

HPV-vaksine – samlet vurdering fra Nasjonalt folkehelseinstitutt

HPV-vaksine – samlet vurdering fra Nasjonalt folkehelseinstitutt.....	1
Interessekonflikter	2
Sammendrag av anbefalingene	3
Infeksjon med HPV-virus.....	4
HPV-infeksjon og kreftutvikling	4
Andre utslag av HPV-infeksjon.....	4
Forekomst av livmorhalskreft	4
Vaksiner mot HPV-infeksjon.....	5
Sikkerhet.....	5
Effekt mot infeksjon	6
Effekt mot livmorhalskreft	6
Varighet av vaksineeffekten.....	6
Hva kan oppnås gjennom bruk av HPV-vaksine	7
Livmorhalskreft.....	7
Følger av forstadier til livmorhalskreft.....	8
Andre kreftformer	8
Kjønnsvorter	8
Flokkeffekt.....	8
Økonomiske aspekter	9
Ekspertgruppens anbefalinger.....	10
Om vaksinasjonsprogram.....	10
Om annen vaksinerings.....	11
Andre anbefalinger:	11

Det henvises til brev datert 4. oktober 2006. Nasjonalt folkehelseinstitutt fikk der i oppdrag å gi en samlet vurdering av vaksinen, foreliggende kunnskap og anbefalinger innen utgangen av februar 2007.

Det er foretatt tre utredninger om vaksine mot humant papillomavirus (HPV) i Norge:

- Kunnskapssenteret har levert rapporten "Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner". Rapporten ble offentliggjort i januar 2007. Denne rapporten er dels vurdert alene, dels utgjør den en del av kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets ekspertgruppe.
- Folkehelseinstituttet har nedsatt en ekspertgruppe med eksterne og interne medlemmer som har utarbeidet rapporten "Vaksine mot humant papillomavirus".
- Kunnskapssenteret har laget utredningen "Cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination"

På grunnlag av de tre rapportene og annen tilgjengelig kunnskap har Folkehelseinstituttet gjort en uavhengig vurdering for å kunne gi sine anbefalinger til Helse- og omsorgsdepartementet.

Interessekonflikter

Rapportene er utarbeidet av sammensatte grupper med interne og eksterne deltakere. Deltakerne har deklart eventuelle interessekonflikter.

I Kunnskapssenterets første gruppe deltok:

Finn Egil Skjeldestad. Han har arbeidet for Merck i flere prosjekter som omhandler HPV. Han har vært leder for et prosjekt som studerer "Naturlige forløp av HPV-infeksjoner HPV-6,-11,-16 og -18" blant unge kvinner. Samtidig har han vært norsk hovedutprøver for HPV-vaksinestudien "Future II". I denne studien har Skjeldestad vært medlem av Steering Committee, Publication Committee og Committee for Longterm follow-up study in the Nordic Cancer Registries. Han har avsluttet sitt samarbeid med Merck hva gjelder vaksinasjonsstudiene, men deltar i publiseringen av "Natural history study". Gruppens rolle var å vurdere publisert materiale, der slike forhold i svært liten grad kan spille noen rolle.

I Folkehelseinstituttets gruppe deltok

Ole Erik Iversen. Han har vært deltaker i flere kliniske utprøvinger og senere nasjonal koordinator for studier i Norge med tetravalent (Merck/SPMSD) og bivalent (GSK) HPV vaksine via Innovest, og mottatt godtgjørelse for dette samt foredragshonorar fra begge firma. Han har fra 2006 vært norsk representant i den internasjonale styringsgruppen for Mercks fase 3 program og mottatt møtehonorer fra et møte i USA. Dette har vært klart fra gruppens arbeid startet. Det ble vurdert at hans deltakelse i studiene hadde gitt ham en unik innsikt i vaksinene, slik at verdien av dette var langt større for gruppens arbeid enn den potensielle ulempen knyttet til hans samarbeid med vaksineprodusentene.

Harald Moi. Han leder et forskningsprosjekt knyttet til MSDs HPV-vaksine. Prosjektet er administrert av Forskningsforum Ullevål sykehus.

Aud KH Berstad. Hun har deltatt i klinisk utprøving av MSDs HPV-vaksine og mottatt godtgjørelse for dette.

Kathrine Lie. Hun er i 20 % stilling prosjektleder for et tverrfaglig HPV-prosjekt som evaluerer kommersielle HPV-tester for Masseundersøkelsen for livmorhalskreft. Prosjektet er finansiert av Helse Øst / AHUS. Hun har mottatt honorar fra MSD for to foredrag.

Ellen Nielsen deltok i gruppen frem til 1. november 2006. Da undertegnet hun avtale om stilling hos Sanofi Pasteur MSD (tiltrådte 1. februar 2007). Hun trakk seg fra gruppen da kontrakten ble undertegnet.

