



## **Opinia Prezesa**

### **Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**nr 221/2018 z dnia 20 listopada 2018 r.**

### **o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski” pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

#### **Uzasadnienie**

Projekt programu polityki zdrowotnej odnosi się do wczesnego wykrywania zakażeń wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Projekt ten może stanowić uzupełnienie istniejących świadczeń gwarantowanych, jednak wymaga doprecyzowania.

Szczegółowe uwagi do poszczególnych części wskazano poniżej.

Cele programowe warto określić zgodnie z zasadą SMART. Istotne jest, aby były one osiągalne w założonym okresie realizacji programu. Mierniki efektywności należy uzupełnić, tak aby uwzględniały one zarówno wskaźniki ilościowe, jak i jakościowe dla poszczególnych celów.

Populacja docelowa została opisana w projekcie nieprecyzyjnie. Istotne jest jasne określenie kryteriów kwalifikacji, które uwzględniać będą osoby z grup ryzyka szczególnie narażonych na zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby.

Interwencje określone w projekcie znajdują swoje uzasadnienie w wytycznych klinicznych. Niemniej jednak projekt w zakresie organizacji zaplanowanych działań zawiera kilka niejasnych aspektów, które należy doprecyzować, na co zwrócono uwagę w dalszej części opinii.

Istotne jest wskazanie, w których regionach będzie realizowany program oraz jaka jest przewidywana liczba wykonawców (POZ) oraz ilu wykonawców przypada na konkretną wielkość populacji. Należy także doprecyzować jak dużo organizacji pozarządowych i koordynatorów pacjentów zostanie włączonych do programu.

W projekcie wskazano sposób powiązania realizowanych działań ze świadczeniami gwarantowanymi, w tym kierowaniu pacjentów na dalszą diagnostykę. Ważne jest, aby również po zakończeniu udziału



uczestnika w programie był on stale monitorowany, zaś kierowanie do dalszego leczenia odbywało się za pośrednictwem realizatorów programu.

Monitorowanie programu przygotowano poprawnie. W zakresie ewaluacji konieczne jest określenie wskaźników jakie będą wykorzystywane w ramach oceny efektywności programu. Warto również w ramach ewaluacji uwzględnić efekty leczenia u pacjentów, uczestniczących w projekcie, co może być to punktem wyjścia do dalszej analizy na temat zachorowań na raka wątrobowokomórkowego, co de facto jest długoterminowym założeniem programu. Budżet programu został opracowany w sposób niejasny. Brakuje możliwości weryfikacji kosztu całkowitego, co wynika z nieprecyzyjnych oszacowań populacji docelowej oraz braku informacji o całkowitej szacowanej liczbie planowanych badań i wizyt.

### **Przedmiot opinii**

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu wykrywania zakażeń WZW B i WZW C. Budżet przeznaczony na realizację programu wynosi 20 mln PLN zaś okres realizacji to lata 2019-2023.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

### **Ocena projektu programu polityki zdrowotnej**

#### Znaczenie problemu zdrowotnego

Projekt programu wpisuje się w następujący priorytet zdrowotny: „zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

W projekcie poprawnie opisano problem zdrowotny jakim jest wirusowe zapalenie wątroby (WZW), w tym szczególnie zakażenia HBV i HCV. Uwzględniono także opis sytuacji epidemiologicznej wirusowego zapalenia wątroby typu B i C.

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), liczba zachorowań na WZW typu B ogółem w Polsce w 2015 roku wyniosła 3 518 przypadków, co stanowi niemal dwukrotny wzrost w stosunku do roku 2005, w którym stwierdzono 1 727 zachorowań. Również wskaźniki zapadalności na WZW typu B na 100 tys. osób w Polsce w ostatnich latach wykazują tendencję wzrostową (2013 r. – 4,00; 2014 r. – 7,18; 2015 r. – 9,15). Należy jednak wskazać, że w przypadku ostrego WZW B, wskaźniki zapadalności na przestrzeni ostatnich 10 lat z roku na rok są coraz niższe (z 1,70/100 tys. w 2005 r. do 0,14/100 tys. w 2015 r.), co wiąże się z wprowadzeniem obowiązkowych szczepień ochronnych.

W 2017 r. w Polsce zgłoszono 4 012 przypadków WZW C (dane są w trakcie weryfikacji, mogą ulec zmianie). Dla porównania w 2016 r. było to 4 261 zachorowań, w 2015 r. zarejestrowano 4 285 przypadków WZW C, a w 2014 r. odnotowano 3 551 zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Dla porównania w latach 2009-2012 r. liczba zgłoszonych zachorowań na WZW C wynosiła ok. 2 tys. rocznie. Porównując te liczby z danymi uzyskanymi w ramach badań nad rozpowszechnieniem zakażeń HCV w populacji Polski, można przyjąć, że rocznie wykrywanych jest w Polsce 25 na 1000 zakażeń. Dlatego szacuje się, że wciąż średnio ok. 125 000 osób zamieszkujących w Polsce nie jest świadomych, że wirus HCV jest obecny w ich krwi.

#### Cele i efekty programu

Głównym założeniem programu jest „zwiększenie liczby osób z PZWZ typu B i C kierowanych do leczenia”. W projekcie wskazano, że planowaną wartością do osiągnięcia w okresie realizacji programu jest zwiększenie liczby osób kierowanych rocznie do leczenia w programach lekowych o 6%

(zarówno w odniesieniu do przewlekłego zapalenia wątroby - PWZW typu B, jak i C) w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem PPZ. Należy jednak zaznaczyć, że nie przedstawiono uzasadnienia dla wybranej wartości docelowej. Nie sprecyzowano również dlaczego planowany procentowy wskaźnik wzrostu wykrywalności dla obu infekcji jest taki sam. Należy także zaznaczyć, że zgodnie z tytułem opinii wczesne wykrywanie zakażeń wirusem ma mieć wpływ na profilaktykę raka wątroby. Niemniej jednak należy zaznaczyć, co podkreślił również ekspert kliniczny, że w okresie realizacji programu może nie być możliwy do osiągnięcia zamierzony efekt. Ponadto o uniknięciu zachorowania na nowotwór decydować może także szereg innych czynników, poza diagnostyką wirusową.

