

IMPLEMENTERING AV HPV-TEST I PRIMÆRSCREENING

RAPPORT OM DET FORBEREDENDE ÅRET 2014

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	3
2. bakgrunn for prosjektet	4
3. beskrivelse av prosjektet	4
4. mål.....	5
5. hovedmilepæler	5
5.1. Nedsettelse av arbeidsgrupper	5
5.2. Logistikkplaner	6
5.2.1. logistikkplaner for laboratoriene	6
5.2.2. logistikkplaner for informasjon fra Kreftregisteret.....	6
5.3. Anbudsrunde	6
5.4. Innkjøp og validering	7
5.5. Biobanking.....	7
5.6. Kvalitetssikring	7
5.7. Algoritme	8
5.8. Følgende oppgaver ble definert tidlig i 2014, og ble planlagt ferdigstilt i løpet av året	8
6. Evaluering av implementeringen av prosjektet.....	9
7. Avhengighet og grensesnitt mot andre prosjekter/oppgaver.....	10
8. rammebetingelser.....	11
9. økonomi	11
10. rapportering.....	12

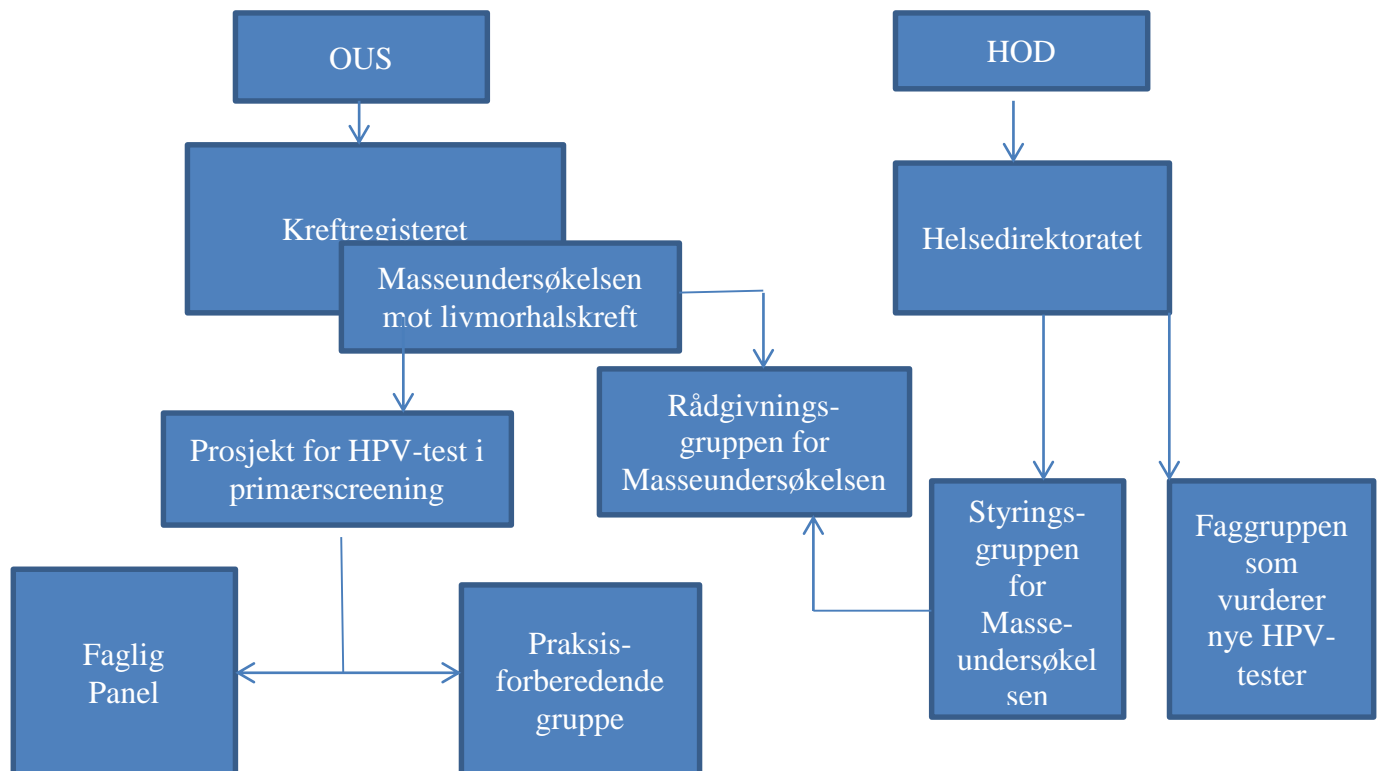
1. INNLEDNING

Det er besluttet av Helsedirektoratet med støtte fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) at HPV-test i primærskanning skal innføres som et implementeringsprosjekt til kvinner i alderen 34-69 år i fylkene Rogaland, Hordaland, Nord og Sør-Trøndelag fra 2015. Helsedirektoratet ga prosjektet til Kreftregisteret den 1.2.14.

Som eiere av prosjektet har Kreftregisteret i løpet av år 2014 forberedt implementering av HPV-test i primærskanning i fire fylker. Prosjektets faglige innhold er forankret i en faglig prosjektgruppe, Faglig Panel, som ble nedsatt i starten av 2014 og som har bistått prosjektet og dets faglige innhold. Det er også blitt nedsatt en Praksisforberedende gruppe som har bistått alle forberedelsene som er gjort i forkant av implementeringen. Faglig panel (FP) og praksisforberedende gruppe (PFG) har tilsammen bestått av følgende ekspertise: mikrobiolog, molekylærbiolog, virolog, patolog, gynekolog, cytolog, epidemiolog, i tillegg til leder for Masseundersøkelsen og prosjektleder.