De øvrige gruppedeltakere har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

Knyttet til markedsføringstillatelsen i USA for Mercks vaksine Gardasil (som i Norge markedsføres av Sanofi Pasteur MSD) har produsenten påtatt seg å gjøre en langtidsoppfølging av HPV-infeksjon, forstadier til livmorhalskreft og livmorhalskreft i Norge i samarbeid med Kreftregisteret, hvis vaksinen blir tatt i bruk i vaksinasjonsprogram i Norge. Det foreligger imidlertid ingen føringer i retning av at Norge skal innføre program, heller ikke om hvilken vaksine som skal brukes hvis vaksinen kommer inn i norsk vaksinasjonsprogram. Vi har derfor vurdert denne avtalen som uten betydning for anbefalingene.

Sammendrag - Folkehelseinstituttets anbefalinger

Folkehelseinstituttet slutter seg i hovedsak til de anbefalingene som er gitt av instituttets ekspertgruppe (se sist i dokumentet). Nedenfor følger instituttets anbefalinger i sammendrag.

- HPV-vaksinen bør innføres i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet for jenter i 11-12 års alder
- Det bør vurderes å tilby ”innhentingsvaksine” til jenter mellom 12 og 16 år, eventuelt ved at jenter i siste klasse på ungdomsskolen får tilbud om vaksine i en femårsperiode.
- Behovet for boosterdose er ennå ikke klarlagt. Forskningen på dette området må følges tett med tanke på nye vurderinger og anbefalinger.
- Det foreligger ikke dokumentasjon som kan underbygge anbefaling av generell vaksinasjon av gutter på det nåværende tidspunkt. Forskningen på dette området må følges tett med tanke på nye vurderinger og anbefalinger.
- Vaksinasjon hos kvinner i aldersgruppen 16-26 år kan være aktuelt på individuell indikasjon. Dette kan best avklares i samtale mellom den enkelte kvinne og hennes lege.
- Vaksine til gutter i alderen 9 – 15 år kan være aktuelt på individuell indikasjon etter legens vurdering.
- HPV- vaksinen dekker ikke alle genotypene som kan forårsake livmorhalskreft. Derfor må screeningprogrammet for livmorhalskreft opprettholdes.
- For å kunne kartlegge virkningen av HPV- vaksinen på befolkningsnivå, er det av avgjørende betydning at det blir rapporteringsplikt for HPV- vaksine til det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK.
- Effekten av HPV- vaksinen må følges nøye for å kartlegge
 - langtidsvirkning av vaksinen på individnivå mht. varighet av beskyttelse
 - eventuelle bivirkninger av vaksinen som ikke ble oppdaget gjennom utprøvingene
 - forekomsten av HPV- assosiert cancer både hos vaksinerte og i befolkningen for øvrig, både blant kvinner og menn,
 - hvorvidt forekomsten av andre kreftfremkallende HPV- genotyper, som ikke dekkes av vaksinen, øker i befolkningen (”replacement”).
- Vaksinen dekker bare de vanligste HPV-genotypene og beskytter ikke mot andre kjønnssykdommer. Behovet for å bruke kondom for å beskytte seg mot andre seksuelt overførbare infeksjoner er like stort som før.

Økonomiske konsekvenser

- Innkjøp av vaksine til et vaksinasjonsprogram som omfatter alle jenter vil koste ca. 105 millioner kroner årlig. Innhentingsvaksinasjon kommer i tillegg.
- Sett i en tidsramme på 52 år vil kostnaden per vunnet, kvalitetsjustert leveår (QALY) fra et helsetjenesteperspektiv kunne beregnes til NOK 399 000. I et samfunnsperspektiv vil kostnadene bli lavere, NOK 118 000 per vunnet QALY.
- Sett i et lengre tidsperspektiv (for eksempel frem til 2090) blir kostnadene bli lavere. En reduksjon i vaksineprisen vil også gjøre store utslag: Fra et samfunnsperspektiv vil vaksinering med en 10 % billigere vaksine i tillegg til screening gi lavere kostnader og høyere effekt enn screening alene, og kan således sies å være kostnadssparende.
- Beregningene tar ikke med innsparinger knyttet til færre senaborter og tidlige premature fødsler som en følge av konisering. Disse innsparingene vil komme tidligere (etter 15 – 20 år), men er vanskelige å tallfeste.

Infeksjon med HPV-virus

HPV er den vanligste seksuelt overførbare infeksjon hos kvinner og menn. Det er anslått at opptil 20 % av den generelle befolkningen til enhver tid er smittet, og at over 70 % vil få en infeksjon med onkogene HPV-genotyper i løpet av sitt seksuelt aktive liv. Inkubasjons-tiden varierer fra 1 - 6 mnd. Klinisk infeksjon varer ofte i 3 - 6 mnd. Over 90 % kvitter seg med infeksjonen. Hos noe under 10 % vil det utvikle seg en vedvarende infeksjon.

