklaren Befunden (Gruppe IIw / III) und leichten Dysplasien (Gruppe IIID) könnten diese Gruppen unmittelbar mit Biomarkern abgeklärt werden³. Darauf hat Mark Stoler in einem im selben Heft erschienen Editorial hingewiesen⁹

Literatur

1. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie). Dt. Ärztebl 2007; 104: A2446-2451
2. Bray, Sankila R, Ferlay J et al: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38: 99-166.
3. Denton KJ, Bergeron C, Klement P et al.: The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. Am J Clin Pathol. 2010;134:12-21.
4. Gustafsson L, Ponten J, Bergström R et al: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. Int J Cancer 1997; 71: 159-165.
5. Marquardt K, Broschewitz U, Büttner HH, Barten M: Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. Frauenarzt 2007; 48: 1086-1088.
6. Quaas J, Schneider V: Was würde ein primäres HPV Screening in Deutschland kosten? Frauenarzt 2004; 45: 708-712.
7. Quaas J, Bertz J, Stegmaier C: Screening auf Zervixkarzinom – epidemiologische Veränderungen. Frauenarzt 2008; 49: 38-44.
8. Robert Koch Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklungen der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes RKI, Berlin, pp. 83-87
9. Stoler M: Toward objective cervical cancer screenin. May be the eyes do have it. Am J Clin Pathol 2010; 134: 5-6

Mannheim, 14.09.2010


Prof. Dr. med. Dr. h.-c. Dietmar Schmidt
-Präsident der DGZ-

A 1.4 Gen-Probe Deutschland GmbH

Autoren:

Früh, Reinfried, Dr.

Adresse:

Dr. Reinfried Früh

Bettina-von-Arnim-Str. 3

61476 Kronberg / Taunus

**IQWiG - Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Auftragsnummer: S10-01
Herr Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Kronberg 16. September 2010

Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

- Auftragsnummer S10-01
- Schriftliche Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

ich nehme Namens und im Auftrag der **Gen-Probe Deutschland GmbH**, geschäftsansässig in Otto-von-Guericke Ring 15 in 65205 Wiesbaden-Nordenstadt, nachstehend zum vorläufigen Berichtsplan des oben spezifizierten Prüfobjektes Stellung. Eine rechtsgültig gezeichnete Vollmacht füge ich als Anlage 1 bei.

Bei Gen-Probe handelt es sich um einen weltweit tätigen forschenden und entwickelnden Anbieter von in-vitro Diagnostika mit der Konzernzentrale in San Diego, Kalifornien, USA. Schwerpunkte des Unternehmens liegen u. a. in Entwicklung, Herstellung und Vertrieb von IVD zur Diagnose von Tumorerkrankungen.

Mit **Aptima® HPV-Test** bietet Gen-Probe ein auf Hybridisierung basierendes Testverfahren zum Nachweis viraler E6/E7-mRNA des HPV an. Dieses Produkt ist auf dem Markt bereits verfügbar und wird in Deutschland in Form von IGEL-Leistungen bei auffälliger Zervixzytologie oder bei Zustand nach operativen Eingriffen an der Cervix uteri wegen CIN I bis CIN III optional zum Hybrid Capture II Test angewendet. Parallel hierzu wurde beim Kompetenzzentrum Labor der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Antrag auf Gleichstellung von DNA und mRNA Verfahren zum Nachweis von HPV unter der hierfür bestehenden EBM Ziffer 32820 gestellt.

Der **Aptima® HPV-Test** wird im Werk der Gen-Probe Cardiff Ltd. in Wales hergestellt und erfüllt die Anforderungen gemäß „European Council-Directive 98/79/EC (IVD Richtlinie)“ (CE-Kennzeichnung). Die diesbezügliche Konformitätsbescheinigung füge ich als Anlage 2 zu

Ihrer Unterrichtung bei. In Anlage 3 bringe ich Ihnen eine Kopie des ISO-Zertifikates gemäß ISO 9001:2008 und ISO 13485:2003 und in Anlage 4 die aktuelle Gebrauchs-/Bedienungsanleitung in deutscher Sprache zur Kenntnis.

Sie werden sicherlich verstehen, dass mein Auftraggeber Gen-Probe bei Durchsicht des vorliegenden vorläufigen Berichtsplanes mit großer Verwunderung feststellte, dass auf den Seiten 11 und 12 zwar umfassend der Hybrid Capture (HC2) Test von Qiagen beschrieben wird, der Aptima HPV Test hingegen völlig unerwähnt bleibt.

Dies verwundert vor allem deshalb, weil in jüngeren Studien wiederholt konstatiert wurde, dass der Aptima HPV Test in seiner Sensitivität mit dem Hybrid Capture Test vergleichbar, hinsichtlich **Spezifität** diesem jedoch **deutlich überlegen** ist.

Dies begründet sich wie folgt:

a) Aptima HPV erfasst alle 14 relevanten und als pathogen anerkannten HPV-Typen:

Gemäß heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft gelten **14 Typen** des HPV als **pathogen** bzw. als **Risiko** hinsichtlich Entwicklung einer **schweren Dysplasie** oder eines **Zervixkarzinoms**. Hierbei handelt es sich um die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68. Hingegen gelten die häufig vorkommenden Typen 6, 11, 42, 43 und 44, die zu einer typischen HPV-verursachten Warzenbildung führen, als Niedrigrisiko-Typen bzw. nicht pathogen in Bezug auf die Ausbildung eines Zervixkarzinoms.

Aptima HPV-Test ist in der Lage **spezifisch alle 14 pathogenen Keime zu erkennen!** Zum Vergleich: Der im vorläufigen Berichtsplan genannte und auf DNA-Nachweis beruhende Test **hc2 High Risk HPV DNA Test®** des Anbieters **Digene** ist nach eigenen Angaben (s. Gebrauchsinformation) in der Lage 13 dieser 14 pathogenen Typen zu erkennen, nicht jedoch den pathogenen Typ 66.

b) Klinische Daten zu Aptima HPV Test:

Hinsichtlich klinischer Prüfungen wird auf nachstehende Studien verwiesen, deren Ergebnisse dieser Checkliste als Anlage beigefügt sind:

- PD Dr. med. Andreas Clad, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Deutschland: **Detection of High-Risk HPV mRNA in Liquid Based Cytology (LBC) with the Aptima® HPV Assay**, mit der wichtigen Schlussfolgerung, dass der **Aptima HPV-Test** einerseits spezifischer gleichzeitig aber auch sensitiver ist als der **hc2 High Risk HPV DNA Test®**, der häufig als eine Art „Golden Standard“ bezeichnet wird. Dr. Clad zieht aus seinen Untersuchungen die Schlussfolgerung, dass **Aptima HPV** als eine im Vergleich zum hc2-Test bessere Alternative anzusehen ist (Anlage 5).
- A. Szarewski et al., London/Manchester, Vereinigtes Königreich und Cergy-Pontoise, Frankreich: **A comparison of tests for high grade CIN in woman with abnormal smears**, mit der wichtigen Schlussfolgerung, dass in dieser Untersuchung 5 kommerzielle Tests eine Sensitivität von größer 95% aufweisen, darunter **Aptima HPV**, hinsichtlich Spezifität **Aptima HPV** den anderen 4 Tests jedoch überlegen sei (Anlage 6).
- Ph. E. Castle et al., NIH, Bethesda/Maryland, University of Arizona, Tucson, Medical University of South Carolina, Charleston, USA: **A Cross-sectional Study of a Prototype Carcinogenic Human Papillomavirus E6/E7 Messenger RNA Assay for Detection of Cervical Precancer and Cancer**, mit den Schlussfolgerungen, dass mit der mRNA-Methode mehr als 90% aller CIN3 und alle an Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen als positiv detektiert und somit

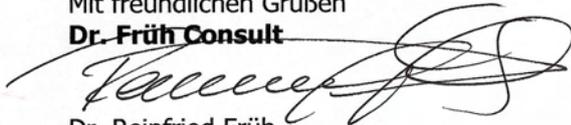
vergleichbare Testergebnisse wie mittels HPV-DNA Methodik erzielt werden (Anlage 7).

- A. Clad et al., Universitätskliniken Freiburg im Breisgau und Heidelberg, Deutschland: **HPV mRNA Detection in Liquid Based Cytology Specimens Stored up to Three Years at Room Temperature with the Aptima HPV Assay**, mit der wesentlichen Schlussfolgerung, dass **Aptima HPV Assay** in Probanden mit ASCUS, LSIL, CIN1 und normaler Histologie im Vergleich zum etablierten hc2 eine geringere Reaktivität, hingegen in Probenmaterial von Patientinnen mit CIN2+ und CIN3+ eine höhere Reaktivität anzeigt. **Aptima HPV** zeigt im Vergleich zu hc2 klinisch eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität. In histologisch positiven Proben (CIN2+) lag die Übereinstimmung zwischen **Aptima HPV** und **hc2** bei 91,2%. **Aptima HPV** erkannte aus 67 CIN3-Specimen lediglich eine Probe nicht, während mit dem hc2-Test zwei Proben nicht erkannt wurden. In einem Probenkollektiv von an Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen erkannte **Aptima HPV** alle 7 Proben richtig, während hc2 nur in 5 Proben ein positives Ergebnis zeigte (Anlage 8).

Auf Grund der dargestellten Fakten gehen wir davon aus, dass der **Aptima® HPV Test** in einem Amendment zum Berichtsplan Berücksichtigung finden wird. Selbstverständlich stehe ich Ihnen für ergänzende Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Früh Consult



Dr. Reinfried Früh
(bevollmächtigt durch
Gen-Probe Deutschland GmbH)

A 1.5 Greiner Bio-One GmbH

Autoren:

Stappert, Jörg, Dr.

Knebel, Günther, Dr.

Adresse:

Dr. Jörg Stappert

Maybachstr. 2

72636 Frickenhausen

Stellungnahme

zum vorläufigen Berichtsplan

Nutzungsbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - IQWiG

Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Greiner Bio-One GmbH (Frickenhausen, Deutschland) als Hersteller des HPV-Genotypisierungstests PapilloCheck[®] hat mit großem Interesse Ihren vorläufigen Berichtsplan zur Nutzungsbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms gelesen. Als verantwortungsbewusste Firma im Diagnostikbereich liegt der Greiner Bio-One viel daran Ihren Teil zu einer bestmöglichen Patientenvorsorge beizutragen. Aus diesem Grund möchten wir im Folgenden zu einigen Punkten des vorläufigen Berichtsplans Stellung nehmen.

Kapitel 1.2.4 des vorläufigen Berichtsplans beschäftigt sich mit Screeningverfahren zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Hierbei wird auch auf etablierte HPV-Testverfahren eingegangen. Im Zusammenhang mit dem Hybrid Capture II Test (HC2, Qiagen) wurde dessen FDA-Zulassung und auch die CE-Zertifizierung für den europäischen Markt hervorgehoben. Wir möchten darauf hinweisen, dass es in der Zwischenzeit weitere HPV-Tests im Markt gibt, die eine FDA-Zulassung erlangt haben bzw. beantragen werden und im Besonderen eine ganze Reihe von HPV-Testsystemen, die CE-IVD zertifiziert sind und deren klinische Sensitivität und Spezifität durch Studien belegt ist.

Der CE-IVD zertifizierte HPV-Genotypisierungstest PapilloCheck[®] der Greiner Bio-One GmbH ist einer dieser Tests. Hierbei handelt es sich, wie bei den im Berichtsplan zitierten Tests, um einen kommerziell erhältlichen HPV-Typisierungstest, der 24 verschiedene HPV-Typen nachweisen und individuell unterscheiden kann, darunter auch die 13 Hochrisiko-Typen, die der HC2-Test detektiert. PapilloCheck[®] ist ein DNA-Microarray-basierter Assay, der ein Fragment des viralen E1 Gens amplifiziert und dieses mit Hilfe spezifischer Sonden des Microarrays nachweist und identifiziert [1].

Hinsichtlich der diagnostischen Testgüte von HPV-Tests hat 2009 eine Expertengruppe um Prof. C. Meijer eine Richtlinie publiziert, die sich zur Aufgabe gemacht hat, Anforderungen an Testsysteme, die im primären Gebärmutterhalskrebs-Screening eingesetzt werden sollen, zu definieren [2]. Für die Erstellung der Richtlinie wurden die Ergebnisse zahlreicher „randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) berücksichtigt und die Anforderungen an einen Hochrisiko-HPV-Test im Vergleich zum HC2-Test formuliert. Folgende Grenzwerte wurden definiert:

www.gbo.com

Greiner Bio-One GmbH, Maybachstr. 2, D-72636 Frickenhausen

(I) klinische Sensitivität für \geq CIN2 nicht unter 90% der Sensitivität von HC2 für Frauen \geq 30 Jahre

(II) klinische Spezifität für \geq CIN2 nicht unter 98% der Spezifität von HC2 für Frauen \geq 30 Jahre

(III) Intra-Labor Reproduzierbarkeit und Inter-Labor Übereinstimmung mit einer unteren Grenze des Konfidenzintervalls von $>$ 87%.