Myndighetsforankring av prosjektet har foregått ved at Kreftregisteret ved prosjektleder har fremlagt prosjektet for Styringsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Styringsgruppen driftes av Helsedirektoratet (Hdir).

Organisering av de ulike gruppene i Kreftregisteret og Helsedirektoratet:



2. BAKGRUNN FOR PROSJEKTET

Bakgrunnen for oppdraget, implementering av HPV-test i primærscreening, er en rapport <http://kreftregisteret.no/Global/HPVtest%20i%20prim%c3%a6screening%20mot%20livmorhalskreft,%20Gruppe%20II.pdf>, skrevet av en arbeidsgruppe (Gruppe II) nedsatt på vegne av Helsedirektoratet i 2009. Rapporten setter føringer for rammene rundt prosjektet med unntak av varigheten og langtidsendepunktene som ble foreslått endret/tatt ut av Helsedirektoratet. Rammene er som følger:

HPV-test i primærscreening planlegges gjennomført i fire fylker (Rogaland, Hordaland, Nord og Sør-Trøndelag) fra 1.2.15 til 31.12.18. Kvinner som er i aldersgruppen 34-69 år og som er født på en partallsdag og som bor i ett av de fire fylkene, skal tilbys HPV-test i primærscreening med et 5 års screeningintervall. Kvinner som er i aldersgruppen 34-69 og som er født på en oddetallsdag skal tilbys dagens screeningprogram med cytologisk analyse hvert 3.år.

Implementeringen skal evalueres på gitte indikatorer og endepunkter. Prosjektet gjennomføres under kontrollerte forhold.

3. BESKRIVELSE AV PROSJEKTET

Implementeringen skal starte opp den 1.2.15 i Trøndelagsfylkene og den 1.4.15 i Rogaland og Hordaland. Disse fire fylkene har per 15.8.14 tilsammen 283 741 kvinner innenfor aldersintervallet 34 – 69 år. Fylkene er blitt valgt på grunn av at de bruker væskebasert cytologi (VBC) og har en etablert molekylærbiologisk laboratorievirksomhet, som inkluderer HPV-deteksjon. Disse fire fylkene har liten "lekkasje" av prøver til private laboratorier i andre fylker/regioner. Dermed egner de seg særlig godt for en representativ og fullstendig populasjonsovervåking av ny og forbedret teknologi.