Dodatkowo w projekcie sformułowano 5 celów szczegółowych. Odnoszą się one do:

- „zwiększenia liczby wykrywanych w roku kalendarzowym PWZWB w populacji objętej programem (populacja pacjentów POZ włączonych do programu) o 100% w porównaniu do wartości oczekiwanych na podstawie wskaźników wykrywalności mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018)”,
- „zwiększenia liczby wykrywanych w roku kalendarzowym PWZWC w populacji objętej programem (populacja pacjentów POZ włączonych do programu) o 100% w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018)”,
- „wzrostu wiedzy personelu POZ, koordynatorów objętych szkoleniem w programie, w zakresie epidemiologii i leczenia PWZW, czynników ryzyka zakażeń HBV i HCV oraz innych czynników ryzyka marskości wątroby i HCC”,
- „wzrostu świadomości populacji docelowej w zakresie problemu PWZ i HCC”
- „wzrostu satysfakcji pacjentów z przebiegu procesu leczenia”.

Należy zwrócić uwagę, aby cele programowe były tworzone zgodnie z zasadą SMART, według której cel główny powinien być m.in. szczegółowy, mierzalny, osiągalny, istotny i terminowy. Cele wskazane w projekcie nie są w pełni zgodne z ww. koncepcją, co należałoby doprecyzować.

W projekcie wskazano mierniki efektywności w odniesieniu do wszystkich celów programowych.

Wskazano, że miernikiem celu głównego będzie „liczba osób, które zostały objęte w danym roku kalendarzowym leczeniem w ramach programów lekowych w odniesieniu do roku bazowego (2018): PWZW typu B, PWZW typu C

Warto jednak wskazać, że w przypadku celu szczegółowego związanego ze wzrostem wiedzy personelu POZ, odniesiono się jedynie do liczby osób przeszkolonych, a nie do wzrostu poziomu wiedzy w stosunku do stanu przed przeprowadzeniem działań edukacyjnych. Nawiązując do celu z zakresu wzrostu świadomości populacji docelowej wskazuje się natomiast na „odsetek osób, które zetkną się z problematyką PWZW”, co nie w pełni mierzy efektywność prowadzonych działań. Zaznaczono, że odsetek ten ma być mierzony za pomocą badania ankietowego. Mierniki należy uzupełnić, tak aby uwzględniały on zarówno wskaźniki ilościowe, jak i jakościowe dla poszczególnych celów, co pozwoli na ocenę czy podjęte działania przełożyły się na efekty widoczne w populacji docelowej.

#### Populacja docelowa

Populacją docelową ocenianego programu, są „osoby aktywne zawodowo, tj. osoby powyżej 15 r.ż., w szczególności zamieszkujące jeden z regionów objętych modułami regionalnymi, z grup podwyższonej częstości występowania PWZW”.

Należy jednak zauważyć, że przedstawione w projekcie zapisy dotyczące doboru populacji w opiniach ekspertów klinicznych zawierają pewne nieścisłości. Z jednej strony pogram dotyczy aktywnych zawodowo dorosłych, z drugiej zaś strony wskazuje się na „szczególne uwzględnienie grup podwyższonego ryzyka zakażeń HBV i HCV”. Mając na uwadze wytyczne kliniczne należy zaznaczyć, że w zakresie diagnostyki HBV i HCV istotne jest kierowanie działań do grup ryzyka, które jednocześnie stanowiąc będą kryteria kwalifikacji do programu.

Program zakłada udzielenie świadczenia w formie badania przesiewowego (przy użyciu testu RDT) w trakcie wizyty kwalifikacyjnej 200 000 osobom w wieku powyżej 15. r.ż. W projekcie oszacowano, iż liczba ta stanowi ok. 0,64% populacji docelowej. Przy czym w projekcie zauważa się, że „ze względu na znaczną liczbę osób narażonych na PWZW w kraju, udział w programie może wziąć jedynie część spośród osób narażonych”, podkreślając równocześnie, że wszystkim osobom zainteresowanym zapewniony zostanie równy dostęp do działań realizowanych w ramach PPZ.

Zgodnie z danymi GUS (stan na rok 2017) liczba ludności w wieku powyżej 15. r.ż. w skali kraju wynosi ok. 32 609 519 osób, zatem populacja docelowa wybrana przez wnioskodawcę (200 000 osób) stanowi ok. 0,61% populacji ogólnej. Istnieje zatem ryzyko, że efekt zdrowotny podejmowanych działań może nie być zauważalny biorąc pod uwagę całość populacji docelowej.

W projekcie odniesiono się do kryteriów włączenia i wykluczenia z udziału w PPZ. Wśród pierwszej kategorii wymieniono wrażenie świadomej zgody na: udział w programie i przetwarzanie danych osobowych, poddanie się testowi przesiewowemu – RDT w kierunku HBV i HCV (osoby urodzone przed 1996 r.) lub HCV (osoby urodzone po roku 1995), poddanie się laboratoryjnemu badaniu potwierdzającemu (w przypadku pozytywnego wyniku testu przesiewowego) oraz podjęcie leczenia w odpowiednim programie lekowym.

W ramach kryteriów wykluczenia odniesiono się do kryterium wiekowego (poniżej 15. r.ż.) oraz uczestnictwa w programie lekowym PWZWB lub C, bądź też rozpoznanych przypadków WZW B czy C, oczekujących na włączenie do programu lekowego.

Warto zaznaczyć, że wytyczne są zgodne co do zasadności wykonywania badań w kierunku HBV wśród osób z grup ryzyka (AASLD 2018, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014). Również rekomendacje z zakresu HCV wskazują, że badania przesiewowe powinny być skierowane do grup podwyższonego ryzyka (GESA 2018, AASLD/IDCA 2017, CTFPHC 2017, USPSTF 2013, NICE 2013).

W projekcie odniesiono się do powyższej kwestii, jednak obecność czynników ryzyka nie stanowi kryterium kwalifikacji do programu. Wśród osób należących do grup podwyższonego ryzyka zakażenia HCV i HBV wymienionych w projekcie należą m.in. osoby posiadające partnera zakażonego HCV i/lub HBV, osoby posiadające tatuaż, osoby nieszczepione, mające kontakt domowy z osobą zakażoną HBV. Należy jednak zaznaczyć, że lista osób należących do grup ryzyka, które powinny zostać poddane skryningowi w kierunku HBV i HCV jest znacznie szersza. Wobec powyższego należy uszczegółowić zapisy w tym zakresie.

### Interwencja

Program ma być prowadzony na szczeblach centralnym i regionalnym, w 7 regionach kraju. W ramach interwencji zaplanowano:

- wizyta kwalifikacyjna z wywiadem lekarskim, szybki test przesiewowy (RDT) w kierunku HBsAg, szybki test przesiewowy w kierunku HCV;
- w przypadku osób z pozytywnym wynikiem testu przesiewowego – pobranie krwi do badania potwierdzającego, potwierdzające badanie laboratoryjne HBsAg, potwierdzające badanie laboratoryjne HCV-RNA (test jakościowy), wizyta edukacyjna wraz z omówieniem wyniku badań potwierdzających;
- edukacja zdrowotna populacji docelowej
- szkolenia lekarzy POZ oraz koordynatorów pacjentów/organizacji koordynujących wsparcie.