Die Autoren wählten diese Grenzwerte mit Blick auf eine bestimmte Balance zwischen klinischer Sensitivität und Spezifität im Bewusstsein das schon eine minimale Verringerung der Spezifität in einer randomisierten Population zu einer großen Zahl an unnötigen Nachfolgeuntersuchungen führen würde. Um mögliche HPV-Tests zu bewerten, entwickelten die Autoren einen sog. „non-inferiority score test“. Mit Hilfe dieses Tests wurde exemplarisch die Performance des GP5+/6+-PCR EIA Assay betrachtet und diese aufgrund der „non-inferiority“ als gleichwertig und damit als geeignet für das primäre Screening bewertet. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren damit der HC2 und der GP5+/6+-PCR EIA Assay die einzigen HPV-Tests, die nach den Kriterien der Richtlinie geprüft wurden. Die Autoren weisen darauf hin, das die Richtlinie zukünftig für die Validierung weiterer Tests als Leitfadene dienen sollte.

Zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte des PapilloCheck[®] Assays wurde eine klinische Studie mit der Arbeitsgruppe um Prof. Meijer (Amsterdam, Niederlande) durchgeführt. Da das Studiendesign jedoch vor der eigentlichen Veröffentlichung der Richtlinie festgelegt wurde, wurde Punkt (III) in dieser Studie noch nicht berücksichtigt. Bei der Studienpopulation handelte es sich um Proben aus der randomisierten kontrollierten POBASCAM Studie [3]. Das Probenset umfasste 192 Proben von Frauen mit histologisch nachgewiesenen CIN3+ (Alter: 30-60 Jahre, Median: 34) und einer repräsentativen Auswahl an 1473 zytomorphologisch unauffälligen Frauen (Alter: 40-60 Jahre, Median: 49). Die Performance von PapilloCheck[®] war gleichwertig mit der des GP5+/6+-PCR EIA Assays, da der Test den „non-inferiority score test“ für den Nachweis der 14 Hochrisiko-Typen, die beide Assays detektieren, bestanden hat. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im März 2010 veröffentlicht [4]. In einer anderen Studie zeigte PapilloCheck[®] eine Intra-Labor Reproduzierbarkeit von 94%, der HC2-Test von 86%

In Kapitel 1.2.4 wird weiterhin darauf hingewiesen, dass PCR-basierte Tests zwar ihren festen Platz im wissenschaftlichen Umfeld haben, diese jedoch schwierig in der Routine einzusetzen sind. Unserer Meinung nach haben PCR-basierte HPV-Tests ihren Weg in die Routine bereits gefunden. Verschiedene Hersteller haben zur Qualitätssicherung und zur Adaption an die Laborroutine verschiedene Kontrollen in ihre Testsysteme integriert. So enthält PapilloCheck[®] z.B. eine integrierte Probenkontrolle, die die Qualität jeder einzelnen entnommenen Probe überprüft. Dies ist bei älteren Tests wie z.B. HC2 nicht gegeben. Ein Ausfall einer Probe, z.B. durch ungenügendes Probenmaterial wird hierbei nicht detektiert, wodurch es unter Umständen zu einem falsch negativen Befund kommen kann. Der PapilloCheck[®] Assay verfügt über integrierte Kontrollen, die jeden einzelnen Prozessschritt überprüfen (Probe, PCR, Hybridisierung). Bei Ausfall einer der Kontrollen wird die Analyse von der Auswertesoftware als invalide gewertet.

www.gbo.com

Greiner Bio-One GmbH, Maybachstr. 2, D-72636 Frickenhausen

Die Vorgabe der Verwendung von hochwertigen und validierten Komponenten (PCR-Gerät, Extraktion, DNA-Polymerase) von Seiten der Hersteller gewährleistet ebenfalls die kontinuierliche Qualität in der Routine.

Die Möglichkeit der Verwendung von Qualitätsstandards in der HPV-Routine, wie z.B. „WHO International Standards for HPV Types 16 and 18 DNA“ [6], ist für die Anwender eine zusätzliche Möglichkeit die Qualität ihrer verwendeten Test zu kontrollieren. Dasselbe gilt für die (freiwillige) Teilnahme an Ringversuchen für HPV, wie z.B. bei INSTAND e.v. (Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.) oder UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service). Die Bewertung der INSTAND-Ringversuche und der damit verbundene Zertifizierung erfolgt hierbei nach der Richtlinie der Bundesärztekammer (RilibÄK) zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Die Verteilung der Testsysteme bei der letzten Ringversuchsauswertung von INSTAND [7] spiegelt die Verbreitung PCR-basierter Systeme in der HPV-Routine wieder:

- 52 x PCR + Hybridisierung
- 39 x Hybrid Capture II
- 12 x Sequenzierung
- 9 x andere Systeme

Fazit:

Nach unserer Meinung ist ein PCR-basiertes System im Allgemeinen und der PapilloCheck® im Speziellen ein Kandidat für den Einsatz eines HPV-Tests im primären Screening, da der Test eine gute Balance zwischen klinischer Sensitivität und Spezifität für den Nachweis hochgradiger Krebsvorstufen besitzt. Wir bitten daher die in dieser Stellungnahme erläuterten Aspekte bei einer Überarbeitung des vorläufigen Berichtsplans zu berücksichtigen.

Mit freundlichen Grüßen

i.A. Jörg Stappert

Dr. Jörg Stappert
Head of Biochip Group
c/o Greiner Bio-One GmbH
Maybachstrasse 2
D-72636 Frickenhausen

Tel: 07022 / 948-425
Fax: 07022 / 948-444
mobil: 01733445025
E-mail: joerg.stappert@gbo.com; biochips@gbo.com
Web: <http://www.gbo.com/bioscience>

Literaturverzeichnis

- [1] Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
- [2] Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. *Int J Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):516-20.
- [3] POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, v Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ, Meijer CJ. *Int J Cancer*. 2004 May 20;110(1):94-101.
- [4] Comparison of the clinical performance of PapilloCheck human papillomavirus detection with that of the GP5+/6+-PCR-enzyme immunoassay in population-based cervical screening. Hesselink AT, Heideman DA, Berkhof J, Topal F, Pol RP, Meijer CJ, Snijders PJ. *J Clin Microbiol*. 2010 Mar;48(3):797-801. Epub 2009 Dec 30.
- [5] Comparison of the PapilloCheck DNA micro-array Human Papillomavirus detection assay with Hybrid Capture II and PCR-enzyme immunoassay using the GP5/6+ primer set. Jones J, Powell NG, Tristram A, Fiander AN, Hibbitts S. *J Clin Virol*. 2009 Jun;45(2):100-4. Epub 2009 Apr 24.
- [6] National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Potters Bar, South Mimms, Hertfordshire, UK , product number 06/202 for HPV type 16 DNA; product number 06/206 for HPV type 18 DNA
- [7] Endauswertung Ringversuch - Juni/Juli 2010 Virusgenom-Nachweis - Humane Papillomaviren (373) zur Differenzierung in "High Risk"- und "Low-Risk"-Typen und zur Typisierung (PCR-/NAT-HPV)
http://www.instandev.de/uploads/tx_nfextinstandpdf/373_Humane_Papillomaviren_Genom_Juni_Juli_2010_20100809a.pdf

A 1.6 Labor Prof. Enders + Partner, Stuttgart

Autoren:

Enders, Martin, Dr. med.

