

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt, eine Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms durchzuführen.

### **Fragestellung**

Das Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war

- die vergleichende Nutzenbewertung der HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Primärscreening gegenüber einer Strategie, die ausschließlich zytologiebasierte diagnostische Testverfahren im Primärscreening einsetzt,

hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Darüber hinaus zielte die Untersuchung darauf ab, verschiedene Screeningstrategien, welche zytologische und HPV-basierte diagnostische Verfahren im Primärscreening miteinander kombinieren, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untereinander zu vergleichen.

### **Methoden**

Die Methoden der vorliegenden Bewertung wurden in einem vorläufigen Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.08.2010 am 23.08.2010 im Internet publiziert und zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 29.11.2010) publiziert.

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. 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, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum 1990 bis 02.09.2010. Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister und Kongressbände internationaler HPV-Konferenzen durchsucht sowie die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen berücksichtigt. Zudem wurden Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien zu den relevanten Endpunkten dargestellt.

Gemäß dem biologischen Modell der Entstehung des Zervixkarzinoms waren für eine bewertende Aussage zum Nutzen einer Screeningstrategie Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu unterschiedlichen Zeitpunkten in einen Gesamtzusammenhang zu bringen.

Für das Ziel der Reduktion der Zervixkarzinominzidenz sind die Identifikation und die Therapie hochgradiger Dysplasien, die mit einem erhöhten Risiko für ein Zervixkarzinom einhergehen, notwendig. Auf den Nutzen einer Screeningstrategie kann jedoch erst dann geschlossen werden, wenn eine Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms oder eine Reduktion der Sterblichkeit resultiert.

## **Ergebnisse**

Insgesamt erfüllten 7 zunächst relevant erscheinende Studien die für diesen Vorbericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss (8 Vergleiche). Davon konnten 5 Studien zu 6 Vergleichen in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, die im Folgenden als 6 Studien bezeichnet werden.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse aus Sankaranarayanan 2009 der Vollständigkeit halber dargestellt. Diese Studie erfüllte grundsätzlich die Kriterien zum Einschluss in die Nutzenbewertung. Aufgrund von Unterschieden hinsichtlich der Population (screeningnaiv) und des Screeningkontextes (einmalige Intervention in einem Schwellenland) war jedoch keine Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext gegeben. Deshalb wurden die berichteten Daten nicht im Rahmen der Generierung von zusammenfassenden Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen berücksichtigt.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen 6 Studien waren jeweils populationsbasierte randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen und wurden multizentrisch durchgeführt. Insgesamt wurden 235 613 Frauen randomisiert.

In einer Studie wurde eine HPV-Diagnostik mit Zytologie-Triage mit einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren verglichen. 4 Studien untersuchten eine Kombination aus HPV-Diagnostik und einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren. HPV-Diagnostik alleine im Vergleich zu einem ausschließlich zytologiebasierten Verfahren wurde in einer Studie untersucht. Für 4 Studien lagen verwertbare Daten zu einer zweiten Screeningrunde vor.

In den für die Schlussfolgerungen dieses Berichts 6 relevanten Studien wurden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten „CIN 3 und in-situ-Zervixkarzinom“, „invasives Zervixkarzinom“ und „CIN 3+“ dokumentiert.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Daten liefern insgesamt für den Endpunkt „CIN 3 und In-situ-Zervixkarzinom“ einen Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren in der ersten Screeningrunde zu einer Zunahme der Diagnosen führt. In der zweiten Screeningrunde ergibt sich ein Anhaltspunkt dafür, dass der Endpunkt „CIN 3 und In—situ-Zervixkarzinom“ reduziert wird.

Aus der Verknüpfung dieser beiden Ergebnisse ergibt sich ein Anhaltspunkt dafür, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren zu einer früheren Diagnose im Krankheitsverlauf führt. Die Einstufung als Anhaltspunkt wurde gewählt, um die Sicherheit dieser kombinierten Aussage nicht höher zu bewerten als die Sicherheit der im Einzelnen betrachteten Komponenten.

Für den Endpunkt „invasives Zervixkarzinom“ zeigt sich ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren in der zweiten Screeningrunde zu einer Reduktion führt.

Auch für den Endpunkt „CIN 3+“ (hochgradige Dysplasien, In-situ-Zervixkarzinome und invasive Zervixkarzinome) ergibt sich ein Hinweis darauf, dass eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren in der ersten Screeningrunde zu einer Zunahme und in der zweiten Screeningrunde zu einer Reduktion der Diagnosen führt.

Keine der für die Schlussfolgerungen dieses Berichts 6 relevanten Studien untersuchte die bzw. lieferte auswertbare Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für 2 Studien lagen nach Altersclustern differenzierte Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten „CIN 3 und In-situ-Zervixkarzinom“, „invasives Zervixkarzinom“ und „CIN 3+“ vor. Die Analyse dieser Daten ergab keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen (p-Wert für Interaktion jeweils  $> 0,6$ ).

Auf Basis der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien können keine Empfehlungen hinsichtlich des Start- und Endalters oder eines optimalen Screeningintervalls ausgesprochen werden.

### **Fazit**

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für 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.

Ein möglicher Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening kann aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden.

Da in den Studien, auf denen das Fazit beruht, sehr unterschiedliche Screeningstrategien eingesetzt wurden, kann keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie ausgesprochen werden. Zu den wenigen Gemeinsamkeiten der Studien gehört, dass das Screeningintervall mindestens 3 Jahre betrug und das Screening in einem populationsweit organisierten und qualitätsgesicherten Kontext stattfand.

**Schlagwörter:** Zervixtumoren, vaginale Dysplasie, Papillomaviridae, HPV, Pap-Test, Screening, Nutzenbewertung, systematische Übersicht