



Screeningalgoritme for HPV-vaksinerte kvinner

Notat til Helsedirektoratet Desember 2020

Notatet er utarbeidet av:

Jannicke Mohr Berland – Stavanger universitetssjukehus

Irene Kraus Christiansen – HPV-referanselaboratoriet, Akershus universitetssykehus

Birgit Engesæter – Kreftregisteret

Christine Monceyron Jonassen – Sykehuset Østfold

Mari Nygård – Kreftregisteret

Kine Pedersen – Universitetet i Oslo og Oslo Economics

Ameli Tropé – Kreftregisteret

Innhold

1. Oppsummering	3
2. Oppdrag og arbeidsgruppe	3
3. Bakgrunn	3
3.1 HPV-vaksinasjon og livmorhalscreening i Norge	3
3.2 Kreftforebyggende effekt og fordeler og ulemper ved screening	5
3.3 Effekt av HPV-vaksine på utvikling av livmorhalskreft	5
3.4 Heterogenitet i vaksinasjonsstatus i screeningpopulasjonen	5
4. Alternative screeningalgoritmer for HPV-vaksinerte kvinner	6
4.1 Alternativ 1: Primær cytologi fra 25 år (dagens algoritme)	6
4.2 Alternativ 2: Primær HPV-test fra 25-år	7
4.3 Alternativ 3: Primær cytologi fra 25 år og primær HPV-test fra 31 år	9
4.4 Alternativ 4: Primær HPV-test fra 30 år	10
5. Anbefalt screeningalgoritme for HPV-vaksinerte kvinner fra 2022	10
6. Re-evaluering av algoritme og videre planer	11
7. Referanser	12
Vedlegg 1: Kostnadseffektivitet ved screening av vaksinerte	14
Vedlegg 2: HPV-testing av uvaksinerte kvinner fra 30 års alder	17

1. Oppsummering

Norske jenter har fått tilbud om HPV-vaksine som del av barnevaksinasjonsprogrammet siden 2009, og i 2022 vil det første årskullet av HPV-vaksinerte kvinner fylle 25 år og bli invitert til å delta i Livmorhalsprogrammet. HPV-vaksinerte kvinner vil være beskyttet mot genotypene HPV16 og HPV18 som forårsaker rundt 65% av all livmorhalskreft i nordiske land, og flere internasjonale studier viser færre høygradige cytologiske funn enn hva som er tilfellet hos uvaksinerte kvinner. Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe, Algoritmegruppen, som skal utrede hvordan Livmorhalsprogrammets screeningalgoritme skal se ut for vaksinerte kvinner. Følgende alternativ ulike screeningstrategier er diskutert i notatet:

- Alternativ 1: Dagens screeningalgoritme med primær cytologi fra 25 år (3-års intervall) og primær HPV-test fra 34 år (5-års intervall)
- Alternativ 2: Primær HPV-test fra 25 år (5-års intervall)
- Alternativ 3: Primær cytologi fra 25 år (3-års intervall) og primær HPV-test fra 31 år (5-års intervall)
- Alternativ 4: Primær HPV-test fra 30 år (5-års intervall)

Algoritmegruppen anbefaler en gradvis tilnærming til å hente ut gevinsten av HPV-vaksinasjon i form av redusert screeningintensitet for HPV-vaksinerte kvinner. Foreløpig anbefaling fra Algoritmegruppen er å beholde dagens screeningalgoritme fra 2022 (Alternativ 1), for å følge et føre-var-prinsipp og samtidig muliggjøre empirisk evaluering av screening for HPV-vaksinerte kvinner med norske data. Algoritmegruppen anbefaler videre at det på bakgrunn av de empiriske dataene fra den første vaksinerte fødselskohorten gjøres en ny vurdering av screeningalgoritmen innen 2025. Det understrekes at primær screeningstest og algoritmen til Livmorhalsprogrammet likevel bør vurderes fortløpende med hensyn til ny viten som kan påvirke vurderingene som er gjort. Vi anbefaler særlig å vurdere eventuell ny kunnskap om hvilke HPV genotyper som forårsaker livmorhalskreft hos kvinner under 30 år, samt følge med på utviklingen av andre triage-tester som kan bidra til å øke spesifisiteten av HPV-screening. Randomiserte studier som belyser punktene nevnt over anbefales.

2. Oppdrag og arbeidsgruppe

Helsedirektoratet har nedsatt en arbeidsgruppe som skal utrede hvordan Livmorhalsprogrammets screeningalgoritme skal se ut for vaksinerte kvinner. Forslag til screeningalgoritme skal presenteres for Rådgivingsgruppen og Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Gruppen er gitt navnet Algoritmegruppen.

Medlemmer i Algoritmegruppen er:

- Jannicke Mohr Berland – Stavanger universitetssjukehus
- Irene Kraus Christiansen – HPV-referanselaboratoriet, Akershus universitetssykehus
- Birgit Engesæter - Kreftregisteret
- Christine Monceyron Jonassen – Sykehuset Østfold
- Mari Nygård -Kreftregisteret
- Kine Pedersen – Universitetet i Oslo og Oslo Economics
- Ameli Tropé - Kreftregisteret