Schalasta, Gunnar, Dr. rer. nat.

Adresse:

Dr. rer. nat. Gunnar Schalasta

Rosenbergstr. 85

70193 Stuttgart

LABOR ENDERS

Prof. Gisela Enders & Partner · Partnerschaftsgesellschaft

Prof. Dr. med. habil. G. Enders · Postfach 10 12 36 · 70011 Stuttgart

IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

STUTTGART

Prof. Dr. med. habil. Gisela Enders
Ärztin für Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

Dr. med. Martin Enders*
Arzt für Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie
Arzt für Innere Medizin

Dr. med. R. Alkier*
Arzt für Labormedizin

Dr. med. T. Regnath*
Arzt für Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

Dr. med. K.-J. Lüthgens*
Arzt für Labormedizin

Dr. med. F. Tewald*
Arzt für Labormedizin

ESSLINGEN

Prof. Dr. med. habil. R. W. Braun*
Arzt für Labormedizin

* alle Kassen

EINGEGANGEN 21. Sep. 2010

Stuttgart, den 17.09.2010

Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms - Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

der vorläufige Berichtsplan zur „Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“ bedarf aus unserer Sicht einer Ergänzung. Wir begründen dies dahingehend, dass bei der Beschreibung der existierenden Methoden ein wesentliches Testverfahren fehlt.

Konkret vermissen wir bei der Auflistung bestehender Nachweismethoden den von Gen-Probe angebotenen Aptima-HPV-Test. Sie erwähnen bisher lediglich den Qiagen Test Hybrid Capture II (HC2) sowie den PCR-Test.

Nach unserem Informationsstand ist der Aptima-HPV-Test in der Lage, alle anerkannt pathogenen HPV-Typen zu erkennen. Zudem liegen möglicherweise weitere Vorteile des Aptima-HPV-Tests in der im Vergleich zum HPV-DNA-Nachweis mittels HC2-Test oder PCR verbesserten Spezifität.

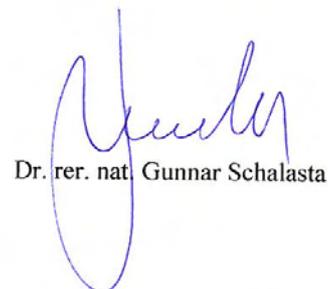
Wir würden uns aus genannten Gründen aus heutiger Sicht bei vergleichbarer Abrechenbarkeit zum PCR-Test für den Aptima-HPV-Test von Gen-Probe entscheiden.

Wir bitten um Prüfung!

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Martin Enders



Dr. rer. nat. Gunnar Schalasta

STUTTGART

Rosenbergstraße 85
70193 Stuttgart

Telefon (0711) 63 57-0
Telefax (0711) 63 57-202

BW-Bank
BLZ 600 501 01
Konto 2 723 763

Deutsche
Apotheker- und Ärztebank
BLZ 600 906 09
Konto 573 53 35

Postfach 10 12 36
70011 Stuttgart

Dresdner Bank AG
BLZ 600 800 00
Konto 151 590 100

ESSLINGEN

Hirschlandstraße 97
73730 Esslingen

Telefon (0711) 3103 - 32 51
Telefax (0711) 3103 - 33 44

Postfach 10 07 53
73707 Esslingen

Deutsche Bank
BLZ 600 700 24
Konto 12 10 111

Internet: www.labor-enders.de
E-Mail: mail@labor-enders.de

Eingetragen im
Partnerschaftsregister Stuttgart PR 63

A 1.7 QIAGEN

Autoren:

Götte, Hartmut, Dr.

Adresse:

Dr. Hartmut Götte

Quiagenstr. 1

40724 Hilden

Wir hoffen mit unseren Anregungen zu einer sachgerechten und ressourcensparenden Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms beizutragen. Für weitere Informationen und Nachfragen stehen wir natürlich jederzeit gerne zur Verfügung. Die „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ ist beigefügt. Die Vollversion der zitierten Texte wird Ihnen gemäß Leitfaden zum Stimmnahmeverfahren wunschgemäß in elektronischer Form zur Verfügung gestellt.

Mit freundlichen Grüßen



(Dr. H. Götte)

- 1) Dillner et al., Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. British Medical Journal 2008, 337, a1754.
- 2) Mittendorf et al, HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. Köln: DAHTA@DIMDI; 2007 (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 58).
- 3) Scrozynski et al., Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und der Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Köln: DAHTA@DIMDI; 2010 (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 98).
- 4) Luyten et al., Risk-adapted primary HPV cervical cancer screening project in Wolfsburg, Germany – Experience over 3 years. Journal of Clinical Virology 46 (2009), S3, S5–S10.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Harlfinger, Werner, Dr. med.

Adresse:

Dr. med. Werner Harlfinger

Emmeransstr. 3

55116 Mainz

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum
Berichtsplan
[S10-01]
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln**

Re: Vorläufiger Berichtsplan S10-01
Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

mein Name ist San.Rat Dr. Werner Harlfinger und ich möchte hiermit gerne eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms abgeben.

Ich bin praktizierender Gynäkologe und stellvertretender Vorsitzender der Vertreterversammlung der KV Rheinland-Pfalz. Desweiteren bin ich der Vorsitzende des Landesverbands Rheinland-Pfalz des Berufsverbandes der Frauenärzte. Außerdem bin ich Studienleiter der Rhein-Saar-Studie, eine Studie der Landesverbände Rheinland-Pfalz und Saarland des Berufsverbandes. Diese Studie hat.....Ich bin seit 29 Jahren als Gynäkologe tätig und somit der Frauengesundheit verpflichtet. Ich werde – wie angegeben in dem Leitfaden – ausschließlich auf die im vorläufigen Berichtsplan erwähnten Fragestellungen und Problematiken eingehen ebenso wie auf gewisse Vermutungen, die meines Erachtens das Protokoll beeinflusst haben. Ich werde ebenfalls auf wichtige Punkte aufmerksam machen, die meiner Meinung nach keine Beachtung gefunden haben.