W ramach modułu centralnego prowadzone mają być działania szkoleniowe i edukacyjne. W projekcie przedstawiono ogólny zakres edukacji skierowanej do populacji docelowej programu. Dodatkowo zaplanowano edukację lekarzy POZ oraz koordynatorów pacjentów/ organizacji koordynujących wsparcie. Szkolenia lekarzy POZ mają dotyczyć aktualnej epidemiologii, leczenia PWZW, czynników ryzyka zakażeń HBV i HCV, sposobów minimalizowania ryzyka tych zakażeń. Zostaną przygotowane materiały szkoleniowe w formie e-learningu (platforma musi być wyposażona w moduł egzaminacyjny) lub opracowań tekstowych w zależności od indywidualnych preferencji

lekarzy POZ. Koordynatorzy mają być przeszkoleni w zakresie epidemiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, leczenia, zapobieganiu zakażeniom, praw pacjenta, zasad dostępu i wykorzystywania danych osobowych pacjentów, norm etycznych w postępowaniu z pacjentami.

Zasadność prowadzenia edukacji społeczeństwa oraz pracowników ochrony zdrowia, znajduje swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach, które zaznaczają, że szkolenia powinny być oparte o najnowsze dowody naukowe i osiągnięcia medycyny (NICE 2013). Zakres edukacji populacji docelowej oraz zakres szkoleń dla lekarzy jest zgodny z odnalezionymi rekomendacjami (NICE 2012/2013, AASLD/IDSA 2017).

W ramach modułów regionalnych realizowane będą główne interwencje programu, tj. badania przesiewowe. W projekcie zaplanowano wizytę kwalifikującą do programu, która obejmuje wywiad lekarski pod względem spełnienia kryteriów kwalifikacji do badania przesiewowego. Podczas wizyty zaplanowano również wykonanie szybkich testów przesiewowych w kierunku zakażenia HBV i HCV. Program przewiduje przeciętnie od 200 do 250 wizyt kwalifikacyjnych na poszczególnego wykonawcę programu (lekarz POZ) w każdym roku realizacji programu, w zależności od wielkości populacji lokalnej.

Pacjenci, którzy w badaniu przesiewowym uzyskają wynik negatywny otrzymają materiały informacyjne z zaleceniami dot. zachowań obniżających ryzyko zakażenia HBV/HCV i innych czynników sprzyjających rozwojowi raka wątrobowokomórkowego (ulotka dla pacjentów bez rozpoznanego PWZW) oraz adresem strony internetowej programu.

W przypadku pacjentów, którzy nie zostali zaszczepieni przeciw WZW B, lekarz poinformuje o możliwości skorzystania z zalecanego szczepienia ochronnego przeciw WZW B, jednak program nie przewiduje finansowania ww. szczepienia.

Pacjenci z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego (szacunkowo 1 na 200 osób badanych testem przesiewowym) mają być informowani o konieczności przeprowadzenia dalszych, potwierdzających badań laboratoryjnych. Lekarz ma kierować pacjenta na pobranie krwi do badania potwierdzającego. W programie założono, że pobranie powinno być wykonane w tym samym dniu, po zakończeniu wizyty kwalifikacyjnej, tak by pacjent nie musiał ponownie przychodzić w tym celu do poradni. Badania potwierdzające to w przypadku HBV badanie na obecność HBsAg, a w przypadku HCV – badanie na obecność kwasu nukleinowego HCV (badanie jakościowe HCV-RNA).

W projekcie wnioskodawca nie zaznaczył jakie produkty tj. testy RDT zostaną zastosowane w programie, nie przedstawiono także wykazu testów RDT dostępnych na terenie kraju. Podano jedynie informacje, że mają to być testy, gdzie krew pobierana będzie z palca.

Szybkie testy diagnostyczne – RDT nie znajdują się w wykazie świadczeń gwarantowanych, natomiast badanie AgHBs jest świadczeniem gwarantowanym w ramach POZ, a badania przeciwciał anti-HCV i HCV-RNA stanowią świadczenia gwarantowane w ramach AOS. W zakresie różnic między obecnymi świadczeniami gwarantowanymi a rozwiązaniami zaproponowanymi w programie, oceniany program obejmuje przeprowadzenie badania RDT i badań potwierdzających w ramach POZ.

Odnalezione rekomendacje (dotyczące RDT) popierają stosowanie testów RDT w wykrywaniu HBsAg oraz przeciwciał anti-HCV. WHO zaznacza, że RDT mają duży potencjał w badaniach w kierunku HBsAg, jednak należy zauważyć, że szczególny nacisk kładzie się na ich zastosowanie w warunkach słabego dostępu lub braku infrastruktury laboratoryjnej (gdzie można by przeprowadzić badanie laboratoryjne EIA) np. w odległych lokalizacjach lub trudnodostępnych populacjach. WHO zaznacza, że stosowanie testów RDT może być również wskazane w krajach o wysokim dochodzie, celem zwiększenia wykonywanych badań w populacjach, które mogą być niechętne do badania lub mogą mieć słaby dostęp do usług opieki zdrowotnej (np. osoby przyjmujące dożylnie narkotyki), a także w programach skierowanych do „dalszych populacji” (np. więźniowie) (WHO 2017).

W odniesieniu do testów RDT w kierunku przeciwciał anti-HCV odnalezione rekomendacje wskazują na możliwość zastosowania RDT w badaniach przesiewowych zamiast klasycznych badań immunoenzymatycznych (EASL 2018). Jako główną zaletę RDT wskazuje się zwiększenie dostępu do badań przesiewowych a także prostotę ich wykonania. WHO 2017 wskazuje, że stosowanie RDT

w kierunku przeciwciał HCV znajduje zastosowanie w miejscach, w których dostęp do usług laboratoryjnych jest ograniczony lub gdy istniejące usługi nie mają możliwości wykonywania standardowych badań laboratoryjnych, oraz w przypadku trudnodostępnych i wiejskich populacji. W przypadku wyboru RDT zamiast konwencjonalnych badań laboratoryjnych, tak samo jak w przypadku RDT w kierunku HBsAg, zaleca się stosowanie testów RDT o zapewnionej jakości.

Jako test potwierdzający wykonywany po otrzymaniu pozytywnego wyniku testu RDT na HBsAg ma być wykonywane laboratoryjne badanie w kierunku HBsAg, które stanowi podstawowe badanie w kierunku zakażenia HBV (AASLD, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014, HAS 2016). W przypadku otrzymania dodatniego testu RDT w kierunku przeciwciał anty-HCV, ma być przeprowadzone badanie RNA-HCV.

