

IQWiG-Berichte – Nr. 222

Nutzenbewertung eines HPV- Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung

Rapid Report

Auftrag: S13-03
Version: 1.0
Stand: 14.05.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms –
Aktualisierung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.10.2013

Interne Auftragsnummer:

S13-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Markus von Pluto Prondzinski
- Juliane Hardt
- Klaus Koch
- Ulrike Lampert
- Fülöp Scheibler
- Guido Skipka

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung.....	4
3 Projektbearbeitung.....	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse.....	7
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche	7
5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	8
5.1.2.1 Systematische Übersichten	8
5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	9
5.1.2.3 Weitere Studien aus dem Auto-Alert.....	9
5.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	9
5.1.3 Resultierender Studienpool	10
5.1.4 Ausschluss von zunächst relevant erscheinenden Studien aus der Nutzenbewertung.....	12
5.1.5 Studien für die Nutzenbewertung.....	12
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	13
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	13
5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	13
5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	13
5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	14
5.3.2 Auftreten von CIN 3+	14
5.3.3 Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms.....	20
5.3.4 Auftreten von CIN 3 / CIS	26
5.3.5 Gesamtüberleben	32
5.3.6 Krankheitsspezifische Mortalität.....	32
5.3.7 Unerwünschte Folgen der Screeningstrategie	32

5.3.8	Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität / psychosozialer Aspekte	32
5.3.9	Sensitivitätsanalysen	32
5.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	32
5.3.11	Zusammenfassung der Beleglage	32
6	Diskussion.....	35
7	Fazit.....	39
8	Liste der eingeschlossenen Studien	40
9	Literatur	44
	Anhang A – Suchstrategien	49
	Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	53
	Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	2
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	9
Tabelle 3: Übersicht zu Autorenanfragen	10
Tabelle 4: Liste der zunächst eingeschlossenen Studien.....	11
Tabelle 5: CIN 3+.....	16
Tabelle 6: Invasives Zervixkarzinom.....	22
Tabelle 7: CIN 3 / CIS.....	28
Tabelle 8: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	8
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	10
Abbildung 3: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+ (RR)	15
Abbildung 4: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom (RR)	21
Abbildung 5: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3 / CIS (RR)	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
CIS	carcinoma in situ
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HPV	Humanes Papillomavirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LBC	liquid-based cytology
NTCC	New Technologies for Cervical Cancer Screening
Pap-Test	Testverfahren nach Papanicolaou
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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

1 Hintergrund

Mit Datum vom 28.11.2011 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den Abschlussbericht mit der Auftragsnummer S10-01 zur Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms fertiggestellt und dem Auftraggeber zugeleitet [1].

Hauptziel der dem Abschlussbericht zugrunde liegenden 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.

Insgesamt konnten 5 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen 5 Studien (Tabelle 1) waren jeweils populationsbasierte randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen und wurden multizentrisch durchgeführt. Insgesamt wurden 235 613 Frauen randomisiert.

Tabelle 1: Übersicht über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien^a

Studie ^b	Design ^c	Vergleich ^c
Anttila 2010	RCT populationsbasiert unverblindet multizentrisch	1. Runde: HPV-Test mit Pap-Triage vs. Pap-Test
ARTISTIC	RCT populationsbasiert teilverblindet multizentrisch	1. Runde: LBC- / HPV-Test vs. LBC-Test 2. Runde: LBC 3. Runde: LBC
NTCC 1	RCT populationsbasiert unverblindet multizentrisch	1. Runde: LBC- / HPV-Test vs. Pap-Test 2. Runde: Pap
NTCC 2	RCT populationsbasiert unverblindet multizentrisch	1. Runde: HPV-Test vs. Pap-Test 2. Runde: Pap
POBASCAM	RCT populationsbasiert unverblindet multizentrisch	1. Runde: Pap- / HPV-Test vs. Pap-Test 2. Runde: Pap- / HPV-Test
SWEDESCREEN	RCT populationsbasiert teilverblindet multizentrisch	1. Runde: Pap- / HPV-Test vs. Pap-Test 2. Runde: Pap
a: 2 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden (CCCaST; Sankaranarayanan 2009). Die Gründe hierfür werden auf S. 40 des Abschlussberichts ausführlich erläutert. b: Vollständige Referenzen der Publikationen zu den Studien sind in Kapitel 8 gelistet. c: Aus den Fußnoten von Tabelle 8 des Abschlussberichtes (S. 46 ff.) sind weitergehende Informationen bezüglich der Studiencharakteristika zu entnehmen. ARTISTIC: A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; HPV: Humanes Papillomavirus; LBC: liquid-based cytology; NTCC: New Technologies for Cervical Cancer Screening; Pap-Test: Testverfahren nach Papanicolaou; POBASCAM: Population-Based Screening Study Amsterdam; RCT: randomized controlled trial; vs.: versus		

Zum medizinischen Hintergrund des vorliegenden Auftrags sei auf den Abschlussbericht verwiesen. Das Fazit des Abschlussberichts lautet wie folgt (Zitat in Kursivschrift):

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzensaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Die Behandlung solcher Dysplasien ist in sehr vielen Fällen eine Übertherapie.

Der 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 bestimmt werden.

Da in den Studien, auf denen das Fazit beruht, sehr unterschiedliche Screeningstrategien eingesetzt wurden, kann keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie inklusive Abklärungsalgorithmus 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.

Da die letzte Suche im Rahmen der Literaturrecherche für den Abschlussbericht am 01.07.2011 stattfand, hat der G-BA das IQWiG mit einer Aktualisierung der Recherche und einer Bewertung der seit diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur beauftragt. Die Aktualisierungsrecherche sollte dabei im Grundsatz der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches galt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

2 Ziel der Untersuchung

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.

3 Projektbearbeitung

Der G-BA hat mit Schreiben vom 21.10.2013 das Institut mit der Aktualisierung der Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms (Auftrag S10-01) mit der in Kapitel 2 formulierten Zielstellung beauftragt.

Dieser Rapid Report wurde innerhalb des IQWiG erstellt. Nach Fertigstellung wird der Rapid Report dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report fand im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag S10-01. Insofern wird an dieser Stelle auf Kapitel 4 des Abschlussberichts verwiesen [1]. Zu beachten ist, dass die Nutzenbewertung damit unter Anwendung des zum Zeitpunkt des Abschlussberichts S10-01 gültigen Methodenpapiers 4.0 erfolgte [2].

Bei der Informationsbeschaffung waren folgende Abweichungen vorgesehen: Da die Suche in Kongressbänden im Projekt S10-01 keine zusätzlichen relevanten Studien identifizierte, wurde für die Aktualisierung auf diese Suchquelle verzichtet. Gemäß aktuellem Vorgehen erfolgte die Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal. Die beiden Studienregister National Cancer Institute (Clinical Trials) und Current Controlled Trials (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register) werden über die Suche des ICTRP Search Portal mit durchsucht, daher wurde bei der Aktualisierung auf eine Suche in diesen Quellen verzichtet [2] Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die letzte Suche in bibliografischen Datenbanken fand am 06.11.2013 statt. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 11.11.2013 statt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss (siehe Abschnitt 4.1.6 des Abschlussberichts S10-01).

Nach Ausschluss von 249 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 692 zu screenenden Treffern.

612 Treffer wurden von beiden Reviewern ggf. nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 80 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 62 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 14 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 4 Publikationen zu 2 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

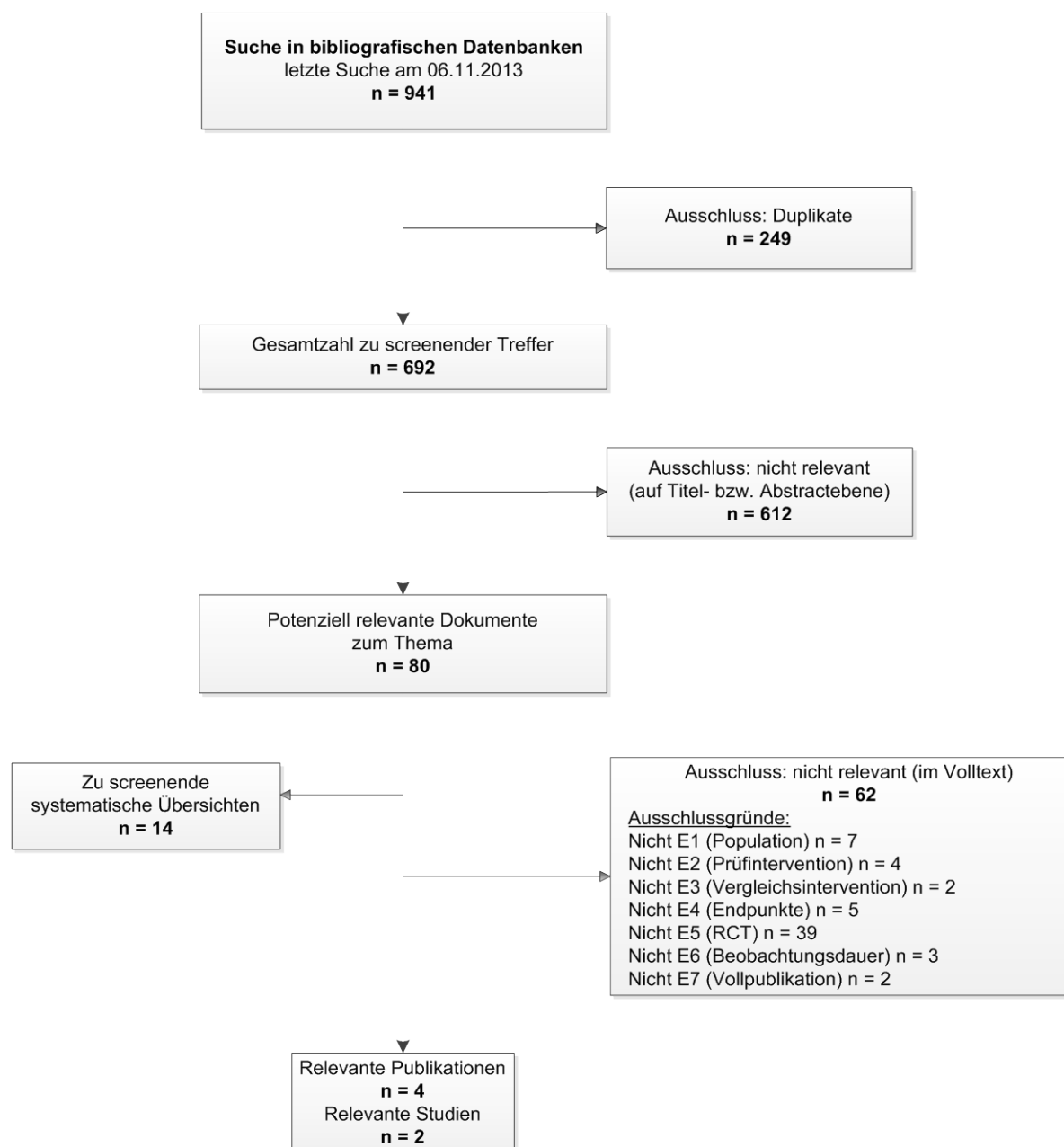


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 14 relevante systematische Übersichten identifiziert. Eine der systematischen Übersichten war im Volltext nicht verfügbar, eine weitere war der Abschlussbericht S10-01. Die Sichtung der verbleibenden 12 systematischen Übersichten ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die

nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Eine Liste der gesichteten systematischen Übersichten findet sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den öffentlich zugänglichen Studienregistern Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal wurde eine Studie unklarer Relevanz identifiziert. Für diese Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden, da es sich um eine laufende Studie handelt. Die randomisierte kontrollierte Studie untersucht die Effektivität einer HPV-Diagnostik in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem zytologiebasierten Verfahren allein unter anderem hinsichtlich der Endpunkte invasives Zervixkarzinom und CIN 3+. Mit einer geplanten Anzahl der Studienteilnehmerinnen von 30 000 und einer Beobachtungsdauer von 6 Jahren soll die Datenerhebung bis März 2020 abgeschlossen sein.