Die Autoren des Projektplans haben die Wichtigkeit dieses Projekts mit all den wichtigen Punkten und Herausforderungen erkannt und ausführlich dargestellt. Die Zielsetzung des Projektes ist klar definiert, die patientenrelevanten Endpunkte genau identifiziert. Meiner Meinung nach gibt es aber drei Bereiche, die mir kritisch erscheinen, die spezifizierte Zielsetzung zu erreichen. Dazu möchte ich folgende Anmerkungen machen bzw. folgende Fragen stellen:

1. Hinsichtlich des unbestreitbaren Erfolgs der Zytologie bezogen auf die Senkung der Mortalität des Zervixkarzinoms ist zu fragen, ob der Projektplan

vorsieht, dem Rechnung zu tragen und die Auswirkung eines Paradigmenwechsels zum HPV-Primärscreening ohne jedwede Morphologie im angemessenen Rahmen berücksichtigt.

2. Basierend auf einigen im Projektplan erwähnten Annahmen möchte ich fragen, ob es wirklich eine unvoreingenommene Betrachtung aller potentiell in Frage kommenden Screening-Modelle gibt, die die derzeitige Situation verbessern könnten.
3. Sind eventuell andere, neuere zytologische Technologien wie z.B. die Dünnschichtzytologie, nicht berücksichtigt worden, die nachweislich in Kombination mit molekularen Methoden die höchste Wirksamkeit erreichen könnten? Die Flüssigkeit würde ermöglichen, alle Tests aus einer einzigen Probe durchzuführen.

Sind die aufgestellten Kriterien genügend, um die Wirksamkeit zu beurteilen?

Es wurde auf S. 17 deutlich formuliert, dass die kardinale Frage ist, ob durch den Einsatz des Screeningverfahrens die Zervixkarzinominzidenz und die Langzeitmortalität (und m.E. –morbidity) durch die Vermeidung von zervixkarzinombedingten Todesfällen reduziert werden können. Als ein praktizierender Gynäkologe bin ich überzeugt, dass dies das einzige relevante Ergebnis sein kann.

Es ist eine unleugbare Tatsache, dass die Einführung des Zytologie-basierten CxCa-Screenings in Deutschland sowie in anderen Ländern, die dies eingeführt haben, die Inzidenz sowie die Mortalität des Zervixkarzinoms signifikant gesenkt hat.

Die deutschen Daten, die fast 40 Jahre umfassen, zeigen, dass seit der Einführung des Pap-Tests eine fast 70-prozentige Reduktion der Fälle von invasiven Zervixkarzinomen erreicht werden konnte. Über diese 40 Jahre darf nicht hinweggeschaut werden. Wir alle wissen, dass das Zervixkarzinom eine Krankheit ist, die sich in einem längeren, 10 bis 20 Jahre umfassenden Zeitraum entwickelt, von der Infektion mit onkogenen HPV-Typen bis zum invasiven Karzinom.

Bis heute gibt es keine vergleichbaren "real life" Langzeit-Vergleichsdaten zur Wirksamkeit der HPV Testung alleine hinsichtlich der Reduktion von Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms. Die verfügbaren veröffentlichten HPV Studien sind kontrollierte Studien, die das Routine-Screening ungenügend abbilden. Sie haben ausnahmslos immer das zytologische Screening mit eingeschlossen, sozusagen als "Sicherheitsnetz". Keine einzige Studie umfasst einen genügend langen Zeitraum, um die Auswirkung auf die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms wirklich zu bewerten.

Daher ist es meines Erachtens etwas beunruhigend, dass eines der im Projektplan erwähnten Kriterien ist, dass nur randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) mit eingeschlossen werden sollen, deren Beobachtungsdauer mindestens **ein** Jahr umfasst. Hinblickend auf meine oben angeführten Erläuterungen ist der Zeitraum von einem Jahr deutlich zu kurz, um die „patientenrelevanten Endpunkte wie generelles Überleben, tumorspezifisches-Überleben, Inzidenz des Zervixkarzinoms etc. zu beurteilen. Im Projektplan ist deutlich formuliert: „Kurzeffektmaße wie die diagnostische Testgüte sind allein keine ausreichenden Kriterien zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens einer Krebsfrüherkennungsuntersuchung.“

Eine der oft zitierten „Schlüsselstudien“ - durchgeführt von Kollegen in Finnland -die zum Ziel hatte, die Wirksamkeit von HPV Primärscreening zu untersuchen, hat dieses Problem erkannt. Die Autoren berichten von viel versprechenden Resultaten für die HPV Testung im Vergleich zur konventionellen Zytologie in einem Zeitraum von 5 Jahren, während sie gleichzeitig darauf hinweisen, dass ein längerer Zeitraum – bis zu 10 Jahren - vonnöten ist, um weiterführende Information zu erhalten: “To reach optimal information not only on the effectiveness of primary HPV screening based programme but also on performance and screening policies, we need to continue the randomized screening protocol at least for an entire follow-up screening round – that is up to 10 years after the introduction of the study.”[1]

British Columbia, Kanada, hat in den 1960er Jahren ein organisiertes, zentral erfasstes zytologisches Früherkennungsprogramm eingeführt. Sie haben somit die administrative Infrastruktur, die in Deutschland mit seinem opportunistischem Screening nicht vorhanden ist.

Kürzlich wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie gestartet, die zum Ziel hat, HPV Screening in der kanadischen Screeningpopulation zu evaluieren. Geplant sind 3 Screening-Runden: Zu Beginn, nach 2 und nach 4 Jahren. In dieser Studie wird auch die Dünnschichtzytologie als Basismedium verwendet.[2]

Bei den bisher publizierten HPV-Studien erscheint mir neben der Zeitdauer die Anzahl der Fälle mit invasiven Zervixkarzinom im HPV-Arm ebenso unzureichend.