HPV-infeksjon og kreftutvikling

Det er definert mer enn 100 forskjellige genotyper av HPV. 40 av disse kan infisere hud og slimhinner i anogenitalområdet. Virus må formere seg i plateepitelcellene og integreres i vertens DNA for at kreftutvikling skal finne sted.

Risiko for kreftutvikling er assosiert med vedvarende infeksjon med en av de 12 HPV typene som er karakterisert som "høyrisiko". Prosessen fra HPV-infeksjon kan via en rekke celleforandringer føre til kreft. Prosessen kan ta 15-20 år. Røyking, p-piller, hiv-infeksjon og mange barnefødsler øker risikoen for kreftutvikling, muligens også andre seksuelt overførbare infeksjoner (Herpes simplex virus -type 2, klamydia), immunsuppresjon og visse ernæringsfaktorer.

HPV type 16 og 18 påvises oftest ved livmorhalskreft, hos norske kvinner hos 70-78%. HPV-infeksjon er også assosiert med kreftutvikling i de ytre kjønnsorganer hos kvinner, i skjeden (meget sjelden), i endetarmen hos kvinner og menn og på penis. Ingen av disse krefttypene er så vanlige eller så godt undersøkt som livmorhalskreft hos kvinner. Kreft i endetarmen hos menn som har sex med menn forekommer imidlertid så hyppig som hos 35 pr 100 000. Det er hyppigere enn livmorhalskreft var i Norge før screeningprogrammet startet.

Andre utslag av HPV-infeksjon

HPV-infeksjon er også årsak til kjønnsvorter, en vanlig seksuelt overført infeksjon som forekommer hos ca.1 % av seksuelt aktive personer mellom 15 og 49 år. Forekomsten er økende både for menn og kvinner. Utvikling av kjønnsvorter er knyttet til bestemte HPV-typer, andre enn de som forårsaker kreft.

Forekomst av livmorhalskreft

Livmorhalskreft er den nest hyppigste kreftform blant kvinner på verdensbasis. Årlig rammes nær en halv million kvinner, og 290 000 dør av sykdommen. Ca. 80 % av tilfellene oppstår i land som ikke har screeningprogram eller et organisert helsevesen som kan tilby effektiv behandling.

I Norge har livmorhalskreft vært en rapporteringspliktig sykdom siden Kreftregisteret ble etablert i 1952. Det var en jevn og relativt kraftig stigning i antall rapporterte tilfeller av livmorhalskreft fram til midten av 1970-årene, med et maksimum i 1974 på 489 tilfeller. Siden har antall tilfeller av livmorhalskreft vært synkende, og i 2005 ble det rapportert 292 nye tilfeller. Antall tilfeller gir imidlertid ikke et reelt bilde av endringen i sykdomshyppigheten, fordi aldersfordelingen i befolkningen endrer seg over tid. Man angir

derfor heller en aldersjustert årlig insidensrate som angir den hyppighet sykdommen ville hatt hvis aldersfordelingen hadde vært den samme gjennom hele perioden.

I Norge har man registrert en nedgang i den aldersjusterte insidensraten for livmorhalskreft fra midten av 70-tallet til i dag, med den laveste insidensrate registrert noensinne i 2004 på 8,7 per 100 000. Før organisert screening ble innført i Norge ble celleprøver fra livmorhalsen i stor grad tatt på unge kvinner i forbindelse med prevensjonsveiledning og svangerskapskontroller. Dette er en rimelig forklaring på at det skjedde en relativt stor reduksjon i insidens av livmorhalskreft hos yngre kvinner gjennom 70- og 80-tallet. Etter 1995 og innføring av Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft ser vi et fall i insidens også i aldersgruppen 50-69 år. Denne aldersgruppen har nå det sterkeste fallet i insidensrate. For gruppen over 70 år er foreløpig insidensreduksjonen minst.

I det norske screeningprogrammet tas det ca. 450 000 celleprøver årlig. Ca.5 % av prøvene viser lavgradige celleforandringer eller er uavklart, slik at prøven må gjentas eller følges opp. 1,4 % av prøvene viser alvorlige celleforandringer som krever videre utredning og behandling. Per i dag har vi ingen metode til å forutsi hvilke celleforandringer som kan utvikle seg videre til kreft. Ved mistanke om alvorlige celleforandringer eller kreft blir pasienten derfor henvist til utvidet diagnostikk med kolposkopi og eventuell biopsi. Årlig henvises mellom 4500 og 5000 pasienter til utvidet diagnostikk p.g.a. celleforandringer. Rundt 3000 av disse har så alvorlige forandringer at de behandles operativt med konisering. Noen ganske få (2-3 %) får livmoren fjernet.