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
JPRN-UMIN000010843	Keio University	ICTRP [3]	laufend	nein
ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform				

5.1.2.3 Weitere Studien aus dem Auto-Alert

Im Rahmen der kontinuierlichen Beobachtung der Literatur über einen Auto-Alert zum Thema wurde eine zusätzliche potenziell relevante Publikation zur SWEDESCREEN-Studie [4] identifiziert, die aufgrund der zeitlichen Beschränkung nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde. Die identifizierte Publikation berichtet die Ergebnisse der Auswertung des 13-jährigen Follow-ups der SWEDESCREEN-Studie. Die relevanten Studienergebnisse wurden jedoch in einer für den vorliegenden Bericht nicht verwertbaren Form berichtet und konnten daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

5.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurde für eine Studie eine Autorenanfrage versendet. Eine Übersicht zu der Autorenanfrage befindet sich in Tabelle 3. Zu der im Auto-Alert gefundenen aktuellen Publikation zur SWEDESCREEN-Studie (siehe Abschnitt 5.1.2.3) wurde an den korrespondierenden Autor eine Anfrage geschickt mit der Bitte, die Studiendaten in einer für den vorliegenden Bericht verwertbaren Form bereitzustellen. Bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Berichts sind die angeforderten Daten nicht eingegangen.

Tabelle 3: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
SWEDESCREEN	Anforderung von Daten zum Endpunkt CIN 3+ in einer für den vorliegenden Bericht verwertbaren Form	nein	–

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

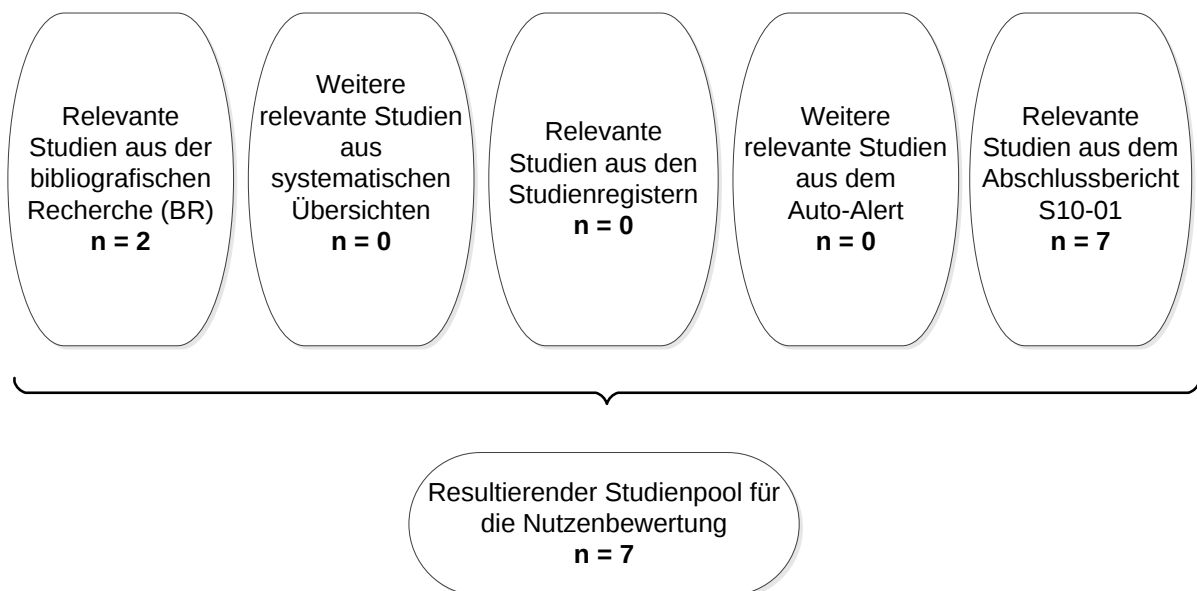


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 7 zunächst relevant erscheinende Studien, die den Einschlusskriterien gemäß dem Abschlussbericht S10-01 genügen (39 Publikationen inklusive 6 Studienregistereinträge), identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Im Vergleich zum Abschlussbericht wurden keine neuen Studien gefunden, es wurden lediglich 4 neue Publikationen zu 2 bereits im Abschlussbericht eingeschlossenen Studien identifiziert. Tabelle 4 enthält eine Übersicht über alle Studien, die den Einschlusskriterien gemäß dem Abschlussbericht genügen, unter Kenntlichmachung der in die

Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (siehe nächsten Abschnitt 5.1.4) sowie aller im vorliegenden Rapid Report hinzugekommenen Publikationen.

Tabelle 4: Liste der zunächst eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften) ^a	Publikation neu aufgenommen in Rapid Report	Studie in Nutzenbewertung berücksichtigt
Anttila 2010	[5]	nein	ja
	[6] ^b	nein	
	[7]	nein	
	[8]	nein	
	[9]	nein	
	[10]	nein	
	[11]	ja	
	[12]	nein	
ARTISTIC	[13]	ja	ja
	[14]	nein	
	[15] ^b	nein	
	[16]	nein	
	[17]	nein	
	[18]	nein	
	[19]	nein	
CCCaST	[20]	nein	nein
	[21] ^b	nein	
NTCC 1/ NTCC 2	[22]	nein	ja
	[23]	nein	
	[24] ^b	nein	
	[25]	nein	
	[26]	nein	
	[27]	nein	
	[28]	nein	
	[29]	nein	
POBASCAM	[30]	nein	ja
	[31]	nein	
	[32]	ja	
	[33] ^b	nein	
	[34]	nein	
	[35]	nein	
	[36]	nein	
	[37]	ja	

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Liste der zunächst eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften) ^a	Publikation neu aufgenommen in Rapid Report	Studie in Nutzenbewertung berücksichtigt
Sankaranarayanan 2009	[38]	nein	nein
	[39]	nein	
SWEDESCREEN	[40] ^b	nein	ja
	[41]	nein	
	[42]	nein	
	[43]	nein	
a: sofern nicht anders vermerkt b: Studienregistereintrag ARTISTIC: A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology; CCCaST: Canadian Cervical Cancer Screening Trial; NTCC: New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM: Population Based Screening Study Amsterdam			

5.1.4 Ausschluss von zunächst relevant erscheinenden Studien aus der Nutzenbewertung

Die zunächst eingeschlossene CCCaST-Studie (Canadian Cervical Cancer Screening Trial) wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ausgeschlossen, da in beiden Studienarmen sowohl ein Pap- als auch ein HPV-Test durchgeführt und für das weitere Management der Studienteilnehmerinnen herangezogen wurde.

Sankaranarayanan 2009 wurde aufgrund der mangelnden Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen (zum Ausschluss beider Studien aus der Nutzenbewertung siehe Abschnitt 5.1.6 des Abschlussberichts S10-01).

5.1.5 Studien für die Nutzenbewertung

Studien, die die Kriterien für den 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.

Anttila 2010 wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da nur Ergebnisse der ersten Screeningrunde und damit keine Daten zu Neuerkrankungen berichtet wurden. ARTISTIC wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Ergebnisse auf weniger als 70 % der ursprünglich randomisierten Frauen basierten und für ARTISTIC keine

zusätzliche Publikation identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.4.1 im Abschlussbericht S10-01). Die Ergebnisse aus Anttila 2010 und ARTISTIC werden lediglich für die erste Screeningrunde ergänzend berichtet.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Gegenüber den im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten zusätzlichen Studien gefunden. Aus den 5 im Abschlussbericht S10-01 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien gingen damit sämtliche 5 Studien (Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1/NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN) in die Nutzenbewertung ein. Es wurde eine neue Publikation zur im Abschlussbericht S10-01 berücksichtigten POBASCAM-Studie mit neuen Studienergebnissen identifiziert. Während im Abschlussbericht S10-01 für die POBASCAM-Studie nur Daten zur Interimsanalyse mit 17 155 Studienteilnehmerinnen vorlagen, wurden in der zusätzlichen Publikation die Ergebnisse der finalen Auswertung aller 44 938 randomisierten Studienteilnehmerinnen berichtet. Die maximale Beobachtungsdauer betrug 9 Jahre seit Einschluss in die Studie (im Vergleich zu einer maximalen Beobachtungsdauer von 8,5 Jahren in der Interimsanalyse). Die grundlegenden Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation der POBASCAM-Studie haben sich nicht verändert, auf eine erneute Darstellung der Studiencharakteristika wird daher verzichtet. Ausführliche Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der POBASCAM-Studie sowie aller weiteren im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien finden sich im Abschlussbericht S10-01.

Zu den übrigen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden keine neuen relevanten Publikationen gefunden. Durch die im Auto-Alert gefundene aktuelle Publikation zur SWEDESCREEN-Studie (siehe Abschnitt 5.1.2.3) wurden keine Daten in verwertbarer Form geliefert und die im Rahmen der Autorenanfrage angeforderten Daten wurden nicht bereitgestellt.