Jest to prawidłowy algorytm diagnostyczny, zgodny z odnalezionymi rekomendacjami, które mówią, że rekomendowaną metodą potwierdzania zakażenia HCV jest oznaczanie HCV RNA (EASL 2018, GESA 2018, AASLD/IDSA 2017) metodą PCR (GESA 2018, AASLD/IDSA 2017, USPSTF 2013).

Po wykonaniu badania potwierdzającego w ramach programu zaplanowano wizytę edukacyjną z omówieniem wyniku badania potwierdzającego. W przypadku potwierdzenia WZW B lub WZW C lekarz kieruje pacjenta do specjalistycznej opieki zdrowotnej - tj. do ośrodka wskazanego przez regionalnego operatora programu, celem wykonania dalszych badań potwierdzających rozpoznanie PWZW i zakwalifikowanie do właściwego programu lekowego.

Skierowanie do specjalisty w celu dalszej konsultacji oraz przekazanie niezbędnych informacji na temat stanu zdrowia oraz zalecanego postępowania w ramach profilaktyki wtórnej jest postępowaniem zgodnym z odnalezionymi wytycznymi (NICE 2013).

Dodatkowo w trakcie tej wizyty pacjentowi z potwierdzonym PWZW przekazane zostaną dane kontaktowe do koordynatora pacjenta/ organizacji koordynującej wsparcie, który będzie służył pomocą w dalszym postępowaniu leczniczym.

W przypadku braku potwierdzenia PWZW (ujemne wyniki badania potwierdzającego) lekarz wyjaśni pacjentowi znaczenie uzyskanego wyniku i przekaze materiały promujące zachowania minimalizujące ryzyko zakażenia HCV/HBV (ulotka dla pacjentów bez rozpoznanego PWZW)

#### Monitorowanie i ewaluacja

W projekcie odniesiono się do kwestii monitorowania i ewaluacji programu, które ma być realizowane w ramach modułu centralnego. Zaplanowano prowadzenie corocznych wizytacji oceniających bezpośrednio przebieg realizacji programu w poszczególnych modułach regionalnych, ze szczególnym uwzględnieniem jakości i terminowości udzielanych świadczeń zdrowotnych, jednak nie wyszczególniono osoby odpowiedzialnej za te działania. Dodatkowo w programie zaplanowano weryfikację poprawności wyników badań przesiewowych w laboratorium wybranym przez operatora modułu centralnego. W okresie realizacji programu przewiduje się weryfikację 700 próbek negatywnych w badaniach potwierdzenia (50 w HBsAg i 50 w HCV-RNA z każdego modułu regionalnego) i 280 pozytywnych (20 w HBsAg i 20 w HCV-RNA z każdego modułu regionalnego). Weryfikacja przewiduje ponowne, niezależne badanie próbek testami HBsAg i HCV-RNA.

W ramach monitorowania sformułowano wskaźniki w odniesieniu do interwencji świadczonych w ramach PPZ, działań promocyjnych oraz planowanych działań edukacyjnych, przedstawiono także listę wskaźników pomocniczych (łącznie 17 pozycji). Należy jednak wskazać, że sformułowano wskaźniki dot. działań promocyjnych mają charakter wyłącznie ilościowy i nie korelują one w sposób bezpośredni z możliwością wzrostu świadomości populacji docelowej, co wymaga odpowiedniej korekty.

W odniesieniu do ewaluacji w projekcie nie sformułowano konkretnych mierników, a wskazano jedynie zakres, którego będą one dotyczyły. Istotne jest aby określić z wykorzystaniem jakich narzędzi (wskaźników) oceniana ma być efektywność poszczególnych działań projektowych, tak aby w każdym regionie ocena ta przeprowadzana była z uwzględnieniem tych samych zasad. Dodatkowo, należy

mieć na uwadze, że informacje pozyskane w wyniku wywiadu telefonicznego z pacjentem charakteryzować może duża subiektywność. .

Warto również w ramach ewaluacji uwzględnić efekty leczenia u pacjentów, uczestniczących w projekcie. Może być to punkt wyjścia do stwierdzenia czy wykonana wczesna diagnostyka miała przełożenie na efektywność leczenia PWZW a tym samym uniknięcia zachorowań na HCC, co de facto jest jednym z założeń programu.

#### Warunki realizacji

Program będzie realizowany na poziomie makroregionów w formie modułów regionalnych wspieranych przez moduł centralny. W ramach modułów regionalnych realizowane będą zasadnicze działania programu, tj. prowadzenie badania przesiewowego, edukacji zdrowotnej oraz kwalifikacji do leczenia.

Z treści projektu nie wynika jasno czy program realizowany będzie na terenie wszystkich województw czy tylko wybranych województw z każdego z 7 makroregionów. Nie zamieszczono także informacji nt. liczby operatorów modułów regionalnych (prawdopodobnie będzie ich 7 tj. po jednym dla każdego makroregionu), możliwej liczby realizatorów programu (ilu wykonawców (POZ) będzie funkcjonować na terenie danego regionu oraz ilu wykonawców przypada na konkretną wielkość populacji), organizacji pozarządowych i koordynatorów pacjentów.

W projekcie przedstawiono etapy realizacji programu z podziałem na miesięczne okresy realizacji, opisano zadania realizowane w ramach poszczególnych modułów przez wyznaczone osobym.in. koordynatora pacjenta/ organizacji koordynującej wsparcie, regionalnego operatora program oraz wskazano sposób zakończenia udziału w programie. Założeniem programu jest skierowanie osób z wykrytym PWZW do lekarza specjalisty celem zakwalifikowania do właściwego programu lekowego. Pacjent może na każdym etapie odstąpić od uczestnictwa w programie.

Przedstawiono również warunki realizacji programu i wymagania dot. personelu i wyposażenia. Realizatorzy programu mają być wybrani w drodze konkursu, co pozostaje w zgodzie z kryteriami ustawowymi.

Koszt całkowity programu oszacowano na 20 mln zł. Uwzględniono w nim poszczególne koszty zaplanowanych działań.

Na podstawie rozeznania rynku, wyceny eksperta oraz NFZ projekcie określono szacunkowe koszty poszczególnych procedur: Wizyta kwalifikacyjna do programu – 110 zł, RDT w kierunku HBV (HBsAg) – 15 zł, RDT w kierunku HCV – 16 zł, pobranie krwi do badania potwierdzającego – 12 zł, badanie laboratoryjne HBsAg – 38 zł, badanie HCV-RNA – 143 zł, wizyta edukacyjna z omówieniem wyniku badania potwierdzającego – 100 zł.