Vaksiner mot HPV-infeksjon

Det er utviklet to vaksiner som skal forebygge HPV-infeksjon, en bivalent (mot to virustyper) og en tetravalent (mot fire virustyper). Begge vaksinene er laget for å virke mot HPV type 16 og 18. En av vaksinene inneholder i tillegg HPV-typene 6 og 11, som er de vanligste årsakene til kjønnsvorter. Begge vaksinene er laget ved bruk av genteknologiske metoder. Med utgangspunkt i DNA fra virus fremstilles "viruslignende partikler" som bare består av virusets kappeprotein. Vaksinene kan ikke inneholde levende, svekkede virus eller hele drepte virus. Begge vaksinene inneholder adjuvans – stoff som er tilsatt for å øke effekten, men typen adjuvans er forskjellig. Begge vaksinene er undersøkt i store kliniske utprøvinger.

Sikkerhet

Vaksinene er testet i store kliniske utprøvinger. For den tetravalente vaksinen foreligger utprøvningsdata fra omtrent 12 000 personer. Dessuten er det gitt over 2 millioner doser i vanlig bruk etter at vaksinen fikk markedsføringstillatelse i 2006, de fleste dosene i USA.

Det er gjennomført utprøvinger med den bivalente vaksinen hos omtrent 16 000 personer. I tillegg pågår utprøvinger som omfatter nærmere 30 000 kvinner.

Begge vaksinene gir lokalreaksjoner i form av hevelse og smerter på injeksjonsstedet hos de fleste av dem som vaksineres. For den tetravalente vaksinen er det rapportert noen få tilfeller av uspesifikk artritt (leddbetennelse) etter vaksinerings, uten at man kan si noe om årsakssammenheng med vaksinen. Det er ikke rapportert livstruende eller varige hendelser som kan tilskrives vaksinene. Det må imidlertid understrekes at vaksinene hittil bare er gitt til et begrenset antall personer. Alvorlige vaksinerereaksjoner kan opptre så sjelden som hos én av 100 000 vaksinerte eller enda sjeldnere. Det finnes foreløpig for lite data til å utelukke slike reaksjoner.

Et annet viktig forhold er at når man vaksinerer store grupper av befolkningen, vil det alltid opptre sykdomshendelser i tiden like etter vaksinerings. Det skyldes tilfeldighet, og trenger ikke å være knyttet til vaksinen. Hvis det startes en massevaksinasjon som omfatter store barn, tenåringer eller voksne, vil man ganske sikkert se debut av noen langvarige eller kroniske sykdommer (for eksempel leddsykdommer, ME, nevrologiske lidelser) i dagene og ukene etter vaksinerings. Sykdommene vil lett bli satt i sammenheng med vaksinen og føre til behov for omfattende utredninger om mulig årsakssammenheng. En best mulig oversikt over helsetilstanden før et eventuelt program begynner, og en tett oppfølging av hendelser i forbindelse med vaksinerings, vil være nødvendig for å kunne følge opp og avklare slike spørsmål.

Effekt mot infeksjon

Begge vaksinerne gir immunrespons i form av økning i antistoffer mot de virusstypene som finnes i vaksinen hos 95 – 100 % av dem som vaksineres. Det antistoffnivået som oppnås er like høyt eller høyere hos jenter på 10 – 14 år enn hos voksne kvinner.

Den tetravalente vaksinen er vist å redusere forekomsten av vedvarende infeksjoner med 88 % (3 års observasjonstid) og forekomsten av forstadier til livmorhalskreft forårsaket av virusstypene i vaksinerne med 100 % (opptil fire års observasjonstid). Den bivalente vaksinen har gitt 100 % beskyttelse mot vedvarende infeksjoner (4,5 års observasjonstid) og 96 % beskyttelse mot uspesifikke celleforandringer / forstadier til kreft. Det er ikke vist noen vaksineeffekt hos personer som allerede har kronisk infeksjon eller celleforandringer.

For den bivalente vaksinen er det vist en betydelig grad av kryssbeskyttelse i forhold til to andre viktige kreftfremkallende HPV-typer (31 og 45).

Med den tetravalente vaksinen er det også vist en effekt på over 95 % mot kjønnsvorter.

Effekt mot livmorhalskreft

Det er ikke gjennomført noen studier som direkte viser at vaksinerne kan forebygge livmorhalskreft. Det skyldes dels at observasjonstiden ikke er lang nok, men først og fremst at de registrerte forstadiene normalt vil bli behandlet så fort de oppdages, selv om man vet at noen av dem vil gå tilbake av seg selv uten behandling. En videre oppfølging for å se forskjellen i kreftutvikling mellom vaksinegruppen og kontrollgruppen ville være uetisk og kan ikke gjennomføres. Informasjon om direkte effekt mot kreft kan man bare få gjennom å følge opp dem som vaksineres gjennom mange år.