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergab sich keine abweichende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien. Aus den im Abschlussbericht S10-01 dargestellten Gründen wurde das Verzerrungspotenzial für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien auf Studienebene als hoch bewertet. Ausführliche Angaben und Begründungen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials finden sich im Abschlussbericht S10-01.

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung der HPV-Diagnostik im Vergleich zur Zytologie je patientenrelevanten Endpunkt und Screeningrunde berichtet. Für die Nutzenbewertung wurden die Daten aus den Studien Anttila 2010, ARTISTIC, NTCC 1/NTCC 2, POBASCAM und SWEDESCREEN herangezogen. Die Nutzenbewertung

erfolgte dabei unter Anwendung der zum Zeitpunkt des Abschlussberichts S10-01 gültigen Methoden zur Informationssynthese und -analyse.

Es werden nur Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten CIN 3 / CIS, invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ dargestellt.

Für jeden dieser Endpunkte wurde zudem geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung der Ergebnisse der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie eine Änderung der Aussagen des Abschlussberichts S10-01 ergibt. Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lieferte die Zusatzpublikation keine Daten.

Der Methodik des Abschlussberichts S10-01 folgend wurden die im Abschlussbericht ergänzend erfassten Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für alle weiteren im Abschlussbericht eingeschlossenen Studien konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten neuen Ergebnisse gefunden werden. Auf eine erneute Darstellung der Ergebnisse dieser Studien wird daher verzichtet. Vollständige Angaben zu den Charakteristika und Ergebnissen der ursprünglich eingeschlossenen Studien finden sich im Abschlussbericht S10-01.

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergab sich keine abweichende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien. Aus den im Abschlussbericht S10-01 dargestellten Gründen wurde das Verzerrungspotenzial für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien auf Endpunktebene als hoch bewertet. Ausführliche Angaben und Begründungen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials finden sich im Abschlussbericht S10-01.

5.3.2 Auftreten von CIN 3+

Für den Endpunkt CIN 3+ wurden Meta-Analysen über die Ergebnisse aller im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie durchgeführt. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von CIN 3+ finden sich in Tabelle 5. Für die Ergebnisse beider Screeningrunden ergab sich eine substanzielle (erste Screeningrunde) beziehungsweise mittelmäßige (zweite Screeningrunde) Heterogenität zwischen den Studien, weshalb jeweils auf die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet wurde (siehe Abbildung 3).

Für die erste Screeningrunde zeigten die Effektschätzer aller Studien mit Ausnahme der ARTISTIC-Studie in eine Richtung im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 3+ in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Ergebnisse aus der POBASCAM-Studie ergaben sich im Vergleich zum

Abschlussbericht S10-01 jedoch keine gleichgerichteten Unterschiede mehr, da unter den gleichgerichteten Studien das Gewicht der Studien mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied weniger als 50 % betrug.

Für die zweite Screeningrunde zeigten die Effektschätzer aller Studien in eine Richtung im Sinne einer niedrigeren Inzidenz von CIN 3+ in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Mit Ausnahme der NTCC 1-Studie zeigten zudem alle Studien einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied mit einem Gesamtgewicht von über 50 %. Das Kriterium für gleichgerichtete Effekte wurde damit erfüllt.

Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergab sich für den Endpunkt CIN 3+ nach wie vor ein Hinweis auf verminderte Inzidenzen in der zweiten Screeningrunde nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zur Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse lediglich als Hinweis auf einen Effekt gewertet. Die Nutzenbewertung des Abschlussberichts hinsichtlich des Endpunkts CIN 3+ ändert sich damit unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie nicht.

HPV vs. Zytologie - alt

Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

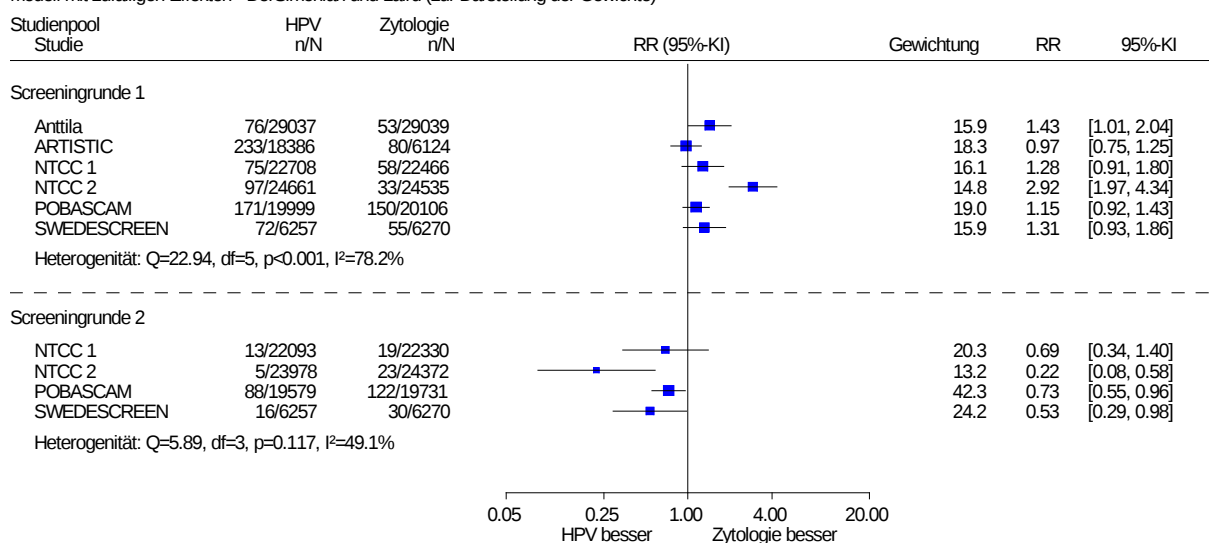


Abbildung 3: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3+ (RR)

Tabelle 5: CIN 3+

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 1 ^b	Feb 2002–Nov 2008 ^c	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1 ^f I: 75 (0,33) ^g K: 58 (0,26) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{d, e} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2 ^f I: 13 (0,06) ^g K: 19 (0,09) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1+2 ^f I: 88 (0,39) ^g K: 77 (0,34) ^g		
NTCC 2 ^b	Jun 2003–Nov 2008 ^c	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^h K: 24 535 ^h	Screeningrunde 1 ^f I: 97 (0,39) ^g K: 33 (0,13) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{d, e} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2 ^f I: 5 (0,02) ^g K: 23 (0,09) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1+2 ^f I: 102 (0,41) ^g K: 56 (0,23) ^g		

(Fortsetzung)

Tabelle 5: CIN 3+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
POBASCAM ^{ij} Interimsauswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 68 (0,79) ^g K: 40 (0,47) ^g	1,70 [1,15; 2,51] p = 0,007	hoch
		Screeningrunde 2 ^{k,l} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 24 (0,29) ^g K: 54 (0,64) ^g	0,45 [0,28; 0,72] p = 0,001	
		Screeningrunde 1 + 2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 + 2 I: 92 (1,07) ^g K: 94 (1,10) ^g	n. g. p = 0,89	
POBASCAM ⁱ Finale Auswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1 I: 171 (0,86) ^g K: 150 (0,75) ^g	1,15 [0,92; 1,43] p = 0,239	hoch
		Screeningrunde 2 ^{k,l} I: 19 579 K: 19 731	Screeningrunde 2 I: 88 (0,45) ^g K: 122 (0,62) ^g	0,73 [0,55; 0,96] p = 0,023	
		Screeningrunde 1+2 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1+2 I: 259 (1,30) ^g K: 272 (1,35) ^g	0,96 [0,81; 1,14] p = 0,631	

(Fortsetzung)

Tabelle 5: CIN 3+ (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997–Dez 2004 / Aug 2005 ^m	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 72 (1,15) ^g K: 55 (0,88) ^g	1,31 [0,92; 1,87] p = n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ⁿ I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 16 (0,26) ^g K: 30 (0,48) ^g	0,53 [0,29; 0,98] p = n. g.	
		Screeningrunde 1 + 2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 + 2 I: 88 (1,41) ^g K: 85 (1,36) ^g		
CIN: cervical intraepithelial neoplasia; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NTCC: New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM: Population Based Screening Study Amsterdam; VzP: Verzerrungspotenzial					

^a: sofern nicht anders vermerkt

^b: Unter Berücksichtigung der von den Autoren auf Anfrage zur Verfügung gestellten Karzinomdaten werden hierunter zusammengefasst: CIN 3, In-situ-Karzinome, In-situ-Adenokarzinome sowie invasive Plattenepithel- und Adenokarzinome.

^c: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

^d: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

^e: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

^f: Selbst berechnet aus den berichteten Daten zu „Auftreten von Zervixkarzinom“ und „Auftreten von CIN 3“. Möglicherweise hatten Frauen vereinzelt in beiden Runden ein Ereignis und gingen somit mehrfach in die Summen ein. Diese mögliche Ungenauigkeit wurde als unbedeutend eingestuft.

^g: eigene Berechnung: Prozentwert

^h: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

ⁱ: Die Autoren berichten CIN 3, AIS, Plattenepithel- und Adenokarzinome.

^j: Die Ergebnisse der Interimsauswertung gingen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Sie werden nur zur Dokumentation der gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 aufgetretenen Änderungen in den Studienergebnissen berichtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: CIN 3+ (Fortsetzung)

^k: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose $\geq$ CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

^l: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

^m: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

ⁿ: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

5.3.3 Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms

Für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom wurden Meta-Analysen über die Ergebnisse aller im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie durchgeführt. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten des invasiven Zervixkarzinoms finden sich in Tabelle 6.

Für die erste Screeningrunde zeigte sich eine mittelmäßige Heterogenität zwischen den Studien, weshalb auf die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet wurde (siehe Abbildung 4). Wie im Abschlussbericht S10-01 zeigten sich keine gleichgerichteten Unterschiede und keine der eingeschlossenen Studien wies einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied auf.

Für die zweite Screeningrunde zeigte die meta-analytische Zusammenfassung der einzelnen Studienergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe hinsichtlich der Zervixkarzinominzidenz (siehe Abbildung 4: $RR = 0,24$, $95\% \text{-KI} = [0,10; 0,60]$, $p = 0,002$). Bei Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren wurden in der zweiten Screeningrunde statistisch signifikant weniger Frauen mit invasivem Zervixkarzinom identifiziert als in der Gruppe derjenigen, die unter Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein standen. Infolge des höheren Gewichts der POBASCAM-Studie im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergab sich eine geringfügige Abschwächung des gepoolten Effekts unter Beibehaltung der statistischen Signifikanz.

Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 ergab sich für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom nach wie vor ein Hinweis auf verminderte Inzidenzen in der zweiten Screeningrunde nach Anwendung einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zur Anwendung eines zytologiebasierten Verfahrens allein. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse lediglich als Hinweis auf einen Effekt gewertet. Die Nutzenbewertung des Abschlussberichts hinsichtlich des Endpunkts invasives Zervixkarzinom ändert sich damit unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie nicht.

HPV vs. Zytologie - alt

Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

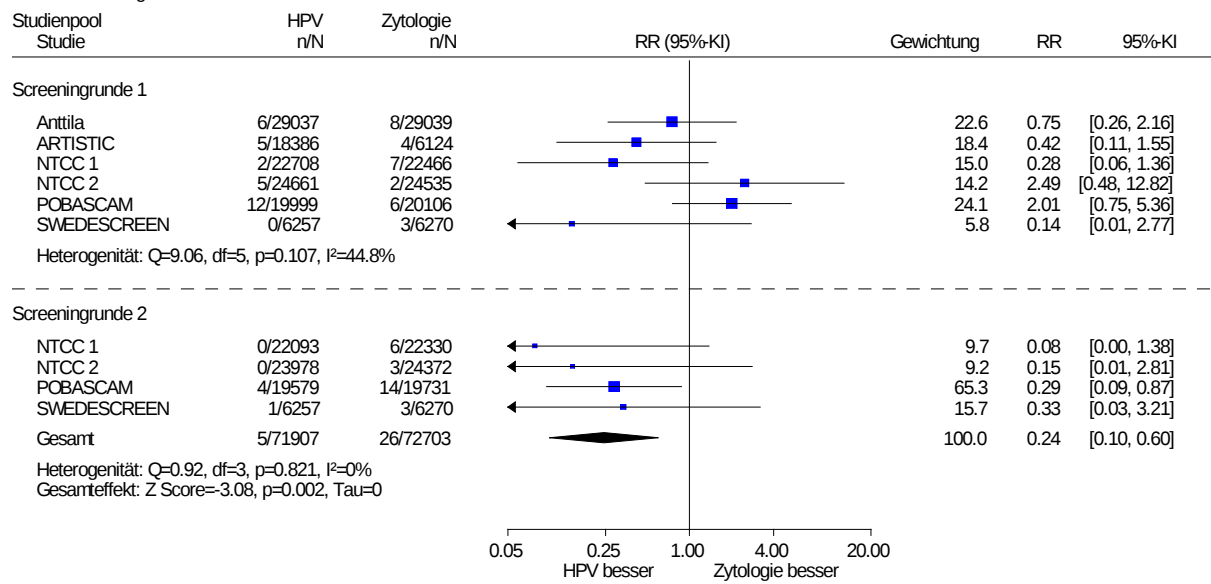


Abbildung 4: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit invasivem Zervixkarzinom (RR)

Tabelle 6: Invasives Zervixkarzinom

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 1	Feb 2002–Nov 2008 ^b	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1 ^c I: 2 (0,01) ^f K: 7 (0,03) ^f	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{c, d} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2 ^c I: 0 (0) ^f K: 6 (0,03) ^f		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1 + 2 ^g I: 2 (0,01) ^f K: 13 (0,06) ^f		
NTCC 2	Jun 2003–Nov 2008 ^b	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^h K: 24 535 ^h	Screeningrunde 1 ^c I: 5 (0,02) ^f K: 2 (0,01) ^f	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{c, d} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2 ^c I: 0 (0) ^f K: 3 (0,01) ^f		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1 + 2 ^g I: 5 (0,02) ^f K: 5 (0,02) ^f		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
POBASCAM ^{ij} Interimsauswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 5 ^m (0,06) ^f K: 2 ⁿ (0,02) ^f	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{k, l} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 2 ^o (0,02) ^f K: 7 ^p (0,08) ^f		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1+2 I: 7 (0,08) K: 9 (0,11)		
POBASCAM ⁱ Finale Auswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1 I: 12 (0,06) ^f K: 6 (0,03) ^f	2,01 [0,76; 5,36] p = 0,166	hoch
		Screeningrunde 2 I: 19 579 K: 19 731	Screeningrunde 2 I: 4 (0,02) ^f K: 14 (0,07) ^f		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1 + 2 I: 16 (0,08) ^f K: 20 (0,10) ^f		

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN	Mai 1997–Dez 2004 / Aug 2005 ^q	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 ^s I: 0 (0) ^f K: 3 (0,05) ^f	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^r I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 ^s I: 1 (0,02) ^f K: 3 (0,05) ^f		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 + 2 I: 1 (0,02) ^f K: 6 (0,10) ^f		
CIN: cervical intraepithelial neoplasia; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NTCC: New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM: Population Based Screening Study Amsterdam; VzP: Verzerrungspotenzial					

^a: sofern nicht anders vermerkt

^b: Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.

^c: Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.

^d: Für alle wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

^e: Auf Anfrage berichten die Autoren die dargestellten Daten.

^f: eigene Berechnung: Prozentwert

^g: selbst berechnet

^h: Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.

ⁱ: Die Autoren berichten CIN 3, AIS, Plattenepithel- und Adenokarzinome.

^j: Die Ergebnisse der Interimsauswertung gingen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Sie werden nur zur Dokumentation der gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 aufgetretenen Änderungen in den Studienergebnissen berichtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Invasives Zervixkarzinom (Fortsetzung)

^k: Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose $\geq$ CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

^l: Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

^m: Plattenepithelkarzinom n = 4; Adenokarzinom n = 1

ⁿ: Plattenepithelkarzinom n = 1; Adenokarzinom n = 1

^o: Plattenepithelkarzinom n = 2; Adenokarzinom n = 0

^p: Plattenepithelkarzinom n = 5; Adenokarzinom n = 2

^q: Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

^r: Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

^s: auf Anfrage von den Autoren berichtet

5.3.4 Auftreten von CIN 3 / CIS

Für den Endpunkt CIN 3 / CIS wurden Meta-Analysen über die Ergebnisse aller im Abschlussbericht S10-01 eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie durchgeführt. Die detaillierten Ergebnisse zum Auftreten von CIN 3 / CIS finden sich in Tabelle 7. Für die Ergebnisse beider Screeningrunden ergab sich eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien, weshalb jeweils auf die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers verzichtet wurde (siehe Abbildung 5).

Für die erste Screeningrunde zeigten die Effektschätzer aller Studien mit Ausnahme der ARTISTIC-Studie in eine Richtung im Sinne einer höheren Identifikationsrate von CIN 3 / CIS in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Ergebnisse aus der POBASCAM-Studie ergaben sich im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 jedoch keine gleichgerichteten Unterschiede mehr, da der Unterschied in der POBASCAM-Studie nicht mehr statistisch signifikant war. Damit verringerte sich unter den gleichgerichteten Studien das Gewicht der Studien mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied auf weniger als 50 %.

Für die zweite Screeningrunde zeigten die Effektschätzer aller Studien mit Ausnahme der NTCC 1-Studie in eine Richtung im Sinne verminderter Inzidenzen von CIN 3 / CIS in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die POBASCAM-Studie ergab sich jedoch unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse eine Verschiebung des Schätzers in Richtung des Nulleffekts mit einem 95 %-Konfidenzintervall, das nun den Nulleffekt umschließt. Im Vergleich zum Abschlussbericht S10-01 wies damit lediglich die NTCC 2-Studie einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied auf und das Kriterium für gleichgerichtete Effekte wurde verfehlt.

Während im Abschlussbericht S10-01 noch von einem Anhaltspunkt für verminderte Inzidenzen von CIN 3 / CIS in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgegangen wurde, lag unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse für den Endpunkt CIN 3 / CIS kein Anhaltspunkt für einen Effekt der HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Vergleich zu einem zytologiebasierten Verfahren allein vor. Die Nutzenbewertung des Abschlussberichts hinsichtlich des Endpunkts CIN 3 / CIS hat sich damit unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie geändert.

HPV vs. Zytologie - alt

Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3 oder CIS

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

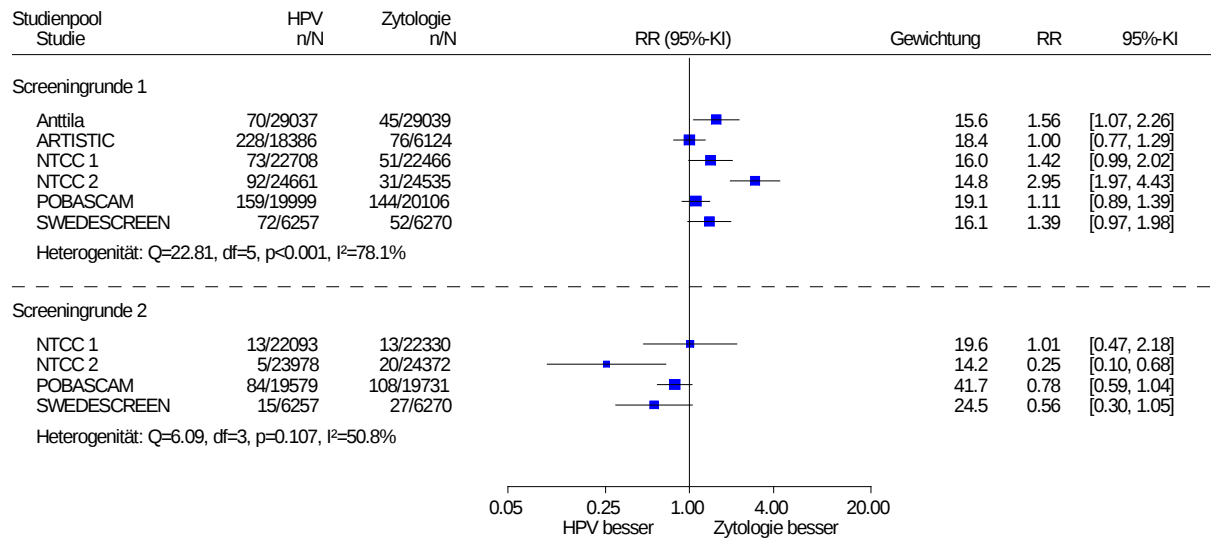


Abbildung 5: HPV vs. Zytologie, Anzahl der Teilnehmerinnen mit CIN 3 / CIS (RR)