Należy jednak wskazać, że budżet programu został przedstawiony w mało przejrzysty sposób. Ze względu na wskazane we wcześniejszych częściach opinii niepewności co do populacji docelowej i liczby realizowanych badań nie można w jednoznaczny sposób określić całkowitych kosztów prowadzenia programu i tym samym zweryfikować założonego budżetu. Warto mieć na uwadze, aby skontrolować poprawność oszacowań po doprecyzowaniu założeń odnoszących się do wskazanych wyżej aspektów.

Program współfinansowany będzie ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego (EFS) w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój.

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

### Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenia wątroby wywoływane są przez wirusy pierwotne lub wtórne hepatotropowe. Do wirusów pierwotnie hepatotropowych należą wirusy zapalenia wątroby typu A, B, C, D, E.

HBV (Hepatitis B Virus) należy do rodziny Hepadnaviridae, zbudowany jest z kolistego DNA o podwójnej nici z niekompletną nicią dodatnią, lipidowej zewnętrznej osłonki (zawiera ona antygen HBsAg), wewnętrznego rdzenia białkowego ( w skład wchodzi antygen HBcAg) oraz polimerazy DNA. WZW B może występować w postaci choroby ostrej, jak i przewlekłej. Gdy chory nie wykazuje skutecznej odpowiedzi immunologicznej, może zostać nosicielem HBV do końca swojego życia. Niezależnie od postaci choroby, we krwi, łzach, ślinie, spermie, moczu, kale, mleku kobiecym, płynie maziowym oraz płynie mózgowo-rdzeniowym chorego znajduje się wirus HBV. Ostre zapalenie wątroby może przebiegać objawowo lub bezobjawowo. Ciężkość przebiegu zapalenia objawowego zależy od liczby zakażających wirusów. Przebieg może być bez żółtaczkowy (często przypadki te pozostają nierozpoznane) lub z żółtaczką. U 10-20% pacjentów hospitalizowanych z powodu WZW B występują powikłania w postaci zespołu typu choroby posurowiczej (ból stawów, wysypka plamisto grudkowa, pokrzywka), guzkowego zapalenia tętnic lub/i błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Najpoważniejszym powikłaniem ostrego WZW B jest piorunujące zapalenie wątroby (HBV jest przyczyną 50% przypadków). Przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby (skąpe objawy chorobowe, może prowadzić do krańcowej niewydolności wątroby) rozwija się u 7% zakażonych HBV lub 75% nosicieli, a postać przewlekła aktywna (częściej występują objawy chorobowe oraz zaostrzenia) rozwija się u dalszych 3% zakażonych. Przewlekłe WZW B prowadzi do marskości wątroby (rozwija się w ciągu 5 lat u 8-20% chorych), istnieje również związek z rakiem wątrobowokomórkowym (zarówno u chorych z marskością wątroby – rozwija się u 2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej do 10% w niewyrównanej – jak i bez marskości (0,1% rocznie)). Podsumowując u 15-40% przewlekłe zakażonych pacjentów rozwiną się poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy). Śmiertelność chorych z wyrównaną marskością wątroby w ciągu 5 lat sięga 14-20%, a z niewyrównaną 70 do ponad 80%

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) jest wywoływane przez wirus HCV (ang. hepatitis C virus), który wpływa na proces apoptozy hepatocytów, a jego białka na procesy onkogenezy. Istnieje sześć głównych genotypów (odmian) wirusa. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 zgodnie z danymi dla lat 2011-2012 przedstawionymi w publikacji Panasiuk 2013 jego obecność stwierdzono u 85,6% ogółu zakażonych, drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3 – 8,4% zakażonych, natomiast genotypem 4 zakażonych jest 4,7% chorych. Odsetki dla genotypu 2 i 5 były w tych latach na poziomie zerowym. Liczba pacjentów reprezentujących typ mieszany zakażenia była znikoma (1,2%).

Około 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem HCV (określa się ją ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstrowuje żadnych objawów przedmiotowych. Jeśli takie objawy nawet wystąpią, to z uwagi na swoją niespecyficzność utrudniają i opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

### Alternatywne świadczenia

Obecnie w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych diagnostyka HCV możliwa jest jedynie w ramach Poradni Chorób Zakaźnych po uprzednim skierowaniu od lekarza POZ. Natomiast diagnostyka w kierunku HBV dostępna jest w ramach POZ.

### Ocena technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne:



- Polska Grupa Ekspertów HBV – PGE HBV 2018
- American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD 2018
- Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP 20185
- World Health Organization- WHO 2017,
- American College of Physicians/ Centers for Disease Control and Prevention – ACP/CDC 2017
- Haute Autorité de Santé – HAS 2016
- The U.S. Preventive Services Task Forces - USPSTF 2013/2014,
- The National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2012
- Polska Grupa Ekspertów HCV – PGE HCV 20186
- European Association for the Study of the Liver – EASL 2018
- Gastroenterological Society of Australia – GESA 2018
- American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America – AASLD/IDSA 2017
- Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC 2017

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu B*

Wytyczne są zgodne co do zasadności wykonywania badań w kierunku HBV wśród osób z grup ryzyka (AASLD 2018, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014), do których zalicza się m.in:

- osoby urodzone w rejonach o chorobowości HBV >2%,
- osoby mieszkające, dzielące igły oraz utrzymujące kontakty seksualne z osobami HBsAg–pozytywnymi,
- osoby, które kiedykolwiek przyjmowały dożylnie narkotyki,
- osoby, które miały wielu partnerów seksualnych lub z chorobami przenoszonymi drogą płciową w historii,
- osoby osadzone w zakładach karnych,
- osoby zarażone HIV lub HCV,
- osoby przyjmujące leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne,
- osoby z chorobą wątroby o nieznannej etiologii,
- osoby z chronicznie podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, o osoby ze zwłóknieniem lub marskością wątroby
- chorzy na raka wątrobowokomórkowego
- pacjenci poddawani hemodializom,
- dawcy krwi, plazmy, organów, tkanek lub nasienia
- osoby po przeszczepach organów (przed i po transplantacji)
- kobiety ciężarne
- noworodki, których matka była HBsAg–pozytywna i/lub anti-HBc–pozytywna
- personel medyczny
- pacjenci szpitali psychiatrycznych

Jako podstawowe badanie w kierunku zakażenia HBV uznaje się test na obecność HBsAg, łącznie z odpowiednią konsultacją oraz dalszą oceną i opieką. W rekomendacjach wskazuje się również na

anty-HBs oraz anti-HBc. Potwierdzony pozytywny wynik badania na HBsAg wskazuje na aktywną infekcję HBV. Infekcja chroniczna potwierdzona jest poprzez brak przeciwciał immunoglobulin M (IgM) dla antygeny anti-HBc lub poprzez obecność, przez okres przynajmniej 6 miesięcy, HBsAg lub HBV DNA (USPSTF 2014).