Varighet av vaksineeffekten

Personer som inngår i de kliniske undersøkelsene er foreløpig fulgt i opptil 4,5 år. Så lenge vet man at vaksinen har effekt. Det er for tidlig å si om vaksinen vil ha livslang effekt eller det vil være behov for oppfriskningsdoser, og i tilfelle hvor ofte eller hvor mange. Det foreligger imidlertid studier som viser at antistoffnivået stiger raskt etter tredje dose, faller relativt mye i løpet av det første året etter fullvaksinerings og deretter blir liggende på et ganske jevnt nivå (platåfase) i flere år. En slik antistoffkinetikk er også kjent for mange andre vaksiner. Det taler for at grunnvaksinerings vil gi langvarig beskyttelse.

Hva kan oppnås gjennom bruk av HPV-vaksine

Hovedmålet med bruk av HPV-vaksine vil være å unngå HPV-infeksjoner, som hos en liten andel av de infiserte kan føre til livmorhalskreft. Derfor anbefales vaksinen gitt før kvinnene kan forventes å være smittet. Vaksineprodusentenes anbefaling er å gi vaksinen så tidlig som ved 11 – 12 års alder. Ut fra det vi vet om alder for seksuell debut i Norge, vil de fleste kunne beskyttes gjennom vaksinerings før 16 – 17 års alder. Etter dette vil det i høyere grad være behov for individuelle vurderinger. Det må understrekes at det ikke er noen holdepunkter for at det kan være skadelig å gi vaksinen til personer som allerede er smittet, men det er heller ikke noen holdepunkter for at det vil ha positiv effekt.

Livmorhalskreft

Det går gjerne 15 – 20 år eller mer fra HPV-smitte til utvikling av livmorhalskreft. Ved vaksinasjon i 11 – 12 års alder, som er fem til ti år før gjennomsnittlig smittetidspunkt, må man regne med at det vil gå minst 20 – 30 år før vaksinsens effekt for alvor vil slå ut på antall krefttilfelle. I Norge har det de siste fem årene vært knapt 300 nye tilfeller av livmorhalskreft i året. Vel 88 % av disse krefttilfellene er forårsaket av HPV-infeksjon og 70-80 % av disse tilfellene er forårsaket av de genotypene vaksinene dekker (16 og 18). Med en vaksineeffekt på 90 % og en vaksinedekning på 90 % (moderate anslag) vil vi på lang sikt kunne oppnå en halvering i antall tilfeller av livmorhalskreft årlig. Sannsynligvis vil imidlertid vaksineeffekten være høyere og reduksjonen større enn dette.

Screeningprogrammet for livmorhalskreft har ført til betydelig nedgang i antall tilfeller i løpet av de siste ti årene. Det er imidlertid et generelt trekk at slike programmer har vanskelig for å nå de personene som har høyest risiko for sykdom. Ved å vaksinere så tidlig som i barne- eller ungdomsskole, der norske programvaksiner erfaringsmessig når frem til over 90 %, vil sjansen for å nå personer i potensielle høyrisikogrupper øke betydelig.

Det er ennå for tidlig å si om HPV-vaksinen vil gi livsvarig effekt eller det vil være behov for oppfriskningsdoser. Hvis det kreves oppfriskningsdoser som må gis etter avsluttet skolegang, må man regne med at vaksinasjonsdekningen blir betydelig lavere, og effekten av et vaksinasjonsprogram mindre enn beregnet. Det er imidlertid ikke holdepunkter for at en tidsbegrenset beskyttelse, som forskyver en HPV-infeksjon til høyere alder, skulle medføre større risiko for kreftutvikling. I den grad det finnes data for dette, taler de for at tidlige infeksjoner innebærer størst risiko. Et behov for booster-doser kan derfor føre til at effekten av vaksinasjonsprogrammet blir mindre enn angitt her, men neppe til risiko ut over det.

Screeningprogrammet mot livmorhalskreft vil måtte fortsette uendret i mange år selv om det innføres et vaksinasjonsprogram. Det skyldes dels at det vil ta lang tid før programmets effekt blir fullt synlig, dels at mellom 20 og 30 % av krefttilfellene ikke vil kunne hindres gjennom dagens vaksiner. Nye vaksiner med bredere virkefelt er under utvikling, og vil kunne påvirke dette bildet. Likeså vil nye og bedre tester for HPV-infeksjon kunne gjøre det mulig å målrette screeningen på andre måter enn i dag. På lang sikt kan man derfor se for seg et med målrettet screeningprogram med sjeldnere rutineprøver, men supplert med hyppigere prøver hos personer med nærmere definerte risikofaktorer. Man må imidlertid regne med at det vil gå mange år før det vil være forsvarlig med slike endringer.