Tabelle 7: CIN 3 / CIS

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
NTCC 1 ^b	Feb 2002–Nov 2008 ^c	Screeningrunde 1 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1 ^f I: 73 (0,32) ^g K: 51 (0,23) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{d, e} I: 22 093 K: 22 330	Screeningrunde 2 ^f I: 13 (0,06) ^g K: 13 (0,06) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 22 708 K: 22 466	Screeningrunde 1 + 2 ^f I: 86 (0,38) ^g K: 64 (0,28) ^g		
NTCC 2 ^b	Jun 2003–Nov 2008 ^c	Screeningrunde 1 I: 24 661 ^h K: 24 535 ^h	Screeningrunde 1 ^f I: 92 (0,37) ^g K: 31 (0,13) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{d, e} I: 23 978 K: 24 372	Screeningrunde 2 ^f I: 5 (0,02) ^g K: 20 (0,08) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 24 661 K: 24 535	Screeningrunde 1 + 2 ^f I: 97 (0,39) ^g K: 51 (0,21) ^g		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
POBASCAM ^{ij} Interimsauswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 I: 63 ^m (0,73) ^g K: 38 ⁿ (0,44) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^{k,l} I: 8413 K: 8456	Screeningrunde 2 I: 22 ^o (0,26) ^g K: 47 ^p (0,56) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 8575 K: 8580	Screeningrunde 1 + 2 I: 85 (0,96) ^g K: 85 (0,94) ^g		
POBASCAM ⁱ Finale Auswertung	Jan 1999–Feb 2007	Screeningrunde 1 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1 I: 159 (0,80) ^g K: 144 (0,72) ^g	1,11 [0,89; 1,39] p = 0,387	hoch
		Screeningrunde 2 ^{k,l} I: 19 579 K: 19 731	Screeningrunde 2 I: 84 (0,43) ^g K: 108 (0,55) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 19 999 K: 20 106	Screeningrunde 1 + 2 I: 243 (1,22) ^g K: 252 (1,25) ^g		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Ausgewertete Personen N	Personen mit Ereignis / Gruppe N (%)	Relatives Risiko ^a [95 %-KI] p-Wert	Endpunktspezifisches VzP
SWEDESCREEN ^q	Mai 1997–Dez 2004 / Aug 2005 ^r	Screeningrunde 1 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 I: 72 ^t (1,15) ^g K: 52 ^u (0,83) ^g	n. g.	hoch
		Screeningrunde 2 ^s I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 2 I: 15 ^v (0,24) ^g K: 27 ^w (0,43) ^g		
		Screeningrunde 1 + 2 I: 6257 K: 6270	Screeningrunde 1 + 2 I: 87 (1,39) ^g K: 79 (1,26) ^g		
CIN: cervical intraepithelial neoplasia; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NTCC: New Technologies for Cervical Cancer screening; POBASCAM: Population Based Screening Study Amsterdam; VzP: Verzerrungspotenzial					

^a sofern nicht anders vermerkt^b Die Autoren definieren CIN 3 als CIN 3 und AIS, ohne diese getrennt zu berichten.^c Das Follow-up endet für jede Studienteilnehmerin 3,5 Jahre nach der Einladung zur zweiten Screeningrunde oder zum zentrumsspezifischen Enddatum, je nachdem, welcher Fall als Erstes eintritt. In 3 Zentren (Verona, Padua und Viterbo) endete das Follow-up im April 2008, in Florenz im Juni 2008, in Ravenna im Oktober 2008 und in Turin, Trento, Bologna sowie Imola im November 2008.^d Die zugrunde liegende Population für die zweite Screeningrunde besteht ausschließlich aus denjenigen Frauen, die hierzu auch eingeladen wurden. Ein eindeutiges Kriterium hierfür wird nicht berichtet. Es wird vermutet, dass die ausgeschlossenen Frauen ihre im Rahmen der Screeningstrategie empfohlenen Tests und Untersuchungen noch nicht abgeschlossen hatten.^e Test und Management wurden durchgeführt wie in der Kontrollgruppe: Pap-Test.^f selbst berechnet^g eigene Berechnung: Prozentwert^h Die Angabe entspricht den korrekt Randomisierten. Die Autoren berichten, dass von den 49 481 randomisierten Frauen insgesamt 285 Frauen fälschlicherweise in die Studie aufgenommen worden waren. Neben der Angabe von genauen Gründen fehlt die Aufteilung nach Interventions- und Kontrollgruppe. Wie viele Frauen ursprünglich in die Interventions- beziehungsweise Kontrollgruppe randomisiert wurden, ist unklar.ⁱ Die Autoren berichten CIN 3 und AIS.^j Die Ergebnisse der Interimsauswertung gingen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Sie werden nur zur Dokumentation der gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 aufgetretenen Änderungen in den Studienergebnissen berichtet.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: CIN 3 / CIS (Fortsetzung)

^k Zur zweiten Screeningrunde werden lediglich Frauen eingeladen, die in der ersten Screeningrunde keine Diagnose $\geq$ CIN 2+ hatten (das waren in der Interventionsgruppe n = 162 und in der Kontrollgruppe n = 124). Es ist unklar, wie viele dieser Frauen dennoch eine Diagnose CIN 3+ in der zweiten Screeningrunde hatten.

^l Für alle wurden Tests und Management wie in der Interventionsgruppe durchgeführt: Pap- / HPV-Test.

^m CIN 3 n = 60; AIS n = 3

ⁿ CIN 3 n = 37; AIS n = 1

^o CIN 3 n = 22; AIS n = 0

^p CIN 3 n = 44; AIS n = 3

^q Die Autoren berichten CIN 3 und AIS.

^r Das Ende der Datenerhebung aus den Registern variierte um 6 Monate zwischen den verschiedenen Zentren: 2 Zentren August 2005 und 3 Zentren Dezember 2004.

^s Für alle Frauen wurden Test und Management wie in der Kontrollgruppe durchgeführt: Pap-Test.

^t Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 69; AIS n = 3.

^u Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 49; AIS n = 2; CIN 3 / AIS n = 1.

^v Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 14; AIS n = 1.

^w Auf Anfrage berichten die Autoren: CIN 3 n = 26; AIS n = 1.

5.3.5 Gesamtüberleben

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

5.3.6 Krankheitsspezifische Mortalität

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

5.3.7 Unerwünschte Folgen der Screeningstrategie

Hierzu wurden in den eingeschlossenen Studien keine auswertbaren Daten berichtet.

5.3.8 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität / psychosozialer Aspekte

Für diesen Endpunkt berichtete keine der eingeschlossenen Studien Daten.

5.3.9 Sensitivitätsanalysen

Da die Ereignisanteile für die patientenrelevanten Endpunkte regelhaft sehr niedrig waren (< 1 %), wurden die Meta-Analysen in einem sekundären Schritt mit einem alternativen Effektmaß (Peto Odds Ratio) erstellt. Der Vergleich dieser Meta-Analysen mit den primären und in diesem Bericht dargestellten Meta-Analysen ergab unter Einbezug der zusätzlichen Ergebnisse der POBASCAM-Studie für alle 3 patientenrelevanten Endpunkte keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Heterogenitäts- und Effektstatistiken, sodass auf eine Darstellung der sekundären Analysen verzichtet wurde.

5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen gegenüber dem Abschlussbericht keine zusätzlichen Daten zu potenziellen Effektmodifikatoren vor, anhand derer über die im Abschlussbericht durchgeführten Analysen hinausgehende Subgruppenanalysen erfolgen konnten.

5.3.11 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 8 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage zu den verfügbaren patientenrelevanten Endpunkten für die HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening unter Einbezug der zusätzlichen Ergebnisse zur POBASCAM-Studie.

Tabelle 8: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Auftreten von CIN 3+	Auftreten von Zervixkarzinom	Auftreten von CIN 3 / CIS	Krankheitsspezifische Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UE
↑	↑	↑↓	-	-	-
↑: Hinweis auf ein vermindertes Auftreten unter HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren ↑↓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf oder Beleg für ein vermindertes Auftreten unter HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren; heterogenes Ergebnis -: Dieses Zielkriterium wurde nicht untersucht beziehungsweise es lagen keine verwertbaren Daten vor. UE: unerwünschte Ereignisse					

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 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 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 ist, lagen keine gleichgerichteten Effekte mehr vor.

Zusammenfassende Bewertung

Aus der vorliegenden Nutzenbewertung ergab sich für eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich einer Reduktion des kombinierten Endpunkts CIN 3+. Auch bei der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms, einer Komponente dieses kombinierten Endpunkts, zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen. Für die Komponente CIN 3 / CIS lag kein Anhaltspunkt für einen Nutzen vor.

Für die Bewertung der Endpunkte CIN 3+ und invasives Zervixkarzinom ergab sich durch den Einbezug der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie damit keine Änderung gegenüber dem Abschlussbericht S10-01.

Eine Änderung gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 ergab sich für die Bewertung des Endpunkts CIN 3 / CIS: Während im Abschlussbericht S10-01 noch von einem Anhaltspunkt für verminderte Inzidenzen von CIN 3 / CIS in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgegangen wurde, lag unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse für den Endpunkt CIN 3 / CIS kein Anhaltspunkt für einen Effekt der HPV-Diagnostik vor.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lieferten die eingeschlossenen Publikationen keine Daten.

Der Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening konnte daher aufgrund fehlender Daten nicht bestimmt werden.

6 Diskussion

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. Hauptziel des Abschlussberichts S10-01 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.

Die Nutzenbewertung des Abschlussberichts S10-01 hinsichtlich der Endpunkte CIN 3+ und invasives Zervixkarzinom ändert sich unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie nicht. Lediglich die Bewertung des Endpunkts CIN 3 / CIS hat sich gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 unter Berücksichtigung der Zusatzpublikation zur POBASCAM-Studie geändert, insofern im vorliegenden Bericht kein Anhaltspunkt für einen Effekt der HPV-Diagnostik mehr vorliegt.

Diskussion der Ergebnisse der Nutzenbewertung

In der Nutzenbewertung zeigte sich für die Endpunkte CIN 3+ und invasives Zervixkarzinom ein Hinweis auf einen Nutzen des HPV-Screenings. Für den Endpunkt CIN 3 / CIS lag kein Anhaltspunkt für einen Nutzen vor.

Zu beachten ist, dass die 3 betrachteten Endpunkte nicht unabhängig voneinander sind. Da CIN 3+ als kombinierter Endpunkt aus den Komponenten CIN 3 / CIS und invasives Zervixkarzinom besteht, reflektiert die Nutzenbewertung für den Endpunkt CIN 3+ die Nutzenbewertung der beiden Endpunkte CIN 3 / CIS und invasives Zervixkarzinom.

Das invasive Zervixkarzinom stellt dabei innerhalb der patientenrelevanten Endpunkte, zu denen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwertbare Daten vorlagen, den maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkt dar. Darüber hinaus liegen zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität, unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten vor.