Zgodnie z rekomendacjami polskimi zakażenia HBV i HCV są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia HCC, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby, którzy są zagrożeni rozwojem HCC nawet po eliminacji zakażenia. Dlatego też u osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C należy koniecznie wykonać badania przesiewowe (USG wątroby co 6 miesięcy) – zwłaszcza u chorych z marskością wątroby (PGE HBV 2018).

Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B pacjentów zarówno HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych wymaga się wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia dwóch spośród trzech poniższych kryteriów ocenianych w tym samym czasie:

- wartość HBV-DNA większa niż 2000 IU/ml
- aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy
- stwierdzenie zaawansowania choroby wątroby poprzez ocenę histologiczną materiału uzyskanego z wycinka wątroby lub elastografię (PGE HBV 2018).

Do prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem RDT odnosiły się rekomendacje przygotowane przez WHO 2017 oraz HAS 2016.

Grupa WHO uznała, że mimo znaczącej heterogeniczności i suboptymalnej analitycznej czułości niektórych RDT HBsAg, rozszerzenie stosowania dobrych jakościowo testów RDT, ma duży potencjał w badaniach w kierunku HBsAg w warunkach słabego dostępu lub braku infrastruktury laboratoryjnej (gdzie można by przeprowadzić badanie laboratoryjne EIA) np. w odległych lokalizacjach lub trudnodostępnych populacjach. Stosowanie testów RDT może być również wskazane w krajach o wysokim dochodzie, celem zwiększenia wykonywanych badań w populacjach, które mogą być niechętnie do badania lub mogą mieć słaby dostęp do usług opieki zdrowotnej (np. osoby przyjmujące dożylnie narkotyki), a także w programach skierowanych do „dalszych populacji” (np. więźniowie) (WHO 2017).

Powody kwestionujące stosowanie testów RDT obejmują ograniczoną dostępność testów RDT o wysokiej jakości w wykrywaniu HBsAg, ograniczoną czułość analityczną w porównaniu do metod laboratoryjnych, a także to, że niewiele testów RDT HBsAg spełnia kryteria analitycznej czułości wymagane przez Unię Europejską (LoD 0,130 IU/mL). Jednakże, Grupa WHO uznała, że korzyści wynikające z badań RDT w zakresie zwiększonego dostępu, mogłyby złagodzić potencjalne szkody związane z mniejszą dokładnością, szczególnie w przypadku uważnego wyboru konkretnych testów RDT spełniających minimalne kryteria ich działania (WHO 2017).

Obecnie z powodu niskiej dostępności do szybkich testów wykrywających trzy markery wirusowej infekcji HBV, badania przesiewowe w kierunku HBV wykonywane w miejscu opieki nad pacjentem (POCT), nie mogą w żaden sposób zastąpić standardowych badań laboratoryjnych. Badania przesiewowe wykonywane z zastosowaniem serologicznych laboratoryjnych testów pozostają standardem w wykrywaniu infekcji HBV (HAS 2016).

#### *Wirusowe zapalenie wątroby typu C*

Podobnie jak w przypadku HBV, odnalezione rekomendacje zgodnie wskazują, że badania przesiewowe powinny być skierowane do grup podwyższonego ryzyka (GESA 2018, AASLD/IDCA 2017, CTFPHC 2017, USPSTF 2013, NICE 2013).

Wśród osób z grup ryzyka, które powinny zostać poddane skryningowi w kierunku HCV wymienia się przede wszystkim:

- osoby przyjmujące narkotyki dożylnie ;

- osoby pozbawione wolności ;
- osoby posiadające tatuaż lub poddające się kolczykowaniu ;
- osoby, które otrzymały transfuzję krwi lub przeszczep organu przed rokiem 1990 ;
- osoby z zaburzeniami krzepnięcia, które przed 1993 r. leczone były przy pomocy preparatów krwiopochodnych lub osoczowych czynników krzepnięcia;
- osoby, które otrzymywały krew lub produkty krwiopochodne (przed 1992 roku);
- dzieci matek zakażonych HCV;
- partnerzy seksualni osób zakażonych HCV (osoby z grup zwiększonego ryzyka transmisji HCV, np. mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami, osoby z koinfekcją HIV/HCV)
- osoby zakażone HIV, HBV ;
- osoby z objawami chorób wątroby ;
- osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą ;
- poddawanie się długotrwałej hemodializie ;
- migranci z krajów o wysokiej częstości występowania zakażeń HCV (Egipt, Pakistan, Europa Środkowo-Wschodnia, Afryka oraz Azja) ;
- ekspozycja personelu medycznego oraz służb bezpieczeństwa publicznego na krew zakażoną HCV (ukłucie, kontakt przez błony śluzowe) ;

W związku z brakiem efektywności kosztowej nie rekomenduje się prowadzenia skryningu w populacjach ogólnych oraz u osób spoza grupy ryzyka (CTFPHC 2017, USPSTF 2013).

W przypadku gdy wynik pierwszego badania będzie dodatni, należy wykonać badanie potwierdzające. Rekomendowaną metodą potwierdzania zakażenia HCV jest oznaczanie HCV RNA metodą PCR

W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku badania anty-HCV i negatywnego wyniku badania HCV-RNA w PCR, pacjenci powinni być informowani o braku dowodów na obecność aktywnej infekcji HCV w ich organizmie.

Przy czym po zdiagnozowaniu zakażenia HCV pacjent powinien zostać skierowany do specjalisty w celu dalszej konsultacji oraz powinien otrzymać niezbędne informacje na temat stanu zdrowia oraz zalecanego postępowania w ramach profilaktyki wtórnej.

EASL 2018 zaznacza dodatkowo, że strategie badań przesiewowych w kierunku zakażeń HCV powinny opierać się na ocenie lokalnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie rozpowszechnienia zakażeń HCV.

Do prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem RDT odnosiły się rekomendacje przygotowane przez EASL 2018 oraz WHO 2017

Szybkie testy diagnostyczne (RDT) przy użyciu surowicy, osocza, krwi z palca bądź śliny jako materiału do badania, mogą być zastosowane zamiast klasycznych badań immunoenzymatycznych, w celu ułatwienia skryningu w kierunku przeciwciał anty-HCV, a co za tym idzie poprawienia dostępu do opieki.