Følger av forstadier til livmorhalskreft

Forebygging av krefttilfeller og innsparing knyttet til færre behandlingstrengende forstadier til kreft er de gevinstene ved et vaksinasjonsprogram som vil være lettest å beregne. Behandling av forstadier med konisering medfører imidlertid store sekundærutgifter. Kvinner som har gjennomgått slik behandling har betydelig økt risiko for svangerskapskomplikasjoner i form av senaborter og tidlige premature fødsler. Dette innebærer både belastninger for kvinnene som rammes og store utgifter i form av intensivbehandling av for tidlig fødte barn. Reduksjon i kostnader her vil komme 10 til 20 år før man ser stor effekt på kreftforekomsten. Det foreligger dessverre ikke gode tall som kan si hvor store kostnader som er knyttet til slike forhold i dag, men det er grunn til å tro at innsparingene vil være betydelige.

Andre kreftformer

HPV-infeksjoner er også medvirkende til andre kreftformer i genitalorganene og ytterst i endetarmen både hos menn og kvinner. Disse kreftformene er imidlertid sjeldnere, og sammenhengen med HPV-infeksjon ikke så entydig. Det er grunn til å tro at vaksinerings vil forebygge krefttilfeller også her.

Endetarmskreft hos menn som har sex med menn kommer i en spesiell situasjon. Den synes å være knyttet til HPV-infeksjon, og forekomsten er relativt sett høyere enn livmorhalskreft hos kvinner var før innføring av screening. Det er vist at vaksinene fører til antistoffdannelse hos gutter / unge menn i minst like stor grad som hos jenter / kvinner. Det er derfor grunn til å tro at vaksinen også vil beskytte mot den kreftformen, men det er foreløpig ikke gjort undersøkelser som viser beskyttelse.

Kjønnsvorter

En av de to vaksinene virker også mot de to HPV-typene som hyppigst er årsak til kjønnsvorter. En tilleggsgevinst ved den vaksinen vil derfor være at mange blir spart for en plagsom lidelse. Det er imidlertid lite sannsynlig at man ville vurdert å starte et vaksinasjonsprogram for å forebygge kjønnsvorter. Dette må derfor ses som en fordel ved den aktuelle vaksinen, men ikke som en selvstendig grunn til å vurdere om HPV-vaksinen skal inkluderes i vaksinasjonsprogrammet.

Flokkeeffekt

Gjennom et vaksinasjonsprogram har man oftest som mål å oppnå så høy immunitet i befolkningen at smittestoffet helt eller nesten forsvinner, slik at også de som ikke er vaksinert beskyttes (flokkeeffekt eller "herd effect"). Siden HPV-vaksinen forebygger infeksjon, vil den også forebygge infeksjonsspredning, så man må regne med at den vil ha en betydelig flokkeeffekt. Det har vært diskutert om man burde anbefale vaksinerings av begge kjønn for å få full uttelling av denne effekten. Men fordi HPV-infeksjon overføres seksuelt, smitter den på annen måte enn de andre sykdommene vi vaksinerer mot. Siden den overveiende del av befolkningen er heteroseksuelle, vil man kunne vente å oppnå flokkeeffekt med beskyttelse av de aller fleste av begge kjønn gjennom vaksinerings av jenter.

Økonomiske vurderinger

Kunnskapssenteret har gjort en økonomisk analyse med beregning av kostnad – effektivitet ved innføring av HPV-vaksinen i program for jenter ved 12 års alder. Deres grunnberegning tar utgangspunkt i at det skal gis tre vaksinedoser primært, og at det vil være behov for en oppfriskningsdose etter 10 år. De har ikke vurdert effekt av innhentingprogram. Det er forutsatt at screeningprogrammet må fortsette uendret, uavhengig av vaksineringsprogram.

I sin modell har de tatt med kostnadene til screeningprogrammet og kostnader knyttet til kjøp av vaksiner. Tilleggs kostnader knyttet til vaksineringsprogram (utvidelse av skolehelsetjenesten), oppfølging av vaksinasjonsdekning etc. er ikke lagt inn. De har tatt med reduksjon av kostnader knyttet til lavere forekomst av behandlingskrevende forstadier til kreft og færre krefttilfeller.

Kunnskapssenterets modell beregner kostnader og effekt ved vaksineringsprogram i 52 år, eksempelvis fra 2008 til 2060. Det beregnes at innen den tid vil den årlige innsidens av livmorhalskreft ha falt til ca. 50 % av dagens. Som forventet vil det ta mange år før man kan se nevneverdige innsparinger. Kostnaden per vunnet, kvalitetsjustert leveår (QALY) er fra et helsetjenesteperspektiv beregnet til NOK 399 000. I et samfunnsperspektiv vil kostnadene bli lavere, NOK 118 000 per vunnet QALY.

Sett i et lengre tidsperspektiv (for eksempel frem til 2090) blir kostnadene betydelig lavere. Likeledes vil en reduksjon i vaksineprisen på 10 % føre til lavere kostnader: Fra et samfunnsperspektiv vil vaksineringsprogram med en 10 % billigere vaksineringsprogram i tillegg til screening gi lavere kostnader og høyere effekt enn screening alene, og kan således sies å være kostnadssparende. Kunnskapssenterets rapport vurderer effekten av en rekke slike forhold på de totale kostnadene.