Idealerweise liegen für einen Nachweis der Effektivität des HPV-Screenings Daten zu Effekten auf die krankheitsspezifische Mortalität sowie auf die Gesamtsterblichkeit vor. Aufgrund unzureichender Datenlage bleibt jedoch hinsichtlich dieser patientenrelevanten Endpunkte der Effekt des HPV-Screenings unklar.

Neben Daten zur Mortalität sind für die Bewertung des HPV-Screenings Daten zu den Endpunkten unerwünschte Folgen der Screeningstrategie und Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu fordern. Da die eingeschlossenen Publikationen zu keinem dieser Endpunkte Daten lieferten, 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.

Als potenziell schädliche Folgen des Screenings zu werten sind Überdiagnosen, Übertherapie sowie falsch negative Diagnosen. Die Unkenntnis von Schadenaspekten des Screenings muss bei der Interpretation der Ergebnisse der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ebenfalls zu beachten ist, dass sich die dargestellten Nutzensaussagen aus Studien ergeben, in denen ab mittelgradigen Dysplasien (CIN 2) eine Therapie vorgesehen war. Eine Reduktion der Zervixkarzinominzidenz infolge einer Früherkennung durch das HPV-Screening könnte bei einem nicht bekannten Anteil aller Fälle von der Therapie frühzeitig erkannter CIN-2-Läsionen abhängig sein. Nutzensaussagen, die sich auf eine Reduktion der Zervixkarzinominzidenz beziehen, könnten daher auf einen Versorgungskontext, in dem CIN-2-Läsionen nicht behandelt werden, nur eingeschränkt übertragbar sein. Eine aktuell in Überarbeitung befindliche deutsche Leitlinie sieht nur in besonderen Fällen eine Therapie von CIN 2 vor [44]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es unklar ist, ob eine Behandlung frühzeitig erkannter CIN-2-Läsionen im Vergleich zu einer Behandlung von CIN-3-Läsionen einen größeren Effekt auf die Zervixkarzinominzidenz hat.

Da sich nur ein geringer Teil aller CIN-2-Läsionen zum invasiven Zervixkarzinom weiterentwickelt, ergibt sich vielmehr ein potenzieller Schaden aus der frühzeitigen Behandlung von solchen CIN-2-Läsionen, die sich nicht zu invasiven Zervixkarzinomen weiterentwickelt hätten (Übertherapie). Die deutsche Leitlinie sieht eine 12-monatige Beobachtung von CIN 2 vor. Eine Therapie wird erst dann empfohlen, wenn eine Läsion sich nicht zurückbilden oder zu CIN 3 fortschreiten sollte. Das Schadenpotenzial, das aus einer Behandlung von CIN-2-Läsionen in Form einer Übertherapie erwächst, ist im Fall der deutschen Leitlinie daher nicht gegeben.

Ergebnisse unter Anwendung der aktuell gültigen Methoden zur Informationsbewertung

Um Konsistenz in der Methodik der Nutzenbewertung gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 zu wahren, wurde das zum Zeitpunkt des Abschlussberichts S10-01 gültige methodische Vorgehen zur Ableitung der Beleglage gemäß dem Methodenpapier 4.0 [2] beibehalten. Ein konsistentes Vorgehen wurde angestrebt, um gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 abweichende Bewertungen zu verhindern, die sich ausschließlich infolge der aktualisierten Methoden ergäben. Dadurch kann sichergestellt werden, dass gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 abweichende Bewertungen ausschließlich auf eine geänderte Datenlage zurückzuführen sind. Nachfolgend wird beschrieben, inwiefern sich die im vorliegenden Bericht beschriebenen Ergebnisse der Nutzenbewertung für die Endpunkte CIN 3+, invasives Zervixkarzinom und CIN 3 / CIS unter Anwendung der aktuell gültigen Methoden [45] zur Informationsbewertung ändern würden. Es wird darauf hingewiesen, dass für die Nutzenbewertung im vorliegenden Bericht die zum Zeitpunkt des Abschlussberichts

S10-01 gültigen Methoden [2] zugrunde gelegt werden und die nachfolgende Darstellung lediglich aus Transparenzgründen erfolgt.

Für den Endpunkt CIN 3+ ergibt sich unter Anwendung der zum Zeitpunkt des Abschlussberichts S10-01 gültigen Methoden zur Ableitung der Beleglage ein Hinweis auf verminderte Inzidenzen von CIN 3+ in der Interventionsgruppe. Unter Anwendung der aktuell gültigen Methoden ergäbe sich eine Abschwächung des Hinweises zu einem Anhaltspunkt für verminderte Inzidenzen von CIN 3+. Nach der aktuell gültigen Methodik würde im Falle heterogener Ergebnisse zusätzlich das Prädiktionsintervall zur Ableitung der Beleglage herangezogen werden. Für die zweite Screeningrunde zeigten die Effektschätzer aller Studien in eine Richtung. Zugleich betrug unter den gleichgerichteten Studien das Gesamtgewicht der Studien mit einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied über 50 %. Da jedoch das Prädiktionsintervall den Nulleffekt überdecken würde, wären nur die Bedingungen für mäßig gleichgerichtete Effekte erfüllt. Daher könnte in dem Fall nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der Intervention aufwiesen. In der Folge würde die Aussagesicherheit von einem im Abschlussbericht S10-01 festgestellten Hinweis abgeschwächt werden zu einem Anhaltspunkt für verminderte Inzidenzen von CIN 3+ in der Interventionsgruppe.

Für die Bewertung der Endpunkte CIN 3 / CIS und invasives Zervixkarzinom ergäben sich unter Anwendung der aktuell gültigen Methoden keine Änderungen gegenüber den Ergebnissen der Nutzenbewertung gemäß der zum Zeitpunkt des Abschlussberichts S10-01 gültigen Methodik.

Ergebnisse anderer Übersichtsarbeiten

Die Bewertung der Effektivität des HPV-Screenings im Vergleich zur Zytologie wird für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom durch die Ergebnisse einer aktuellen Auswertung der gepoolten Individualdaten aller im vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien unter Einbezug der ARTISTIC-Studie bestätigt [46].

Im Vergleich zum vorliegenden Bericht wurde dabei eine alternative Methode zur Klassifikation von Fällen als prävalent oder inzident zugrunde gelegt. Während auf Grundlage der in den eingeschlossenen Studien verfügbaren Daten die Zählung von Fällen als prävalente oder inzidente Fälle davon abhing, ob sie im Rahmen der ersten oder der zweiten Screeningrunde entdeckt wurden, wurde in der Individualdaten-Analyse aufgrund unterschiedlich langer Follow-up-Perioden nach initialem Screening die Zeit seit der Aufnahme in die Studie als Entscheidungskriterium verwendet: Alle Fälle, die innerhalb von 2,5 Jahren nach Studienaufnahme entdeckt wurden, wurden dem Prävalenzscreening zugerechnet; alle Fälle, die nach 2,5 Jahren nach Studienaufnahme entdeckt wurden, wurden dem Inzidenzscreening zugerechnet.

Für das Prävalenzscreening zeigte der gepoolte Effektschätzer der Individualdaten-Analyse eine niedrigere, jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedliche Identifikationsrate des

invasiven Zervixkarzinoms in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($RR = 0,79$, 95 %-KI = $[0,46; 1,36]$). Auch im vorliegenden Bericht wies keine der eingeschlossenen Studien für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied im Prävalenzscreening auf.

Für das Inzidenzscreening zeigte sich, dass der gepoolte Effektschätzer für die Zervixkarzinominzidenz in die gleiche Richtung wies wie im vorliegenden Bericht im Sinne einer niedrigeren Identifikationsrate des invasiven Zervixkarzinoms in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($RR = 0,45$, 95 %-KI = $[0,25; 0,81]$). Allerdings fiel der Effekt im Vergleich zum vorliegenden Bericht ($RR = 0,24$) kleiner aus.

Unter Zugrundelegung eines alternativen Klassifikationskriteriums für prävalente und inzidente Fälle zeigen sich damit für die Nutzenbewertung hinsichtlich des Endpunkts invasives Zervixkarzinom ähnliche Ergebnisse wie im vorliegenden Bericht. Die betragsmäßigen Unterschiede der Effektschätzer könnten dabei auf das alternative Klassifikationskriterium sowie die Berücksichtigung der ARTISTIC-Studie zurückzuführen sein.

7 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.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Hinweis: Alle gegenüber dem Abschlussbericht S10-01 zusätzlich identifizierten Publikationen sind durch Kursivschrift gekennzeichnet.

Anttila 2010

Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006; 6: 252.

Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.

Finnish Cancer Registry. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 29.04.2010 [Zugriff: 02.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23885553>.

Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-571.

Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Nieminen P, Anttila A, Tarkkanen J, Laurila P et al. Test positivity cutoff level of a high risk human papillomavirus test could be increased in routine cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2008; 123(12): 2902-2906.

Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005; 93(8): 862-867.

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.

Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. BMJ 2012; 345: e7789.

Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test: a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. Int J Cancer 2013; 132(9): 2141-2147.

ARTISTIC

Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-150.

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682.

Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.

Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 743-748.

Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 864-871.

University of Manchester. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 02.02.2010 [Zugriff: 31.01.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821>.

CCCaST

Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.

Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119(3): 615-623.

McGill University. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus pap cytology [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 05.01.2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064>.

NTCC 1/NTCC 2

Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 937-945.

CPO Piemonte. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 14.07.2010 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807>.

Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S230-S232.

Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43(3): 476-480.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 249-257.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-555.

Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-774.

POBASCAM

Budenholzer B. Adding HPV testing to cytology screening reduced $\geq$ grade 3 cervical intraepithelial neoplasia at 5 years. Ann Intern Med 2012; 157(2). JC2-6-JC2-7.

Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 361-367.

Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.

Bulkmans NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.

Bulkmans NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. 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. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.

Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Bulkmans NWJ, Heideman DAM et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13(1): 78-88.

Vrije University Medical Centre. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 10.03.2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131>.

Sankaranarayanan 2009

Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 617-623.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1385-1394.

SWEDESCREEN

Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.

Malmö University Hospital. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening (SWEDESCREEN): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2007 [Zugriff: 07.01.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375>.

Naucner P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99.

Naucner P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-1597.