Prosjektet skal avgrenses til kvinnene i alderen 34-69 år i de fire omtalte fylkene i Norge. Etter 31.1.2015 skal alle kvinner i alderen 34-69 år som møter til screening i Trønderfylkene inkluderes enten til HPV - eller cytologibasert-screening. De som er født på part dager får tilbud om HPV-test og de som er født på oddedager får cytologi som screeningstest. Etter den 31.3 gjøres det samme i Rogaland og Hordaland. Før utgangen av 2017 vil alle kvinner i målgruppen og som bor i ett av de fire fylkene ha fått tatt eller fått påminnelse om å få tatt sin første screeningprøve, hvorav 50 % blir analysert med HPV-test og 50 % med cytologi. Etter at første screeningprøve i prosjektet er tatt, er videre oppfølging av de to gruppene forskjellig. Kvinner som deltar i cytologibasertscreening gjentar screeningen hvert tredje år, mens kvinner i HPV-gruppen tar prøve hvert femte år.

I de fire fylkene er det definert tre laboratorier som vil bli involvert i implementeringen. Dette er laboratoriene på St.Olavs hospital HF, Haukeland universitetssykehus HF og Stavanger universitetssykehus HF. Det er videre definert 1200 fastleger og 18 avtalespesialister innen gynekologi i de fire fylkene.

Kreftregisteret er gitt oppdraget med dette implementeringsprosjektet av Helsedirektoratet, uten at det følger med midler til å gjennomføre prosjektet. RHFene har stilt seg positive til å implementere HPV-test i primærscreening innenfor de budsjettammer de er bevilget via Statsbudsjettet.

4. MÅL

Hovedmål:

Hovedmålet med prosjektet er å iverksette en robust implementering av HPV-basert screening for halvparten av kvinner i aldersgruppen 34 -69 år i fylkene, Hordaland, Rogaland, Nord- og Sør-Trøndelag, under kontrollerte forhold fra 2015. Innvirkningen HPV-basert screening har på livmorhalskreftforebyggende-effekt og kostnader i Norge, skal evalueres ved komparativ overvåkning av sentrale indikatorer i cytologibasert og HPV-basert screening.

Langsiktig mål:

Evaluerer om HPV-basert screening med femårs intervall er minst like effektivt i forebygging av livmorhalskreft blant kvinner 34-69 år, som nåværende program med treårs intervall, til mindre kostnader for samfunnet og den enkelte kvinne.

Delmål:

Registrere i Kreftregisteret alle screeningrelaterte hendelser som screening, oppfølging og behandling, i tiden fra implementeringsstart i 2015, til implementeringsslutt den 31.12.2018, og sammenligne indikatorer beregnet ut fra disse opplysningene for HPV-basert screening og cytologibasert screening.

Måle kvinners og befolkningens aksept for bruk av HPV-test som primærscreeningstest ved hjelp av indikatorer for oppmøte og reservasjonsstatus.

Definere logistikkplan for forsendelse av celleprøver, svarrutiner fra registrering i laboratoriet og i Kreftregisteret, utførelse av cytologi og HPV-test i screeningarmen og HPV- armen, biobanking, oppfølgingsalgoritme, neste screeningprøve for normale prøver, diagnostikk, behandling og informasjon.

Hovedmål for implementeringens forberedende år, 2014:

Utforme en robust organisering for alle involverte aktører før implementeringsstart av HPV-test i primærscreening.

Utforme en robust organisering for utlevering av informasjon inkludert gjennomføring av en media-kampanje som sikrer at kvinner, befolkning, leger, gynekologer, annet helsepersonell, laboratorier og HF har god og nødvendig informasjon om implementeringen før start og i de neste fire årene.

