

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.10.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Aktualisierung der Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms (Auftrag S10-01) mit der nachfolgend genannten Zielstellung beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Beantwortung der Frage, ob und gegebenenfalls welche Änderungen des Fazits des Abschlussberichts S10-01 sich aus zwischenzeitlich publizierter Literatur zum Thema des Auftrags S10-01 ergeben.

## **Methoden**

Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag S10-01. Bei der Informationsbeschaffung waren folgende Abweichungen vorgesehen: Gemäß aktuellem Vorgehen erfolgte die Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal und auf eine Suche in Kongressbänden wurde vollständig verzichtet. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr eingeschlossen, die eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Primärscreening gegenüber einer Strategie, die ausschließlich zytologiebasierte diagnostische Testverfahren im Primärscreening einsetzt, im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 06.11.2013 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie die öffentlich zugänglichen Studienregister Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal durchsucht.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche und aus der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie für potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und

relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

## **Ergebnisse**

Studien, die die Kriterien zum Einschluss in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 4.1 des Abschlussberichts S10-01) grundsätzlich erfüllten, waren nicht zwangsläufig für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens geeignet. Der Methodik des Abschlussberichts S10-01 folgend wurden zur Nutzenbewertung primär Daten zu inzidenten Fällen herangezogen. Zugleich konnte die Bewertung inzidenter Fälle nur auf den Ergebnissen einer zweiten Screeningrunde basieren. In Übereinstimmung mit der methodischen Vorgehensweise des Abschlussberichts S10-01 bezieht sich daher die Nutzenbewertung primär auf die Ergebnisse der zweiten Screeningrunde.

Gegenüber den 5 im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten zusätzlichen Studien gefunden. Es wurde eine neue Publikation zur im Abschlussbericht S10-01 berücksichtigten POBASCAM-Studie mit neuen Studienergebnissen identifiziert.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen 5 Studien waren jeweils populationsbasierte randomisierte kontrollierte Interventionsstudien und untersuchten eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Primärscreening gegenüber einer Strategie, die ausschließlich zytologiebasierte diagnostische Testverfahren im Primärscreening einsetzte, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+.

Für den Endpunkt CIN 3+ ergab sich eine substanzielle (erste Screeningrunde) bzw. mittelmäßige (zweite Screeningrunde) Heterogenität zwischen den Studien, weshalb jeweils auf die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet wurde. Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigten mit Ausnahme der ARTISTIC-Studie eine höhere Identifikationsrate von CIN 3+ bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren als bei Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein. Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergaben sich jedoch keine gleichgerichteten Unterschiede mehr, da unter den gleichgerichteten Studien das Gewicht der Studien mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied weniger als 50 % betrug. In der Nutzenbewertung ergab sich für den Endpunkt CIN 3+ ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer niedrigeren Inzidenz von CIN 3+ führt als die Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein.

Für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom zeigten die Ergebnisse der ersten Screeningrunde heterogene Ergebnisse ohne erkennbare Richtung der Unterschiede. In der Nutzenbewertung ergab sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten

Verfahren zu einer niedrigeren Zervixkarzinominzidenz führt als die Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein.

Für den Endpunkt CIN 3 / CIS ergab sich für beide Screeningrunden eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien, weshalb jeweils auf die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet wurde. Die Ergebnisse der ersten Screeningrunde zeigten mit Ausnahme der ARTISTIC-Studie eine höhere Identifikationsrate von CIN 3 / CIS bei Einsatz einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren als bei Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein. Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergaben sich jedoch keine gleichgerichteten Unterschiede mehr, da der Unterschied in POBASCAM nicht mehr statistisch signifikant war und damit unter den gleichgerichteten Studien das Gewicht der Studien mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied weniger als 50 % betrug. In der Nutzenbewertung lag unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse für den Endpunkt CIN 3 / CIS kein Anhaltspunkt mehr für einen Effekt der HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem zytologiebasierten Verfahren allein vor. Da unter Einbezug der zusätzlichen Ergebnisse der Effekt der POBASCAM-Studie nicht mehr statistisch signifikant war, lagen keine gleichgerichteten Effekte mehr vor.

### **Fazit**

Die vorliegende Nutzenbewertung der HPV-Diagnostik bezog sich auf die patientenrelevanten Endpunkte CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+, da nur zu diesen Endpunkten Daten vorlagen. Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lieferten die eingeschlossenen Publikationen keine Daten.

Für die Bewertung der Endpunkte CIN 3+ und invasives Zervixkarzinom ergab sich unter Berücksichtigung der zusätzlich identifizierten Publikation zur POBASCAM-Studie keine Änderung gegenüber dem Abschlussbericht S10-01.

Für den Endpunkt CIN 3+ ergab sich in der Nutzenbewertung auch unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse ein Hinweis auf einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening.

Auch für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom zeigte sich unter Berücksichtigung der zusätzlichen Ergebnisse der POBASCAM-Studie ein Hinweis auf einen Nutzen.

Eine Änderung gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 ergab sich für die Bewertung des Endpunkts CIN 3 / CIS. In der Nutzenbewertung lag unter Berücksichtigung der neuen

Ergebnisse aus der POBASCAM-Studie für den Endpunkt CIN 3 / CIS kein Anhaltspunkt für einen Effekt der HPV-Diagnostik mehr vor.

Aufgrund unzureichender Datenlage blieb hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität der Nutzen des HPV-Screenings unklar. Auch war eine vergleichende Bewertung des Schadens einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie nicht möglich.

Wie im Abschlussbericht S10-01 konnte keine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie ausgesprochen werden.

**Schlagwörter:** Reihenuntersuchung, Papillomavirus-Infektionen, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Mass Screening, Papillomavirus Infections, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review