9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Abschlussbericht; Auftrag S10-01 [online]. 28.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 106). URL: https://www.iqwig.de/download/S10-01_AB_HPV-Test_im_Primaerscreening_des_Zervixkarzinoms.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
3. School of Medicine, Keio University. Randomized controlled trial to evaluate the efficacy of concurrent liquid-based cytology (LBC) and HPV DNA testing versus LBC alone for the primary cervical cancer screening [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 07.06.2013 [Zugriff: 02.04.2014]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000012696&language=E>.
4. Elfström KM, Smelov V, Johansson AL, Eklund C, Naucler P, Arnheim-Dahlström L et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g130.
5. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340: c1804.
6. Finnish Cancer Registry. Alternative technologies in cervical cancer screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 29.04.2010 [Zugriff: 02.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN23885553>.
7. Anttila A, Hakama M, Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P. Alternative technologies in cervical cancer screening: a randomised evaluation trial. *BMC Public Health* 2006; 6: 252.
8. Kotaniemi-Talonen L, Anttila A, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, Hakama M et al. Screening with a primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008; 44(4): 565-571.
9. Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Nieminen P, Anttila A, Tarkkanen J, Laurila P et al. Test positivity cutoff level of a high risk human papillomavirus test could be increased in routine cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2008; 123(12): 2902-2906.
10. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Anttila A, Hakama M. Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting. *Br J Cancer* 2005; 93(8): 862-867.

11. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012; 345: e7789.
12. Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1612-1623.
13. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen L, Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test: a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013; 132(9): 2141-2147.
14. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51): 1-150.
15. University of Manchester. A randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 02.02.2010 [Zugriff: 31.01.2011]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN25417821>.
16. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, Bailey A, Albrow R, Roberts C et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer* 2011; 47(6): 864-871.
17. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(7): 672-682.
18. Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, Wheeler P, Almonte M, Maguire P. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening-a study within a randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18(4): 743-748.
19. Kitchener HC, Almonte M, Wheeler P, Desai M, Gilham C, Bailey A et al. HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer* 2006; 95(1): 56-61.
20. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.
21. McGill University. The Canadian Cervical Cancer Screening Trial of human papillomavirus (HPV) testing versus pap cytology [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 05.01.2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN57612064>.

22. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Coutlee F, Rodrigues I, Walter SD, Ratnam S et al. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing versus Pap cytology in the primary screening for cervical cancer precursors: design, methods and preliminary accrual results of the Canadian cervical cancer screening trial (CCCaST). *Int J Cancer* 2006; 119(3): 615-623.
23. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 249-257.
24. CPO Piemonte. New technologies for cervical cancer screening [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 14.07.2010 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN81678807>.
25. Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, De Marco L et al. Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(10): 937-945.
26. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(7): 492-501.
27. Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol* 2007; 107(1 Suppl 1): S230-S232.
28. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007; 43(3): 476-480.
29. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Dalla Palma P, Del Mistro A, De Marco L et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 547-555.
30. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, Zappa M, Casadei GP, Carozzi F et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(11): 765-774.
31. Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.

32. Budenholzer B. Adding HPV testing to cytology screening reduced $\geq$ grade 3 cervical intraepithelial neoplasia at 5 years. *Ann Intern Med* 2012; 157(2): JC2-6-JC2-7.
33. Vrije University Medical Centre. High-risk human papillomavirus (HrHPV) in the population research on cervical cancer [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 10.03.2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20781131>.
34. Bulk S, Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJP, Verheijen RHM et al. Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 361-367.
35. Bulkman NWJ, Bulk S, Ottevanger MS, Rozendaal L, Hellenberg SM, Van Kemenade FJ et al. Implementation of human papillomavirus testing in cervical screening without a concomitant decrease in participation rate. *J Clin Pathol* 2006; 59(11): 1218-1220.
36. Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ et al. 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. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 94-101.
37. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, Van Kemenade FJ, Bulkman NWJ, Heideman DAM et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 78-88.
38. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1385-1394.
39. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw KA, Mahe C, Jayant K, Shastri SS et al. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 617-623.
40. Naucle P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1589-1597.
41. Malmö University Hospital. Randomized controlled trial of human papillomavirus testing in primary cervical cancer screening (SWEDESCREEN): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.05.2007 [Zugriff: 07.01.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00479375>.
42. Elfgren K, Rylander E, Radberg T, Strander B, Strand A, Paajanen K et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1): 650-657.

43. Naucner P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 88-99.
44. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie, Berufsverband der Frauenärzte, Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft et al. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale [online]. 08.2008 [Zugriff: 22.04.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027_S2_IDA_Praevention_Diagnostik_und_Therapie_der_HPV-Infektion_und_praeinvasiver_Laesionen_des_weiblichen_Genitale_abgelaufen.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
46. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-532.
47. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
48. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2013 November 05

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [47] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [47] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp uterine cervix cancer/
2	(cervical* or cervix*).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Wart virus/
5	exp uterine cervix cytology/
6	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
7	or/4-6
8	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
9	7 and 8
10	random*.tw.
11	placebo*.mp.
12	double-blind*.tw.
13	or/10-12
14	and/3,9,13
15	(meta analysis or systematic review or medline).tw.
16	and/3,9,15
17	or/14,16

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to Oct Week 4 2013
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update Nov 5, 2013
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations Nov 5, 2013

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [47]– High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [48]– Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Uterine Cervical Neoplasms/
2	Cervical Intraepithelial Neoplasia/
3	(cervical* or cervix*).ti,ab.
4	or/1-3 [Cervical Cancer]
5	exp Papillomaviridae/
6	Vaginal Smears/
7	(smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv).ti,ab.
8	or/5-7
9	(screen* or test* or inspection* or detect*).ti,ab.
10	8 and 9 [HPV]
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	clinical trial as topic/
16	randomly.ab.
17	trial.ti.
18	or/11-17
19	(animals not (humans and animals)).sh.
20	18 not 19
21	and/4,10,20
22	cochrane database of systematic reviews.jn.
23	search.tw.

#	Searches
24	meta analysis.pt.
25	medline.tw.
26	systematic review.tw.
27	or/22-26 [
28	and/4,10,27
29	or/21,28

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search cervical*[tiab] or cervix*[tiab]
#2	Search ((smear*[tiab] or cytology[tiab] or cytological[tiab] or papillomavirus*[tiab] or hpv[tiab]) AND (screen*[tiab] or test*[tiab] or inspection*[tiab] or detect*[tiab]))
#3	Search (#1 AND #2)
#4	Search (#3 NOT Medline[sb])
#5	Search (systematic review*[tiab] OR search[tiab] OR medline[tiab])
#6	Search (trial[tiab] or random*[tiab] or placebo*[tiab] OR groups[tiab])
#7	Search (clin*[tiab] AND trial*[tiab])
#8	Search ((singl*[tiab] or doubl*[tiab] or trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) and (blind*[tiab] or mask*[tiab]))
#9	Search (#6 or #7 or #8)
#10	Search (#4 AND (#5 or #9))

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 10 of 12, Oct 2013
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 10 of 12, Oct 2013
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4 of 4, Oct 2013
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4 of 4, Oct 2013

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Cervical Intraepithelial Neoplasia] explode all trees
#3	cervical* or cervix*:ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Papillomaviridae] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Vaginal Smears] explode all trees
#7	smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv:ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	screen* or test* or inspection* or detect*:ti,ab
#10	#8 and #9
#11	#4 and #10 from 2011 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#12	cervical* or cervix*
#13	#1 or #2 or #12
#14	smear* or cytology or cytological or papillomavirus* or hpv
#15	#5 or #6 or #14
#16	screen* or test* or inspection* or detect*
#17	#15 and #16
#18	#13 and #17 from 2011 to 2013, in Other Reviews and Technology Assessments

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation / Indikation

1. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PPL et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD008054.
2. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Miao Jonasson J, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I et al. Increasing participation in cervical cancer screening: offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2013; 134(9): 2223-2230.
3. Gok M, Van Kemenade FJ, Heideman DAM, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JWM et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012; 130(5): 1128-1135.
4. Jakobsson M, Tarkkanen J, Auvinen E, Häkkinen R, Laurila P, Tapper AM. Colposcopy referral rate can be reduced by high-risk human papillomavirus triage in the management of recurrent atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology in Finland. *Int J STD AIDS* 2012; 23(7): 485-489.
5. Piana L, Leandri FX, Le Retraite L, Heid P, Tamalet C, Sancho-Garnier H. HPV-Hr detection by home self sampling in women not compliant with pap test for cervical cancer screening: results of a pilot programme in Bouches-du-Rhone [Französisch]. *Bull Cancer (Paris)* 2011; 98(7): 723-731.
6. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Retraite LL, Djoufelkit K et al. HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening nonattenders from lower socioeconomic groups in France. *Int J Cancer* 2013; 133(11): 2681-2687.
7. Wikstrom I, Lindell M, Sanner K, Wilander E. Self-sampling and HPV testing or ordinary Pap-smear in women not regularly attending screening: a randomised study. *Br J Cancer* 2011; 105(3): 337-339.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Acera A, Rodriguez A, Trapero-Bertran M, Soteras P, Sanchez N, Bonet JM et al. Economic evaluation of three populational screening strategies for cervical cancer in the county of Valles Occidental: CRICERVA clinical trial. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 278.
2. Broberg G, Jonasson J, Ellis J, Anjemark B, Glantz A, Söderberg L et al. Increasing participation in cervical cancer screening: telephone call to long time abstaining women in Sweden; results from RACOMIP, a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(Suppl 159): 72-73.
3. Broberg G, Jonasson JM, Ellis J, Gyrd-Hansen D, Anjemark B, Glantz A et al. Increasing participation in cervical cancer screening: telephone contact with long-term non-attendees in Sweden; results from RACOMIP, a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2013; 133(1): 164-171.

4. De Bekker-Grob EW, De Kok IMCM, Bulten J, Van Rosmalen J, Vedder JEM, Arbyn M et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control* 2012; 23(8): 1323-1331.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Ogilvie GS, Krajden M, Van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial: the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012; 107(12): 1917-1924.

2. Van Niekerk D, Ogilvie G, Krajden M, Martin R, Stuart G, Ceballos K et al. HrHPV DNA testing in cervical cancer screening: first round results from the HPV for CervicAL screening (HPV FOCAL) trial. *Histopathology* 2012; 61(Suppl 1): 57.

Nicht E4 – patientenrelevante Endpunkte

1. Belinson JL, Du H, Yang B, Wu R, Belinson SE, Qu X et al. Improved sensitivity of vaginal self-collection and high-risk human papillomavirus testing. *Int J Cancer* 2012; 130(8): 1855-1860.

2. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Henic E, Hortlund M, Dillner J et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J Clin Virol* 2013; 58(1): 155-160.

3. Giorgi Rossi P, Carozzi F, Collina G, Confortini M, Dalla Palma P, De Lillo M et al. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* 2012; 138(1): 65-71.