Forberede laboratorier til implementeringsstart, ved å kartlegge og synliggjøre alle områder som må ferdigstilles i 2014

Ferdigstille alle ledd i Kreftregisteret for rapportering og registrering i løpet av 2014

5. HOVEDMILEPÆLER

5.1. Nedsettelse av arbeidsgrupper

Det er blitt nedsatt to prosjektgrupper (Praksisforberedende gruppe og Faglig panel) som skal bistå Kreftregisteret i det forberedende arbeidet. Gruppene har hatt jevnlig møter i 2014, for å være rustet og oppdatert til den kommende implementeringen. For den praksisforberedende gruppe (PFG) er det utformet et mandat som synliggjør deres oppgaver. For gruppen Faglig panel (FP) er det utformet en oppgavebeskrivelse for deres oppgaver. Ved siden av denne oppgavebeskrivelsen er det utformet et

prosjektmandat for hele prosjektet. Tilsammen definerer oppgavebeskrivelsen og prosjektmandatet Faglig Panel sitt mandat.

5.2. Logistikkplaner

5.2.1. Logistikkplaner for laboratoriene

Det er i løpet av 2014 utarbeidet logistikkplaner for hvert ledd i prøvetakning og prøveforsendelse. Alle ledd som inkluderes i screeningprøvetakning har blitt definert og er gjennomgått rutinemessig. Det vil i løpet av året bli utarbeidet prosedyrer for oppgaver som er felles i de tre laboratoriene for å sikre at prøvetakning og forsendelse blir så lik som mulig i de deltakende laboratoriene. Det er laget logistikkplaner for svarrutiner fra lege til laboratorier og fra laboratoriet til Kreftregisteret.

I laboratoriene er det utformet egne applikasjoner for randomisering av prøvene til enten cytologi armen eller HPV-armen. Prosedyrer for dette skal utformes. Videre er det definert detaljerte logistikkplaner for alle forberedelsene som må på plass i laboratoriene. Denne logistikkplanen oppdateres annen hver mnd. gjennom året og rapporteres på samtlige møter med PFG og FP.

5.2.2. Logistikkplaner for informasjon fra Kreftregisteret

Det er etablert kommunikasjonsstrategier med Kreftregisteret og de involverte laboratorier via møtene med PFK og FP.

Det er utformet logistikkplaner for informasjonsutlevering og media-strategier for å nå ut med informasjon til kvinner, helsepersonell og befolkningen. Dette for å sikre at alle involverte er informert om de nye rutinene for HPV-basert screening mot livmorhalskreft innen implementeringen starter den 1.2.2015.

Kartlegging av informasjonsbehovet hos kvinner, gynekologer, fastleger, cytologer, og befolkningen generelt gir forutsetninger for etablering av informasjon som skal gis ut før prosjektstart. Nødvendige erfaringer om formidling av informasjon er skaffet gjennom 4 fokusgruppeintervjuer med kvinner i målgruppen.

Kreftregisteret sender påminnelse til kvinner 2 mnd. før de i henhold til livmorhalsprogrammet skal ta en screeningprøve (2 mnd. før det er gått 3 år siden siste registrerte normale screeningprøve). I disse påminnelsesbrevene er det utformet særskilte informasjonsbrev til de kvinnene som randomiseres til HPV-test i primærscreening. Det er videre utarbeidet og gjennomført målrettet informasjonsformidling og strategier for hvordan HPV-gruppen skal inviteres til neste runde etter fem år.

5.3. Anbudsrunde

Helseforetakenes innkjøpsservice AS (HINAS) har gjennomført en anbudsrunde for HPV-test og HPV-plattform etter forespørsel om bistand i anskaffelsesprosessen. Deltagende helseforetak i denne prosessen har vært, Stavanger Universitetssykehus HF, Haukeland universitetssykehus HF og St. Olavs Hospital HF. Anskaffelsen har vært gjennomført som en åpen anbudskonkurranse der tilbudsfrist ble satt til 18.8.2014.

Prosjektets mål var å få på plass en HPV test med analyseplattform m/biobankløsning innen 1.1.2015. Delmål var å få produkter til en lavere pris med god kvalitet som minimum oppfylte kravene til refusjonsordningen på HPV tester.