WHO wskazuje, że stosowanie RDT w kierunku przeciwciał HCV znajduje zastosowanie w miejscach, w których dostęp do usług laboratoryjnych jest ograniczony lub gdy istniejące usługi nie mają możliwości wykonywania EIA, oraz w przypadku trudnodostępnych i wiejskich populacji. W przypadku wykonywania badań testami RDT zamiast konwencjonalnymi EIA, WHO zaleca stosowanie testów o zapewnionej jakości. Jest to spowodowane głównie ich prostotą, względnie niskimi kosztami i szybkim czasem realizacji, a zatem ich potencjałem ulepszenia dostępu do badań HCV, wzmocnienia z opieką zdrowotną i zmniejszenia liczby „utraconych” pacjentów oczekujących na wynik badania (WHO 2017).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami testy RDT wykrywające przeciwciała anty-HCV charakteryzują się akceptowalną czułością i specyficznością w porównaniu do badań laboratoryjnych EIA. Testy RDT wykorzystujące do badań płyn z jamy ustnej są także dostępne i mają odpowiednią czułość i specyficzności oraz mogą być szczególnie przydatne, w sytuacji gdy pobranie krwi żyłnej lub kapilarnej stanowi problem. Należy jednak podkreślić, że choć RDT i testy EIA mają podobną kliniczną czułość i specyficzność, EIA są rekomendowane jako najlepszy i najbardziej efektywny kosztowo test, w warunkach gdzie dostępna jest infrastruktura laboratoryjna (WHO 2017).

W przypadku programów narodowych, w warunkach ograniczonych zasobów, powszechne wykorzystanie RDT może złagodzić wyzwania związane z pobieraniem, przetwarzaniem i transportem próbek do laboratoriów oraz umożliwić uproszczenie i decentralizację procedur wykonywania badań. Testy RDT mogą być także stosowane w programach skierowanych do dalszych populacji (outreach programmes; w populacjach, które mogłyby nie mieć dostępu do tych usług np. w więzieniach) w krajach o wysokim dochodzie, w celu zwiększenia przystępowania do badań przesiewowych. Dobrze wyszkoleni pracownicy ochrony zdrowia w społeczności są osobami, które mogą przeprowadzać te testy dokładnie i rzetelnie (WHO 2017).

#### *Działania edukacyjne w zakresie HBV i HCV:*

Specjalistycznymi działaniami edukacyjnymi powinny być objęci wszyscy pracownicy służby zdrowia. Szkolenia powinny być oparte o najnowsze dowody naukowe i osiągnięcia medycyny. Poruszone powinny być co najmniej następujące tematy:

- najnowsze wytyczne i rekomendacje dotyczące wykrywania i diagnostyki, oraz prewencji HCV i HBV;
- przełamywanie barier społecznych i kulturalnych oraz poprawa dostępu do badań i leczenia dla osób ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C;
- poprawa postępowania klinicznego i jakości życia osób z rozpoznaniem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C.

Edukacja ukierunkowana na podnoszenie świadomości na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B i C w populacji ogólnej powinna zawierać co najmniej następujące zagadnienia:

- główne drogi zakażeń i transmisji wirusów;
- szczepienia przeciwko WZW B;
- korzyści wczesnego wykrycia HCV i wczesnego rozpoczęcia leczenia celem zapobieżenia poważnym schorzeniom (przewlekła choroba wątroby i rak wątroby);
- informacje o tym, że potencjalne przewlekłe zakażenia może przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza we wczesnych etapach;
- w przypadku HCV podkreśla się zasadność prowadzenia edukacji i interwencji mających na celu redukcję postępu choroby wątroby i przeciwdziałania przenoszenia HCV m.in.: doradzanie niespożywania alkoholu, ocena wystąpienia innych stanów mogących przyspieszyć zwłóknienie wątroby (w tym zakażenie HBV lub HIV), szczepienia przeciwko WZW A i WZW B, edukacja w zakresie przeciwdziałania przenoszeniu HCV na innych;

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono m.in:

- w zakresie wykrywania HBsAg - 1 przegląd systematyczny metaanalizę (Amini 2017) badań kliniczno-kontrolnych, przekrojowych, kohortowych (Amini 2017)
- w zakresie wykrywania przeciwciał anty-HCV 1 - przegląd systematyczny i metaanalizę badań obserwacyjnych (Tang 2017)

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Amini 2017 (wykonanym na potrzeby rekomendacji WHO), który obejmował 30 badań obserwacyjnych na 33 różnych RDT u łącznej liczby 23 716 pacjentów porównywano czułość i specyficzność testów RDT z:

- testem referencyjnym EIA: czułość testów RDT wynosiła 90% (95% CI: 89,1–90,8) przy wysokiej specyficzności wynoszącej 99,5% (95% CI: 99,4–99,5). Dokładność diagnostyczna nie różniła się znacząco ze względu na rodzaj pobieranej próbki tj. surowica, osocze, krew z żyły, krew z palca.

Należy jednak zaznaczyć, że wśród włączonych badań jedynie w jednym (Hoffman 2012) wykorzystano test, gdzie krew do badania pobierana była z palca tj. test Determine (ALERE DETERMINE™ HBsAg; Abbott).

- testem referencyjnym NAT: ogólna czułość i specyficzność dla RDT wynosiła odpowiednio 93,3% (95% CI: 91,3-94,9) i 98,1% (95% CI: 97,0-98,9).

Autorzy przeglądu Amini 2017 stwierdzają, że zastosowanie RDT w kierunku HBsAg jest akceptowalnym (mimo niższej tj. 90% czułości) rozwiązaniem, w celu zwiększenia dostępu do badań na wszystkich poziomach systemu opieki zdrowotnej.

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie badań obserwacyjnych Tang 2017 (wykonanym na potrzeby rekomendacji WHO) oceniano RDT w kierunku przeciwciał anty-HCV. Do analizy włączono 52 badania obserwacyjne, z łączną liczbą 52 673 próbek do badań. Badania uwzględniały 30 różnych testów RDT, z czego najbardziej popularny to test OraQuick ADVANCE®, OraSure Technologies. W ramach analizy porównano:

- RDT z EIA: czułość i specyficzność RDT wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 98-100%) i 100% (95% CI 100-100%) w porównaniu do EIA. W większości wyniki te odnoszą się do testów wykonywanych na próbkach z surowicy lub krwi pełnej, zatem nie tej pobieranej metodą „z palca” (mimo, iż są to nadal szybkie testy diagnostyczne).

Spośród wszystkich włączonych do przeglądu badań, tylko jedno Larrat 2012 (201 próbek; badanie kliniczno-kontrolne) obejmowało szybki test na próbce krwi pobranej z palca (OraQuick®); standard referencyjny – badanie PCR. W badaniu tym specyficzność testu EIA i OraQuick (materiał: krew pobrana z palca) wynosiła 100%, natomiast czułość odpowiednio 98,2% i 97,4%, natomiast czułość OraQuick na materiale z płynu z jamy ustnej wyniosła 94,6%, specyficzność 100% i była wyższa niż czułość i specyficzność EIA wykonywany na płynie z jamy ustnej – odpowiednio 71,7% i 94,3%.