Es gibt einige seltene, wenngleich auch beunruhigende Berichte von Fällen mit falsch-negativem HPV Testergebnis trotz nachgewiesenen zervikalen sowie endozervikalen Karzinomen. Bis heute wurden nur wenige Daten generiert, um diese Fragestellung näher zu untersuchen. [3] In einer großangelegten HPV-Studie, durchgeführt mit dem Digene hc2 Test und einem nicht-FDA genehmigten Probenmedium waren 2 von 3 Proben von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom negativ auf HPV getestet. Sehr befremdend war die Erklärung der Autoren: “since carcinomas are more frequently found to have technical false-negative hrHPV results when compared to precursor lesions, this is not surprising.” [4] Daten von einer anderen großen Studie, die HPV Testung im Primärscreening

evaluiert hat - veröffentlicht von Kollegen aus Schweden – zeigen, dass einer der 6 Fälle mit invasivem Karzinom negativ getestet wurde für high-risk HPV Typen. [5]

Eine große Meta-Analyse von mehr als 14.000 Fällen mit invasiven Karzinomen berichtet, dass in nur 87% der Tumore HPV nachgewiesen werden konnte. [6]

Andere Studien aus Griechenland [7] und den USA [8] zeigten, dass HPV-Testung alleine zum Übersehen von wichtigen Pathologien führen kann.

Wir wissen, dass die Entdeckung von hochgradigen Dysplasien als Vorläufer von Karzinomen essentiell ist, um die Inzidenz von Zervixkarzinomen zu reduzieren. Somit kann das Nicht-Entdecken von invasiven Zervixkarzinomen zu verhängnisvollen Konsequenzen führen, wenn das Screening-Intervall verlängert wird. Somit ist es entscheidend, dass jeder HPV-RCT genügend Fälle von invasiven Zervixkarzinomen vorweisen sollte, um diesen so wichtigen Sicherheitsaspekt vor allem für die Patientinnen entsprechend zu adressieren.

Sind wir offen gegenüber ALLEN neuen Methoden?

Es ist auffällig, dass in dem vorliegenden Projektplan die Dünnschichtzytologie mit keinem Wort erwähnt wird. Ich bin mir sehr bewusst über die kontroverse Diskussion, die seit langem gerade in unserem Land geführt wird. Es ist richtig, dass wir skeptisch und vorsichtig all die Studien beurteilen müssen, die in den letzten Jahren in den medizinischen Journalen erschienen sind und von einer signifikanten Verbesserung mit dieser Methode in der Entdeckung von hochgradigen Dysplasien berichten. Aber ebenso kritisch sollten wir die Minderheit von Studien betrachten, die die Wirksamkeit der Dünnschichtzytologie anzweifeln.

Wir müssen erkennen, dass im Prinzip alle Studien, die Screening-Methoden untersuchen – einschließlich der Meta-Analyse von Arbyn et al. - Einschränkungen unterliegen. Der Grundpfeiler jeder wissenschaftlichen Untersuchung ist die Reproduzierbarkeit und zumindest eine Dünnschichtmethode (ThinPrep) scheint dieses Kriterium zu treffen. [9-12] Diese veröffentlichten Studien zeigen verschiedene Studienprotokolle auf und sind auf verschiedenen Teilen der Welt durchgeführt worden. Eine unabhängige englische Studie berichtet, dass – wenn Dünnschichtzytologie eingesetzt wurde – die zusätzliche HPV Testung die Entdeckung von hochgradigen Dysplasien nicht erhöht hat. [13]

Nun wurde kürzlich eine Studie zur Dünnschichtzytologie und Computerassistenz unter Routinebedingungen in Deutschland durchgeführt – die Rhein-Saar-Studie, die hoffentlich in der Bewertung des IQWiG mit einbezogen werden wird.

Die Rhein-Saar-Studie wurde initiiert vom Berufsverband der Frauenärzte, von den Landesverbänden Saarland und Rheinland-Pfalz. Für Rheinland-Pfalz bin ich der verantwortliche Studienleiter. Diese Studie umfasste im Ganzen mehr als 21.000

Frauen und wurde prospektiv und randomisiert durchgeführt. Im Studienprotokoll wurden 3 Arme festgelegt (statistisch berechnet durch Frau Prof. Stefanie Klug, damals IMBEI, Mainz). 10.000 Frauen (nur GKV-Versicherte) wurden entsprechend dem Randomisierungsschema der konventionellen Zytologie zugeführt, die im Routine-Zytologielabor durchgeführt wurde. Die anderen 10.000 Frauen (ebenfalls nur GKV-Versicherte) wurden entsprechend dem Randomisierungsschema dem Dünnschichtarm zugeführt. Die Testung auf Dünnschichtzytologie (ThinPrep-Verfahren) erfolgte zentral im Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik (ZPZ) Köln. Dieses Labor war zur Studienzeit das einzige Labor in Deutschland, welches damals genügend Erfahrung mit der computerassistierten Dünnschichtzytologie (ThinPrep Imaging System) hatte. Die Präparate wurden in Köln zunächst mit dem Imager gescreent und dann entsprechend den Vorgaben des Herstellers mit dem dazugehörigen Mikroskop befundet. Die Präparate wurden dann anschließend von anderen Mitarbeiterinnen ohne Computerassistenz befundet. Alle Ergebnisse aus dem ZPZ, ebenso wie die Daten der konventionellen Zytologie, wurden zentral ins IMBEI geleitet, welches mit der Auswertung der Studie beauftragt war. Die Studie ist mittlerweile fertig ausgewertet, das Manuskript ist erstellt und wird in den nächsten Tagen zur Publikation eingereicht. Die Ergebnisse sind der Weltöffentlichkeit zum ersten Mal auf dem EUROGIN-Kongress im Februar 2010 in Monaco vorgestellt worden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Dünnschichtzytologie – namentlich das ThinPrep-Verfahren – eine histologisch bestätigte 3.02-fach höhere Findungsrate bei hochgradigen Dysplasien (CIN 3+, zytologischer Cut-Off: Pap IIID+) hat als die konventionelle Zytologie. Die computerassistierte Dünnschichtzytologie zeigt eine histologisch bestätigte 3.6-fach höhere Findungsrate bei hochgradigen Dysplasien (CIN 3+, zytologischer Cut-Off: Pap IIID+).