Prosjektgruppen i HINAS har ikke hatt en egen etablert styringsgruppe som er vanlig i anskaffelsesprosesser. Styringsgruppen for Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har istedenfor godkjent kravspesifikasjonen til konkurransen og har også vært den som har gitt mandatet til gruppen.

Styringsgruppen har bidratt i faglige avklaringen knyttet opp til anskaffelsen som har vært av viktig betydning.

Prosjektleder så seg nødt til å justere målet om oppstart av avtalen til ny dato 1.2.2015,

Som følge av denne anbudsrunden vant ROCHE med HPV-testen Cobas® 4800.

5.4. Innkjøp og validering

I etterkant av anbudskonkurransen har det vært avholdt møter mellom Roche, HINAS og HFene for å planlegge implementering av maskiner og utstyr i de tre laboratoriene. Det er i den anledning utarbeidet tidsplaner for når utstyr skal være på plass og for opplæring av ansatte.

Alle HFene skal installere maskinene i november og desember 2014. Det er lagt opp til jevnlig dialog mellom Roche, HINAS og HFene.

5.5. Biobanking

På alle berørte laboratorier skal HPV-plattformen som benyttes for analysene, være på plass og validert innen 1.2.15.

Det er besluttet at de tre involverte laboratoriene skal arkivere prøvemateriale i form av DNA/eluat, i diagnostiske biobanker lokalt. Omlegging av lagringsrutiner tilpasset HPV-screening skal utarbeides og innføres innen implementeringsstart. Felles prosedyre for lik prøvebehandling og biobanking av eluat skal godkjennes.

Referanselaboratoriet ved Akershus universitetssykehus HF (Ahus) har gitt en anbefaling om at alt væskebasert (VBC) rest-materiale som laboratoriene normalt kasserer etter hvert som de er besvart, også bør biobankes for optimal kvalitetssikring. Det er i 2014 jobbet mot å få på plass et sentralisert prøvearkiv for dette på Ahus. Dette arbeidet vil fortsette i 2015 (juridiske, tekniske og økonomiske forhold som må avklares).

Fordelene med arkivering av alle VBC prøver er at det muliggjør kvalitetssikring ved kreft blant kvinner med normal screeningprøve. Dersom det under implementeringen eller senere oppstår kreft eller forstadier til kreft hos en kvinne med tidligere negativ HPV-test, har man mulighet til å benytte seg av prøvearkivet for cytologisk re-analyse og eventuell påvisning av svikt i HPV-analyse eller prøvetaking. Analogt kan man bruke prøvearkivet til HPV-testing av normale cytologier før kreftdiagnose.