- RDT z NAT: czułość i specyficzność dla RDT wynosiła odpowiednio 93% (95% CI 91%-95%) i 98% (95% CI 98%- 99%).
- RDT z EIA, NAT lub immunoblot: czułość i specyficzność dla RDT wynosiła odpowiednio 97% (95% CI 96% -98%) i 100% (95% CI 100%-100%).
- próbki pobrane z płynu jamy ustnej z próbkami krwi: czułość i specyficzność dla EIA (płyn z jamy ustnej) wynosiła odpowiednio 94% (95% CI 93%-96%) i 100% (95% CI 99%-100%), natomiast dla próbek z krwi: czułość i specyficzność dla EIA wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 97%-98%) i 98% (95% CI 98%- 98%).
- test OraQuick z innymi markami testów (materiał: płyn z jamy ustnej): czułość i specyficzność dla OraQuick wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 97%-99%) i 100% (95% CI 90%-100%). Dla innych RDT bazujących na próbkach z jamy ustnej (innych niż OraQuick) ogólna czułość i specyficzność była niższa niż dla OraQuick wynosiła odpowiednio 88% (95% CI 84%-92%) i 99% (95% CI 99%- 100%).

W metaanalizie Tang 2017 wykazano, że ogólna czułość i swoistość badanych RDT wykonywanych wśród populacji ogólnej wynosiły odpowiednio 95% (95% CI 94%-96%) i 99% (95% CI 98%-99%), wśród populacji z wysokiego ryzyka 97% (95% CI 96%-98%) i 94% (95% CI 94%-95%), i wśród pacjentów szpitalnych 97% (95% CI 96%-98%) i 100% (95% CI 100%-100%).

Autorzy analizy zaznaczają, że RDT, w tym testy na materiale płynu z jamy ustnej, mają doskonałą czułość i swoistość w porównaniu do laboratoryjnych metod wykrywania przeciwciał anty-HCV w

różnych warunkach. W odniesieniu do osób z towarzyszącym zakażeniem HIV, badania były niewystraszające do wykonania analizy w tej populacji.

#### *Ograniczenia analizy klinicznej*

*Intepretując wyniki dokonanego przez Agencję przeglądu systematycznego należy mieć na uwadze jego ograniczenia:*

- Odnalezione przeglądy systematyczne obejmowały jedynie badania obserwacyjne. Nie odnaleziono żadnych badań eksperymentalnych, tj. badań klinicznych z randomizacją, pseudorandomizacją, bez randomizacji;
- Należy mieć na uwadze, że w przypadku przeglądów systematycznych uwzględniających badania obserwacyjne oraz samych badań obserwacyjnych, nie można wnioskować o wpływie ocenianych interwencji na jakiegokolwiek punkty końcowe, a jedynie o zaobserwowanej korelacji;
- W przeglądzie systematycznym dot. testów HBsAg autorzy zwracali uwagę na to, że istnieje ryzyko zawyżenia dokładności diagnostycznej testów w kierunku HBsAg ze względu na włączenie do analizy badań kliniczno-kontrolnych oraz kohort mogących wpłynąć na zawyżenie wyników;
- Autorzy przeglądów zwracali uwagę na to, że stosowanie różnych standardów referencyjnych w poszczególnych badaniach utrudniało metaanalizę wyników; jest to dodatkowo komplikowane przez szybkie zmiany w technologii i czułości analitycznej – LoD 0,130 IU/mL (granica wykrywalności zarówno w badanych testach, jak i w referencyjnych);
- W przeglądzie obejmującym testy na przeciwciała anty-HCV do analizy włączano badania obejmujące zarówno populację ogólną, pacjentów szpitalnych i populację wysokiego ryzyka, zatem wydajność diagnostyczna testów może być zależna od częstości występowania HCV, która jest różna w obrębie zróżnicowanych populacji; wskazuje się na potrzebę większej ilości badań na konkretnych grupach populacji;
- Autorzy przeglądów systematycznych zwracali uwagę na ryzyko tendencyjności publikacyjnej – badania w których uzyskano słabą wydajności testu mogą być rzadziej publikowane, co może prowadzić do zniekształcenia wyników całej analizy;
- Występuje duże zróżnicowanie między RDT w obrębie materiału do badań (krew obwodowa, krew kapilarna z palca, osocze, surowica, płyn z jamy ustnej), wymaganiach do przeprowadzenia testu, warunków transportu i przechowywania próbek a testami referencyjnymi tj. EIA – powoduje to, że bezpośrednio porównanie między EIA i RDT może dawać mniej znaczące wyniki;
- Badania włączone do przeglądów charakteryzowały się dużą heterogenicznością;
- W związku z tym, że większość odnalezionych badań dotyczących wykrywania HBsAg dotyczyła RDT, gdzie krew pobierana była z żyły, natomiast w ocenianym projekcie programu krew ma być pobierana z palca, należy zachować ostrożność w odniesieniu do uogólniania wyników dot. dokładności diagnostycznej badanych testów. Z drugiej strony należy zaznaczyć, że autorzy odnalezionych opracowań wnioskują, że dokładność diagnostyczna testów z wykorzystaniem krwi pobranej z palca lub z żyły, nie różniła się znacząco od badań, gdzie materiałem analitycznym było osocze lub surowica;
- W odniesieniu do testów RDT na przeciwciała anty-HCV odnaleziono badania w dużej mierze obejmowały RDT, gdzie krew do badań pobierana była z palca tak jak zaplanowano w ocenianym projekcie programu. Dodatkowo odnaleziono dowody wskazujące na bardzo dobre właściwości RDT, gdzie krew pochodzi z płynu z jamy ustnej;
- W większości odnalezionych rekomendacji brak odniesienia do prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem RDT. Do owych testów w przypadku HBV odnosiły się jedynie

rekomendacje przygotowane przez WHO 2017 oraz HAS 2016, natomiast w przypadku HCV – rekomendacje przygotowane przez EASL 2018 oraz WHO 2017;

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

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 1 i 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu: OT.440.6.2018 „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski” realizowany przez: Ministra Zdrowia, Warszawa, listopad 2018 r. oraz Aneksów do raportów szczegółowych: „Profilaktyka i wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B – wspólne podstawy oceny” z maja 2013 r., „Programy profilaktyki zakażeń HCV – wspólne podstawy oceny” z lipca 2014 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 297/2018 z dnia 19 listopada 2018 roku o projekcie programu „Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”