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass zumindest unter Routinebedingungen eines opportunistischen Screening-Systems die ThinPrep-Dünnschichtzytologie im Vergleich mit konventioneller Zytologie signifikant die Sensitivität für histologisch bestätigte CIN I+, CIN II+ und CIN III+ erhöht. [14]

Es ist davon auszugehen, dass die Befürworter des HPV Primärscreenings die vorgestellten Daten zur Überlegenheit der Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Zytologie nicht ernst nehmen. Der überwiegende Teil der HPV-Studien hat die konventionelle Zytologie als Vergleichstest gewählt. In der oben erwähnten schwedischen Studie, Nacleur et al., hat den Einsatz der konventionellen Zytologie anstatt von Dünnschichtzytologie als Limitation der Studie aufgeführt und zitiert eine weitere schwedische Studie, welche eine erhöhte Detektion von CIN 2+ mit ThinPrep Dünnschichtzytologie gefunden hat. [15]

Eine Durchsicht von Studien, die HPV Testung mit ThinPrep Dünnschichtzytologie vergleichen, ergibt eine nur mäßige Zunahme der relativen Sensitivität mit HPV und ansonsten eine Treffgenauigkeit, die die ThinPrep Dünnschichtzytologie favorisiert [9, 16-19]. Auch die von mir schon erwähnte kanadische „FOCAL“ Studie wird exklusiv nur mit ThinPrep Dünnschichtzytologie durchgeführt. [2]

In dem vom IQWiG erstellten Projektplan sollte ein ganz wichtiger Punkt in die Evaluierung der Wirksamkeit von Screeningmethoden einbezüglich molekularer Testung im Allgemeinen und der HPV-Testung im Besonderen berücksichtigt werden. Dieser Punkt ist ebenfalls von Nacleur et al. Beschrieben worden und ist der Schlüsselfaktor für die kanadische FOCAL-Studie: Der Einsatz von Dünnschichtzytologie “would simplify the logistics of HPV DNA testing with cytologic triage.” [5]

Die Akzeptanz der HPV-Testung in den USA – entweder als Triage bei zytologisch auffälligen Patientinnen oder als HPV Co-Testung bei Frauen über 30 Jahren –ist eindeutig erleichtert worden durch die uneingeschränkte Akzeptanz der Dünnschicht- bzw. der Flüssigkeitszytologie (Anmerkung: Nur das ThinPrep-Medium ist in den USA für die weitere Testung mit molekularen Markern etc. vom FDA zugelassen).

Sollten weitere Studien zeigen, dass HPV Primärscreening nicht nur sicher und effektiv, sondern auch noch kosteneffizient ist, wird es immer noch einen Bedarf an Zytologie geben. Nicht nur für Frauen über 30 Jahren mit positivem HPV Befund, sondern auch für Frauen unter 30 Jahren. Somit scheint es nur ein logischer und kluger Schritt zu sein, die Dünnschichtzytologie einzuführen.

Zusammenfassung

Das IQWiG ist beauftragt worden, eine Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms zu erstellen. Diese Nutzenbewertung könnte die momentane Krebsfrüherkennungsuntersuchung in Frage stellen. Die bisherige Methode hat wie keine andere Methode zuvor die Inzidenz einer Krebsart, namentlich das Zervixkarzinom, über 70% reduzieren können. Es darf dabei aber nicht nur auf den alleinigen Abstrich geschaut werden, sondern man muss immer den Gesamtheitsansatz im Blick haben.

Es muss absolut sicher gestellt sein, dass diese Bewertung umfassend erstellt wird und dass neue, nicht-zytologische Methoden den bisherigen, so erfolgreichen Standard mindestens erreichen, wenn nicht übertreffen – gemessen an den patientenrelevanten Endpunkten.

Wie oben erwähnt, ist die HPV-Testung, entgegen der Ansicht einiger enthusiastischer Befürworter oder Marketingabteilungen von gewissen Firmen, nicht das alleinige Seeligmachende, genauso wenig wie die Zytologie.

Bevor man ernsthaft überlegt, die Zytologie als Primärscreening abzulösen mit einer anderen, nicht zytologisch basierten Methode und im Tausch gleichzeitig die Screeningintervalle hochsetzt, sollte man sich sehr genau der Risiken bewusst sein, die der Amerikaner Dr. Austin in seinem Review beschreibt. [3]

Deutschland hat ein opportunistisches Screening mit jährlichen Intervallen, die 3-jährliche Teilnahme beträgt ca. 85%, jährlich ca. 50%. Wenn das Intervall auf 2 bis 3 Jahre ausgedehnt werden sollte, bedeutet dies 4 bis 5 Jahre in der Realität? Daten aus Europa, Australien und den USA haben gezeigt, dass die meisten Frauen ihre Teilnahmerate überschätzen und somit ihr eigenes Risiko unterschätzen. [20]

Wir müssen auch neue, zytologisch basierte Methoden sehr Ernst nehmen, wenn sie zeigen, dass sie der konventionellen Zytologie deutlich überlegen sind. Es ist durchaus vorstellbar, dass die Überlegenheit z.B. Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Zytologie auch zur maßvollen Erhöhung des Screening-Intervalls und zur Kostenersparnis führen könnte.

Jedenfalls sollte auf alle Fälle der kombinierte potentielle Vorteil der Dünnschichtzytologie als das bevorzugte Medium für HPV und andere molekulare Tests sowie die verbesserte zytologische Treffgenauigkeit sehr ernsthaft in Betracht gezogen werden bezüglich der zukünftigen Entscheidung.

Interessenkonflikte

Zum Thema Interessenkonflikte möchte ich noch einen Kommentar ergänzen. Ich habe keinen Zweifel, dass jeder, der zu diesem so wichtigen Projekt eine Stellungnahme abgibt, jeden potentiellen finanziellen Konflikt entsprechend angeben wird. Die Angabe von finanziellen Konflikten ist nun auch in Deutschland ein übliches Verfahren geworden. Es gibt aber noch eine andere Art von Interessenkonflikt, die in letzter Zeit zunehmend diskutiert wird, den sogenannten „intellektuellen“ Interessenkonflikt. Einige wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die Leitlinien erstellen, haben sich kürzlich mit diesem wichtigen Thema beschäftigt. [21] Eine dieser Organisationen, das „American College of Chest Physicians“ (ACCP) definiert den intellektuellen Interessenkonflikt „as academic activities that create potential for the attachment to a specific point of view that could unduly affect an individual's judgment about a specific recommendation.“

Die ACCP Leitlinien-Arbeitsgruppe hält die Zuwendung von Förderungsprämien oder auch die Teilnahme an Forschungsprojekten oder Kommentaren als wichtigen intellektuellen Konflikt.

Diese Sichtweise mag uns sehr streng erscheinen und Personen mit ausgewiesener Expertise ausschließen, aber meiner Meinung nach ist es durchaus vorstellbar, dass eine Person, die die gesamte berufliche Karriere auf die Untersuchung der HPV - Ätiologie und -Testung ausgerichtet hat, bezüglich Empfehlungen von HPV-Testung im Primärscreening davon beeinflusst sein kann.