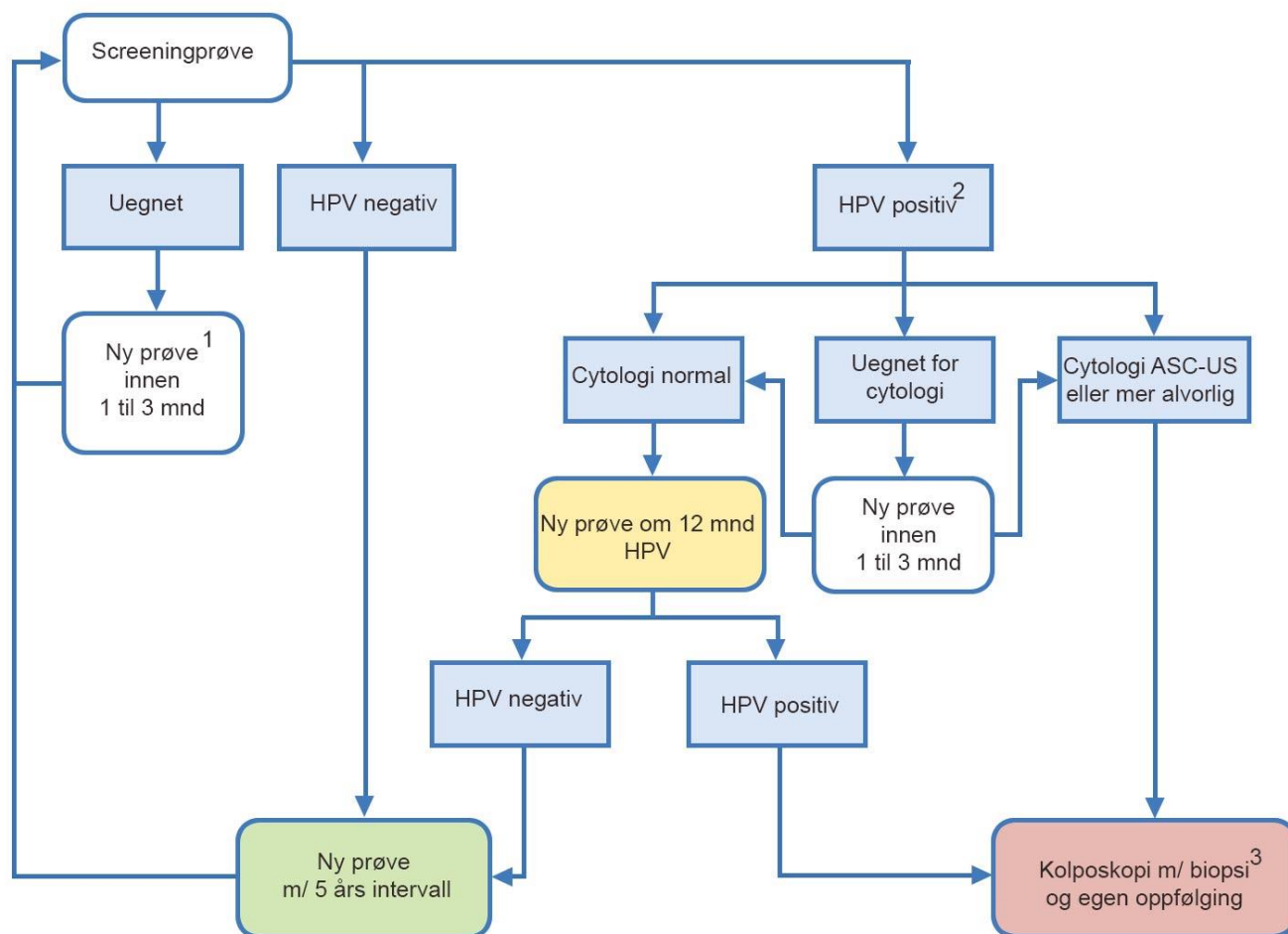
5.6. Kvalitetssikring

Referanselaboratoriet ved Ahus har fått oppgaven med å sikre felles kvalitetssikring av de involverte laboratoriene i forkant og under implementeringen. De aktuelle HFene vil blant annet gjennomføre det eksterne kvalitetsprogrammet QCMD (quality control for molecular diagnostics, <http://www.qcmd.org>) både før (2014 panel) og underveis i implementeringen (en gang i året). Ahus har lang erfaring med bruk av Cobas. De er også akkreditert på denne analysen.

Det skal utføres en studie i forkant av implementeringen i regi av Ahus der målet er å evaluere interlaboratorie påliteligheten av HPV-test Cobas. Totalt 500 prøver skal inkluderes i studien og med en sammensetning som gir en omtrentlig prevalens av høy-risiko HPV på 25%: 400 prøver fra en screeningspopulasjon (tilfeldige prøver og uten hensyn til cytologi-diagnose) og 100 prøver fra kvinner med en HPV-positiv ASC-US, LSIL eller prøver med en mer alvorlig cytologisk diagnose.

5.7. Algoritme

Det er utarbeidet en oppfølgingsalgoritme som er godkjent av Styringsgruppen for Masseundersøkelsen



- 1) Når repeterte celleprøver er uegnet for HPV-testing, anbefales henvisning til gynekolog.
- 2) Cytologi gjøres fra væskebasert primærprøve (refleks-testing).
- 3) Diagnostisk kolposkopi med portiobiopsier og endocervikal abrasio utføres etter retningslinjer i Veileder i gynekologisk onkologi

Flytskjemaet dekker ikke alle kliniske situasjoner. I noen tilfeller er det nødvendig at patolog og gynekolog diskuterer det enkelte kasus og vurderer en annen oppfølgingsalgoritme. Det er satt spesifikke krav til HPV tester for bruk i screening.