Beregningene tar ikke med innsparinger knyttet til færre senaborter og tidlige premature fødsler som en følge av konisering. Disse innsparingene vil komme tidligere (etter 15 – 20 år), men er vanskelige å tallfeste.

En av produsentene har gjort en tilsvarende økonomisk analyse, men brukt en annen modell. De har tatt utgangspunkt i norske forhold og fått bakgrunnsdata fra norske forskere og helseøkonomer. Også de regner med et vaksinasjonsprogram for jenter ved 12 års alder. De har ikke regnet med behov for booster doser, men har sett på effekten av innhentingvaksineringsprogram. De har beregnet kostnader per QALY i et hundreårsperspektiv. De har også sett på forskjellige scenarioer, for eksempel vaksineringsprogram av bare jenter eller både gutter og jenter.

Deres rapport konkluderer med at det er lite å vinne ved å vaksinere gutter i forhold til bare å vaksinere jenter, på grunn av flokkeeffekten (se ovenfor). Derimot viser deres beregninger at innsparingene ved innhentingvaksinasjon er betydelige, og at innhentingvaksinasjon fører til at gevinstene kommer mye tidligere enn om man bare vaksinere ett årskull ad gangen i et program. De beregner at den største reduksjonen i antall forstadier til kreft kommer i løpet av 10 til 25 år, avhengig av bruk av innhentingvaksinasjon. Den store reduksjonen i antall krefttilfeller kommer i løpet av 25 til 40 år. Kostnadene per vunnet QALY er beregnet til omtrent NOK 100 000.

Til tross for at de to rapportene har brukt forskjellige modeller, er hovedkonklusjonene relativt like. Et vaksinasjonsprogram for jenter vil gi store gevinster i form av redusert

forekomst av livmorhalskreft, men det vil ta mange år før disse gevinstene blir synlige. Innenfor en ramme på et 50 – 100 år vil imidlertid kostnadene knyttet til vaksineringsprogrammet ligge godt innenfor det som oppfattes som akseptable intervensjonskostnader i et helseøkonomisk perspektiv.

Kostnader knyttet til vaksinasjonsprogram

Kostnadene knyttet til innkjøp og distribusjon av HPV-vaksine til et program som omfatter alle jenter, vil årlig beløpe seg til ca. 105 millioner NOK. I tillegg kommer engangsutgifter til oppbygging av et visst vaksinelager, slik at kommunene kan være sikret vaksine til programmet. Ved innføring av pneumokokkvaksine så vi at kommunene det første halvåret bestilte betydelig mer vaksine enn nødvendig for å dekke behovet, men at dette jevner seg ut på lengre sikt. Hvis det vedtas å innføre et bvakinasjonsprogram, vil Folkehelseinstituttet på bakgrunn av denne erfaringen anbefale at bevilgningen første år også dekker en del av annet års forbruk. Bevilgningen for annet år kan reduseres tilsvarende. Fra tredje år vil behovet ligge på jevnt nivå.

Et innhentingsprogram som omfatter jenter opp til 16 år vil totalt komme på noe over 500 millioner NOK. Utgiftene kan fordeles på forskjellige måter. Eksempelvis kan man velge å vaksinere et årskull ad gangen i fem år, eller å vaksinere hele gruppen over kortere tidsrom (1 – 2 år).

Vaksinasjonsprogrammet vil medføre økt arbeid for skolehelsetjenesten. Kostnadene ved dette vil slå forskjellig ut fra kommune til kommune, avhengig av om de vil måtte tilsette flere personer eller kan løse det ved omdisponering av eksisterende personale. For å få et visst inntrykk av kostnadene, har vi regnet at hver vaksineringsstasjon tar 15 minutter, og at det skal betales helsesøsterlønn for denne tidsbruken. Med en slik beregningsmåte vil de årlige utgiftene til vaksineringsprogrammet for ett årskull jenter bli vel 4 millioner NOK.

Ekspertgruppens anbefalinger

HPV-vaksinen skal gis før HPV-smitte for å få full effekt. HPV-infeksjonen blir overført seksuelt. Det er derfor rasjonelt å gi HPV-vaksine før seksuell debut. Arbeidsgruppen anbefaler derfor følgende tiltak nå, basert på foreliggende vitenskapelig dokumentasjon:

Om vaksinasjonsprogram

- HPV-vaksinen bør innføres i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet for jenter i 11-12 års alder. Dette oppfattes som det viktigste tiltaket.
- Da medianalder for seksuell debut for jenter i Norge er 16 år, vil også jenter i aldersgruppen 13-16 år ha god nytte av å bli vaksinert. Denne aldersgruppen bør tilbys vaksine ("innhentingsvaksinasjon"), samtidig med at det startes et fast vaksinasjonsprogram for 11-12 års gamle jenter. Aldersgruppen 11-16 år kan derved bli fullvaksinert ved start av vaksinasjonsprogrammet.
- Etersom vaksinerne er nye, kjenner vi ennå ikke varigheten av beskyttelsen hos de vaksinerte etter grunnvaksineringen. Behovet for en eventuell oppfriskningsdose (boosterdose) er ikke klarlagt. Forskningen på dette feltet må følges tett for å kunne fastsette om, og eventuelt når det bør gis en boosterdose.
- Det for tidlig å anbefale vaksinasjon for gutter i vaksinasjonsprogrammet på det nåværende tidspunkt. Når det foreligger mer forskning på vaksinenes virkning på

forstadier til HPV-assosiert anogenital kreft hos menn, bør denne konklusjonen vurderes på nytt.

Om annen vaksinerings

- Vaksinasjon etter seksuell debut hos kvinner i aldersgruppen 16-26 år bør gis på individuell indikasjon. Dette kan best avklares i samtale mellom den enkelte kvinne og hennes lege hvor risiko veies mot gevinst og omkostninger. Sannsynligvis vil mange norske kvinner i denne aldersgruppen ha nytte av vaksinasjon.
- Aldersgruppen over 26 år faller foreløpig utenfor de anbefalte indikasjonene. Helsemyndigheten bør følge utviklingen på dette feltet for senere å kunne gi råd til kvinner i denne aldersgruppen vedrørende HPV-vaksinasjon når det foreligger relevante forskningsresultater.
- Vaksinen har gitt god antistoffrespons hos gutter i alderen 9 – 15 år. Effekten av vaksinen på kondylomer og forstadier til HPV-assosiert kreft hos menn antas å være den samme som for kvinner, men dette må dokumenteres. Gutter med homofil legning vil ha særlig nytte av å bli vaksinert. Arbeidsgruppen anbefaler at vaksinen gis til denne gruppen på individuell indikasjon etter legens vurdering.
- Det foreligger foreløpig ikke resultater fra noen studier av vaksinen brukt hos menn over 16 år. Helsemyndighetene bør følge utviklingen på dette feltet og revidere sine anbefalinger når mer dokumentasjon foreligger. Særlig gjelder dette overfor spesielt utsatte grupper slik som menn som har sex med menn..

Andre anbefalinger:

- HPV- vaksinen dekker ikke alle genotypene som kan forårsake livmorhalskreft. Derfor må screeningprogrammet opprettholdes og enhver kvinne, uansett vaksinasjonsstatus, anbefales å delta. På lang sikt kan modifikasjoner av screeningprogrammet bli aktuelt, men først om mange år.
- Egnede HPV-tester for å avklare indikasjon for HPV-vaksine finnes ikke. HPV testing før vaksinasjon har derfor ingen hensikt og frarådes.
- Endring i forekomst av de ulike HPV-genotypene vil trolig være den effekt av et vaksinasjonsprogram som kan registreres først. Studier for å kartlegge HPV forekomst hos seksuelt aktive unge kvinner og menn i Norge anbefales. Det er viktig at slike studier gjøres både før og etter oppstart av et vaksinasjonsprogram.
- Norge har spesiell forutsetning for langtidsoppfølging av HPV- vaksinasjon pga. våre gode helseregistre. For å kunne kartlegge virkningen av HPV- vaksinen på befolkningsnivå, er det av avgjørende betydning at det blir rapporteringsplikt for HPV- vaksine til det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK. Arbeid med endring av SYSVAK-forskriften er derfor meget viktig.
- Effekten av HPV- vaksinen må følges nøye for å kartlegge
 - langtidsvirkning av vaksinen på individnivå mht. varighet av beskyttelse
 - eventuelle bivirkninger av vaksinen som ikke ble oppdaget gjennom utprøvingen
 - forekomsten av HPV- assosiert cancer både hos vaksinerte og i befolkningen for øvrig, både blant kvinner og menn,
 - hvorvidt forekomsten av andre kreftfremkallende HPV- genotyper, som ikke dekkes av vaksinen, øker i befolkningen ("replacement").
- HPV- infeksjon overføres seksuelt. Vaksinasjon dekker bare de vanligste HPV- genotypene og beskytter ikke mot andre kjønnsykdommer. Det må derfor fremheves

at det er like stort behov som før for å bruke kondom for å beskytte seg mot andre seksuelt overførbare infeksjoner.

- De aktuelle fagmiljøene oppfordres til å lage kliniske retningslinjer for individuell vaksinerings med tanke på rådgivning til gynekologer, dermatovenerologer, pediatere og allmennpraktikere, samt å popularisere informasjon både om HPV-infeksjon og HPV-vaksine myntet både på allmennheten, og spesielt utsatte grupper.