Auch wenn wir alle verschiedene Standpunkte und Meinungen vertreten mögen bezüglich des Nutzens eines HPV-Tests im Primärscreening, habe ich keinen Zweifel daran, dass wir alle das Beste für unsere Patientinnen wollen. Daher müssen wir sicherstellen, dass die Entscheidungen und Empfehlungen, die wir treffen, basiert sind auf einer umfangreichen Recherche und Analyse aller zur Verfügung stehenden Daten und nicht auf der Meinung von Befürwortern der verschiedenen Methoden.

Mit freundlichen Grüßen,

A 2.2 Zimmermann, Joachim

Adresse:

Joachim Zimmermann
Halbinselstr. 37
88142 Wasserburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorl. Berichtsplan
Auftragsnr. S10-01
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

EINGEGANGEN 20. Sep. 2010

Wasserburg, 16.09.2010

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

ich bin als Frauenarzt niedergelassen, meiner Praxis ist ein zytologisches und molekularbiologisches Labor angeschlossen. Seit 14 Jahren wenden wir die HPV-Diagnostik als ergänzende Untersuchungsmethode bei auffälligen, zytologischen Befunden an.

Über 10 Jahre habe ich als einziges, handelsübliches, validiertes Verfahren den HC2-Test angewandt (ca. 6000 Tests p.a.).

Im Laufe dieser Zeit sind mir wiederholte Male „falsch-negative“ Befunde (Zytologisch/Histologisch eindeutig positiv, HC2 negativ) aufgefallen. Das Material habe ich an die damalige Firma Digene® geschickt, ohne jemals eine Stellungnahme zu diesen diskrepanten Befunden erhalten zu haben.

Nachdem auch eine Patientin zwei Jahre nach einem negativen HPV-Test an einem Zervixkarzinom verstorben ist, bin ich der Sache nachgegangen und zu dem Schluss gekommen, dass die Ursache hierfür, ein gravierender Fehler im System ist. Die Qualität des zugesandten Materials wird nicht bestimmt. (Auch wenn ich ein ungebrauchtes Röhrchen teste, erhalte ich ein negatives Ergebnis ohne Hinweis darauf, dass die Probe ungültig ist).

Unter Studienbedingungen, in denen die Probenentnahmen wahrscheinlich sorgfältig abgenommen werden, tritt dieses Ereignis im Gegensatz zur alltäglichen Anwendung des Tests sehr selten auf.

Sollte der HPV-Test (HC2) im Primärscreening des Zervixkarzinoms mit Intervallverlängerung, ohne entsprechend ergänzende Untersuchungen (wie bisher die Zytologie) eingeführt werden, kann so ein potentieller Fehler enorme Bedeutung haben.



Aus diesem Grund habe ich mein Labor bei der HPV-Testung auf ein amplifizierendes Verfahren (PapilloCheck® der Fa. Greiner) umgestellt.
Bei diesem Test erfolgt parallel eine Überprüfung, ob ausreichend Material in der Probe vorhanden ist, durch den Nachweis von ADAT1 (Housekeeping-Gen). Auch andere amplifizierende Methoden (z. B. Abbott, Roche) führen ein Probenqualitätsnachweis durch.

So bestätigte sich meine Vermutung, dass wir immer wieder mangelhafte Proben von einsendenden Kollegen, die auf Grund von zu wenig Material nicht beurteilbar sind, erhalten.

Bei der Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms bitte ich Sie **eindringlich**, diese Mängel in die Bewertung ein zu beziehen.

Durch meine praktischen Erfahrungen mit dem routinemäßigen Einsatz amplifizierender Methoden bin ich zu folgenden Erkenntnissen gekommen:

– Es wäre schön, wenn bei der Nutzenbewertung des HPV-Tests, auch praktische Gesichtspunkte berücksichtigt werden -

1. Durch den Einsatz amplifizierender Testverfahren ist mir die Bedeutung der Genotypisierung - zumindest der aggressivsten High-Risk-Typen (z. B. 16 / 18 / 31) - klar geworden, da dieser Typennachweis auch bei der Risikoeinschätzung immer mehr an Bedeutung gewinnt.
2. Bei zunehmendem Testvolumen werden sich die Preise zwischen einer simplen „High-Risk“-Bestimmung und einer partiellen Genotypisierung künftig angleichen. Aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten sollte eine hochsensitive amplifizierende Methode als Standard evaluiert werden, da, wie beim Chlamydien-Screening durch ein Poolen von Proben, die Kosten für ein HPV-Screening mehr als halbiert werden könnten.
3. Bei der Methodenwahl ist es wichtig, dass aus dem entnommenen Material zur HPV-Testung gleichzeitig auch ein zytologisches Präparat erstellt werden kann, da im Falle eines positiven HPV-Testes der betroffenen Frau, eine unangenehme Zweituntersuchung mit erneuter Probenentnahme erspart bleiben kann.

Berücksichtigt werden sollte auch die Entwicklung neuer sensitiver Verfahren. Diese nehmen rasant zu und je spezifischer ein Test ist, umso mehr können wir die Risikogruppe, die ein mögliches Karzinom entwickelt, einschränken. Zum Beispiel durch den direkten/indirekten Nachweis einer HPV-DNA-Integration. Hierzu zählen der CINtec® PLUS-Test der Fa. mtm laboratories AG, welcher durch P16 indirekt die Überexpression von E6/E7 nachweist, oder der APTIMA® HPV-Test der Fa. Gen-Probe, welcher mRNA E6/E7 nachweist. Bei diesen Testverfahren ist die höhere Spezifität bei gleich bleibender Sensitivität belegt.



Er wäre bedauerlich wenn innovative, bereits belegte Testverfahren, durch das Einführen von eher veralteten Methoden auf Jahre hinaus verhindert werden.

Aus Sicht des niedergelassenen Gynäkologen, der letztendlich die neuen Screeningverfahren umsetzen muss, stellt sich die Frage, wie den Änderungen, bei denen die Kolposkopie eine bedeutende Rolle spielt, nachgekommen werden soll. Laut Aussagen unserer Meinungsbildner (u. a. Herr Prof. Dr. med. Petry K. Ulrich – Frauenklinik Wolfsburg) gibt es in Deutschland maximal eine handvoll Ärzte die die Kolposkopie auch tatsächlich beherrschen.

Die Ausbildung hierfür ist sehr zeitintensiv. Es bedarf Jahre bis ausreichend qualifizierte Kolposkopiker ausgebildet worden sind, um den durch ein HPV-Test Primärscreening entstandenen Bedarf zu decken.

Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen



Joachim Zimmermann

Anlagen
Studie PapilloCheck® – Fa. Greiner
Studie Aptima HPV-Test – Fa. Gen-Probe
Studie CINTec PLUS – mtm laboratories AG