5.8. Følgende oppgaver ble definert tidlig i 2014, og ble planlagt ferdigstilt i løpet av året

Forberedelse Kreftregisteret:

- o Klargjøring av datalagring i Kreftregisteret
- o Informasjonsmateriellutforming

- Ferdigstille informasjon som skal til laboratoriene, sykehusene med gynekologiske avdelinger og leger/gynekologer i de fire fylkene
- Sende ut informasjonsmateriell i desember 2014 til de kvinnene som skal inn til screening i februar 2015. Deretter sendes det ut påminnelsesbrev hver måned
- Definere forskningsprosjekter som må søkes REK (avhengig av at Kreftregisteret tildeles ressurser)
- Det defineres hva som er screeningprøver, villscreeningsprøver og oppfølgingsprøver
- Kriterier for å avslutte implementeringen defineres i løpet av 2014

Forberedelse i laboratoriene:

- o Innkjøp av HPV-testplattform, reagenser, etc.
- o Dataløsning for allokering av HPV/celleprøve
- o Installere løsning for melding av screeningresultater og kvinnens eventuelle ønske om ikke å delta i HPV-test i primærscreening
- o Kjennskap til ny algoritme
- o Klargjøring av ressurser i laboratoriene
 - o Klargjøre biobanking
 - o Klargjøring i henhold til utarbeidet logistikkplan

Forberedelse i RHF'ene:

- o Anbudsrunder med HINAS
- o Innkjøp av HPV-tester og plattformer

6. EVALUERING AV IMPLEMENTERINGEN AV PROSJEKTET

Evalueringen av prosjektets implementerings-år innebærer en epidemiologisk analyse av oppmøte til de to screeningarmene og en kostnadsanalyse for alle ledd i år 2014.

Evaluerings av hva?	Dato:	Hvordan?	Hvor ofte?	System på plass?
Allokeringen av kvinner i HPV-arm og cyt-armen (dvs utsendelse av ekstra-ark til kvinner i HPV-armen)	Mars 2015	Allokering av kvinner i de to armene gjøres som «kjøringer» i KRG før brevutsendelse i FHI	Fra første allokering, hver mnd.	Nei. Krever ikke store forberedelser og gjøres lokalt i KRG
Kvinner som ikke vil i HPV-armen	Mars 2015	Registrerer dette i Masseundersøkelsen etter mottatte meldinger fra kvinnen eller laboratoriet	Hver mnd.	Dette må bygges inn som en egen variabel i vårt «administrative» register som også inneholder reservasjoner og ønsker om å ikke motta påminnelser. Tilføyes planen på IT-utviklingsbehov ved KRG.

Utsending av prøvesvar til kvinner i HPV-armen med negativ HPV-test. Prøvesvar sendes ikke til kvinner som har reservert seg mot permanent lagring av personidentifiserbare opplysninger knyttet til normale prøveresultater	April 2015	Sende svar til alle kvinner som er allokert til HPV-armen, dersom HPV-testen er negativ	Hver mnd.	Nei
Løpende oppmøte etter påminnelse	Kvartalsvis	Registrerer påminnelse-data og oppmøtedato i Masseundersøkelsen etter rapportering fra laboratoriene	Hver mnd.	Ja
screeningprøveresultater i begge armer	Kvartalsvis	Registrering i Masseundersøkelsen etter rapportering fra laboratoriene	Hvert kvartal	Ja
Koble prøveresultater som re-testes med primære-prøveresultater oppbevart i KRG	Juni 2015	Ved diagnostisert kreft og tidligere normal cytologi fra samme kvinne eller diagnostisert kreft og tidligere negativ HPV-test, vil KRG be om at HFene re-tester materialet og rapporterer dette til KRG	årlig	Nei
Kostnadsanalyse	Mai 2015	Lage en rapport over alle kostnadene som er gjort i Kreftregisteret og HFene i år 2014	1 gang	Ja

7. AVHENGIGHET OG GRENSESNIITT MOT ANDRE PROSJEKTER/OPPGAVER

HPV-test i primærscreening, implementeringsprosjektet, må gå parallelt med Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft og de endringene som til enhver tid foregår i Masseundersøkelsen som for eksempel overgang til reflekstesting.