4. Lazcano-Ponce E, Lorincz AT, Cruz-Valdez A, Salmeron J, Uribe P, Velasco-Mondragon E et al. Self-collection of vaginal specimens for human papillomavirus testing in cervical cancer prevention (MARCH): a community-based randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9806): 1868-1873.

5. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2013; 104(2): e159-e166.

Nicht E5 – RCT

1. Andersson S, Mints M, Weiderpass E, Johansson B. Human papillomavirus DNA and E6/E7 mRNA testing as triage in liquid-based cytology samples from primary screening. *Curr Pharm Des* 2013; 19(8): 1508-1515.

2. Arbyn M, Fisher A, Martin-Hirsch PPL, Zhao FH, Qiao Y. Low cost versus other screening tests to detect cervical cancer or precancer in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD010186.

3. Baussano I, Franceschi S, Gillio-Tos A, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P et al. Difference in overall and age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Italy: evidence from NTCC trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13(1): 238.
4. Blakebrough J. COBAS 4800 HPV test. *Cytopathology* 2010; 21(5): v.
5. Byamugisha J. Screening using self-collected samples. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119(Suppl 3): S174.
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, Del Mistro A, Sani C, De Marco L et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 168-176.
7. Carozzi F, Ronco G, Gillio-Tos A, Marco LD, Mistro AD, Girlando S et al. Concurrent infections with multiple human papillomavirus (HPV) types in the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) screening study. *Eur J Cancer* 2012; 48(11): 1633-1637.
8. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 880-890.
9. Cui X, Wang C, Wang H, Kang L, Chen W, Chen F et al. Application of cobas 4 800 human papilloma virus test in cervical cancer screening [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2013; 40(6): 341-344.
10. Cui XL, Kang LN, Zhang X, Wang Y, Li CQ, Wang CY et al. Evaluation of visual inspection of acetic acid as a triage test in cervical cancer screening [Chinesisch]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2012; 19(7): 485-488.
11. Dijkstra M, Van Niekerk D, Rijkaart D, Van Kemenade FJ, Heideman DA, Snijders P et al. Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen positive women? A POBASCAM Trial sub study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 23(1): 55-63.
12. Du H, Wu RF, Tang HR, Wu LN, Zhang LJ, Liu ZH et al. Investigation on the prevalence of high risk human papillomavirus and cervical cancer among adult women, in Shenzhen [Chinesisch]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012; 33(8): 799-802.
13. Du H, Yi J, Wu R, Belinson SE, Qu X, Yang B et al. A new PCR-based mass spectrometry system for high-risk HPV, part II: clinical trial. *Am J Clin Pathol* 2011; 136(6): 920-923.
14. Emeka EO, Ifeanyichukwu DE, Chinwendu AF, Mohammed AB, Henry N. The influence of reproductive factors on genital human papilloma virus. *Internet Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 16(2).

15. Giambi C, Donati S, Carozzi F, Salmaso S, Declich S, Atti MLCD et al. A cross-sectional study to estimate high-risk human papillomavirus prevalence and type distribution in Italian women aged 18-26 years. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 74.
16. Gillio-Tos A, De Marco L, Carozzi FM, Del Mistro A, Girlando S, Burrioni E et al. Clinical impact of the analytical specificity of the hybrid capture 2 test: data from the New Technologies for Cervical Cancer (NTCC) study. *J Clin Microbiol* 2013; 51(9): 2901-2907.
17. Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer [Niederländisch]. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2011. URL: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201107BmhK.pdf>.
18. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D, Griesser H, Alameda F, Angeloni C et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(20): 1550-1557.
19. Jeronimo J. New screening algorithms for population-based programs. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119(Suppl 3): S202.
20. Jeronimo J, Paul P, Schweizer J, Zhao F, Wen C, Qiao Y et al. Performance of the HPV E6 test for detection of cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(5): S9-S10.
21. Junyangdikul P, Tanchotsrinon W, Chansaenroj J, Nilyaimit P, Lursinsap C, Poovorawan Y. Clinical prediction based on HPV DNA testing by Hybrid Capture 2 (HC2) in combination with Liquid-based Cytology (LBC). *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(2): 903-907.
22. Lehtinen M, Ault KA, Lyytikäinen E, Dillner J, Garland SM, Ferris DG et al. Chlamydia trachomatis infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect* 2011; 87(5): 372-376.
23. Li CD, Zhang WY, Zhang SW, Wu MH, Wang JD. Analysis of correlation factors for cervical intraepithelial neoplasia in married women in Beijing, China [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(3): 196-200.
24. Liao GD, Sellors JW, Sun HK, Zhang X, Bao YP, Jeronimo J et al. P16 immunohistochemical staining and predictive value for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade 1: a prospective study in China. *Int J Cancer* 2013; 134(7): 1715-1724.
25. Luu HN, Dahlstrom KR, Mullen PD, Vonville HM, Scheurer ME. Comparison of the accuracy of Hybrid Capture II and polymerase chain reaction in detecting clinically important cervical dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2013; 2(3): 367-390.
26. Mahmud SM, Sangwa-Lugoma G, Nasr SH, Kayembe PK, Tozin RR, Drouin P et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. *Gynecol Oncol* 2012; 124(2): 286-291.

27. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D et al. Cervical screening: a guideline for clinical practice in Ontario. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(5): 453-458.
28. Ojiyi EC, Okeudo C, Dike EI, Anolue FC, Onyeka U, Audu BM et al. The prevalence and predictors of human papilloma virus infection of the cervix at a university teaching hospital in northern Nigeria. *Internet Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 16(2).
29. Pan QJ, Hu SY, Zhang X, Ci PW, Zhang WH, Guo HQ et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China. *Cancer Cytopathol* 2013; 121(9): 473-482.
30. Prado KA, Focchi GRA, Heinke T, Stavale JN. Liquid-based cytology and conventional Pap smear: difference between these two methods of cervical screening. *Histopathology* 2010; 57(Suppl 1): 55.
31. Rebolj M. European randomized controlled trials on cervical screening with HPV DNA testing: sensitivity and adverse effects. *Cytopathology* 2010; 21(5): iii.
32. Takehara K, Nakamura H, Samura O, Mizunoe T, Saito A, Kuraoka K et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus in uterine cervical lesions among older Japanese women. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): Abstract 5084.
33. Thongbor R, Pasatung E, Sripa C, Koonmee S. The comparison of HPV DNA testing and Thin Prep technique in cervical lesions. *Histopathology* 2012; 61(Suppl 1): 57.
34. Wang SM, Colombara D, Shi JF, Zhao FH, Li J, Chen F et al. Six-year regression and progression of cervical lesions of different human papillomavirus viral loads in varied histological diagnoses. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(4): 716-723.
35. Wright T, Castle P, Behrens C, Huh W. Risk of $\geq$ CIN3 after 3 years of follow-up of 42,209 screened women: end of study results from ATHENA. *Gynecol Oncol* 2013; 130(1): e166.
36. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 46.e1-46.e11.
37. Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Sharma K, Apple R. Interlaboratory variation in the performance of liquid-based cytology: insights from the ATHENA trial. *Int J Cancer* 2013; 134(8): 1835-1843.
38. Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, Lin MJ, Hu SY, Zhang X et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(3): 178-188.
39. Zheng MY, Zhao HL, Di JP, Lin G, Lin Y, Lin X et al. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010; 45(6): 424-428.

Nicht E6 – Beobachtungsdauer

1. Bian ML, Cheng JY, Li M, Xiao C, Jun L, Ying C et al. Evaluation of the detection of 14 high-risk human papillomaviruses with HPV 16 and HPV 18 genotyping for cervical cancer screening. *Exp Ther Med* 2013; 6(5): 1332-1336.
2. Eperon I, Vassilakos P, Navarria I, Menoud PA, Gauthier A, Pache JC et al. Randomized comparison of vaginal self-sampling by standard vs. dry swabs for human papillomavirus testing. *BMC Cancer* 2013; 13: 353.
3. Lorenzi AT, Fregnani JHTG, Possati-Resende JC, Neto CS, Villa LL, Longatto-Filho A. Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV test. *Gynecol Oncol* 2013; 131(1): 131-134.

Nicht E7 – Vollpublikation

1. Abbotts J, McIntosh H. What is the clinical and cost effectiveness of human papillomavirus (HPV) testing, followed by liquid-based cytology triage of positive results, in primary screening for cervical cancer? Glasgow: Healthcare Improvement Scotland; 2012. (HIS Evidence Notes; Band 41). URL: <http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=ea4f5b89-ec35-43b8-b68b-ffadfd7c2036&version=-1>.
2. Hayes. Human papillomavirus (HPV) genotyping to test for the presence of HPV 16 and 18 in women. Lansdale: Hayes; 2012.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5): F88-F99.
2. Bielik J, Marčukova E, Glogowski C. Monitoring of HPV vaccination effectiveness within European Union. *Value Health* 2011; 14(7): A555-A556.
3. Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, Zacharias DG, Gonzalez-Gonzalez LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health* 2013; 36(1): 46-55.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms: Abschlussbericht; Auftrag S10-01 [online]. 28.11.2011 [Zugriff: 16.04.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 106). URL: https://www.iqwig.de/download/S10-01_AB_HPV-Test_im_Primaerscreening_des_Zervixkarzinoms.pdf.
5. Kulasingam SL, Havrilesky L, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 11-05157-EF-1 [online]. 05.2011 [Zugriff: 16.04.2014]. (Evidence Syntheses; Band 86s). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92546/pdf/TOC.pdf>.
6. Li K, Yin R. Diagnostic accuracy of human papillomavirus test for cervical neoplasia: a systematic review of randomized studies. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(11): 52.
7. Li KM, Yin RT, Kang DY, Wu WW, Wen J. Diagnostic accuracy of human papillomavirus test for cervical neoplasia: a systematic review of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2011; 11(8): 910-918.
8. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Fung Kee Fung M, Gzik D et al. HPV testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(5): 443-452.
9. Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(5): 343-353.
10. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 35.
11. Rebolj M, Njor SH, Lynge E. Restriction of human papillomavirus DNA testing in primary cervical screening to women above age 30: systematic review. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21(1): 73-81.

12. Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013; 132(10): 2223-2236.
13. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Lin J, Burda BU, Senger CA et al. Screening for cervical cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force; AHRQ publication no. 11-05156-EF-1 [online]. 05.2011 [Zugriff: 16.04.2014]. (Evidence Syntheses; Band 86). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66099/pdf/TOC.pdf>.
14. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(10): 687-697, W214-W215.