Det er igangsatt andre prosjekter i Kreftregisteret for å øke oppmøte til Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Et self-samplings-prosjekt med HPV-hjemme-test, for kvinner som ikke er kommet til det anbefalte screeningintervallet, er under utprøving i Oslo området. Videre prøves det ut om direkte invitasjon til kvinner med oppgitt tid og sted til celleprøvetakning, fører til økt oppmøte. Dette prøves ut med Jordmødre som prøvetakere i Oslo og Drammen og med fastlege som prøve-taker i Fredrikstad. I tillegg prøves det ut om et gratis screeningtilbud fører til økt oppmøte til Masseundersøkelsen.

8. RAMMEBETINGELSER

Kreftregisteret har ikke mottatt midler til prosjektet de er tildelt fra Helsedirektoratet. Kreftregisteret har imidlertid stilt 1,5 million av eget budsjett til disposisjon, sammen med frigjøring av 30 % av en seniorstilling, for at prosjektet kan starte med nødvendige forberedelser og planlegging, i 2014.

Fra 2015 er rammebetingelsene for prosjektet at de aktuelle HF er villig til å starte implementeringen innenfor de økonomiske rammene som HF'ene bevilges via statsbudsjettet. I Kreftregisteret vil det bli behov for en prosjektleder samt en post doktor stilling for evaluering av implementeringen.

9. ØKONOMI

Tentativt økonomisk omfang for prosjektet og hvordan det skal finansieres.

I 2014 er utgiftene for Kreftregisteret beregnet til NOK 1 400 000,-

Oppgave:	Utrekning:	NOK
Lønn, honorarer og praksiskompensasjon		850 000,-
Informasjonsutsendelse sammen med påminnelser til kvinner i HPV-armen i de fire fylkene	50 000 x 15 kr x 3 år Brevutsendelse er praksis også i dag så beløpet er allerede inkludert i driftsbudsjettet. Anslag for trykking av det ene ekstra arket for de som ikke ønsker å være med i HPV-armen 1 kr x 35 000	35 000,-
Brevutsendelse til alle legekantor i de fire fylkene pluss trykking og sending av plakater til legekantorer	1 200 fastleger og 300 gynekologer = 1500	30 000,-
Informasjonskampanje	1/1 kampanje i helge-magasinene til Stavanger Aftenblad, Bergens Tidene og Adresseavisen. 1 ukes nettkampanje i samme nettaviser. Utvikling av annonse sammen med reklameavdelingen	250 000,-
IT-kostnader i Kreftregisteret	Nødvendige forberedelse i Kreftregisterets IT-avd på områdene: <ul style="list-style-type: none"> • spesifisering • applikasjon • database • testing 	150 000,-
Møteutgifter	Totalt 10 møter	20 000,-
Reiseutgifter (det planlegges rundt 5 reiser til de fire fylkene i 2014)	5 reiser x 2000	10 000,-
Utgifter 2014		1 345 000,-

Det er søkt om og bevilget midler til evaluering av prosjektet i 2015. Det ansettes derfor en postdoktor stilling må ansettes i 100 % stilling i Kreftregisteret i løpet av 2015.

10. RAPPORTERING

Prosjektet har blitt rapportert til Kreftregisteret ved månedlige møter mellom prosjektleder, leder for Masseundersøkelsen og direktør Giske Ursin. Prosjektet legges også frem for Helsedirektoratet kvartalsvis på møte med Styringsgruppen for Masseundersøkelsen.