3. Bakgrunn

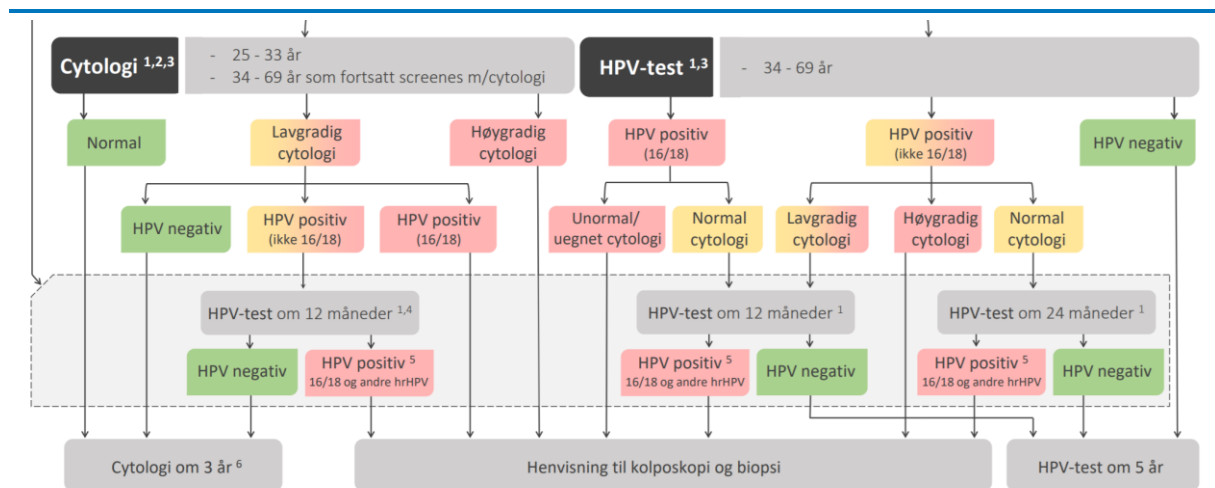
3.1 HPV-vaksinasjon og livmorhalscreening i Norge

HPV-vaksinen ble en del av norske barnevaksinasjonsprogrammet i 2009, og har siden da blitt tilbudt alle jenter i syvende klasse. Oppstarten av HPV-vaksinasjon høsten 2009 sammenfalt med massevaksinasjon mot pandemisk influensa A(H1N1) som medførte forsinkelser. Jenter født i 1997 fikk derfor tilbud om HPV-

vaksinasjon også i skoleåret 2010/2011. HPV vaksinasjonsdekningen i 1997-kullet er i underkant av 70% for første dose og i underkant av 60 % for fullvaksinering med 3-doser [1]. Andel av HPV-vaksinerte jenter har økt jevnt siden 2009, og blant jenter født i 2007 og vaksinert i skoleåret 2019/2020, har 93% fått en dose og 88% har fullført HPV-vaksinering med anbefalte to doser (per 31. august 2020) [2]. Siden 2018 har også gutter på syvende trinn fått tilbud om HPV-vaksine. 92 prosent av guttene født 2007 har fått første dose og 86 prosent har fått andre dose (per 31. august 2020) [3].

I Norge har det vært organisert screening mot livmorhalskreft siden 1995. Livmorhalsprogrammet er et tilbud til kvinner i alderen 25-69 år om å regelmessig ta livmorhalsprøver for å avdekke forstadier til livmorhalskreft, slik at forstadiene kan fjernes før de eventuelt utvikler seg til kreft. Dagens anbefalte screeningalgoritme er oppsummert i Figur 1. For kvinner mellom 25 og 33 år anbefales det cytologisk undersøkelse av livmorhalsprøven hvert tredje år, mens det for kvinner mellom 34 og 69 år pågår en gradvis overgang til HPV-test som primær screeningprøve. Implementeringen skal være ferdig innen utgangen av 2021. Anbefalt screeningintervall ved normal (negativ) HPV-test er fem år.

I 2022 vil det første årskullet av HPV-vaksinerte kvinner fylle 25 år og bli invitert til å delta i Livmorhalsprogrammet. HPV-vaksinerte kvinner vil være beskyttet mot genotypene HPV16 og HPV18 som forårsaker rundt 65% av all livmorhalskreft i nordiske land [4]. Prevalensen av HPV16 og HPV18 har vist å være noe høyere i livmorhalskreft i andre deler av verden [5]. Det er forventet at HPV-vaksinerte kvinner vil ha færre høygradige cytologiske funn enn hva som er tilfellet med dagens uvaksinerte kvinner. En nylig publisert dansk studie viser 30% reduksjon i antall høygradige celleforandringer i den vaksinerte populasjonen sammenlignet med en uvaksinert populasjon [6]. Denne nedgangen forventes å medføre en reduksjon i nøyaktigheten av cytologi for å påvise behandlingstrengende forstadier [7]. Nedgangen relateres blant annet til at det kan være vanskeligere å finne unormale forandringer i en populasjon med lav forekomst da screenerne vil bli eksponert i mindre grad til celleforandringer. I tillegg vil det være forholdsmessig færre HPV-assosierte celleforandringer i forhold til inflammasjon og reaktiv atypi i livmorhalsprøvene [7]. Både svenske og australske studier har vist at den synkende prevalensen av celleforandringer i den vaksinerte populasjonen gir en lavere positive prediktiv verdi (PPV) for alvorlige celleforandringer ved cytologisk vurdering av livmorhalsprøven [8, 9], noe som videre kan føre til at færre lesjoner blir diagnostisert per antall utførte utredninger [7]. Det må derfor vurderes om cytologi er den beste strategien som primær screeningmetode for vaksinerte kohorter.



Kilde: Kreftregisteret

Figur 1: Dagens screeningalgoritme. For mer informasjon, se Kreftregisteret sin nettside: <https://www.kreftregisteret.no/screening/livmorhalsprogrammet/Helsepersonell/screeningstrategi-og-nasjonale-retningslinjer/HPV-i-primarscreening/>

3.2 Kreftforebyggende effekt og fordeler og ulemper ved screening

I 2019 ble 368 kvinner rammet av livmorhalskreft, og kumulativ risiko for å utvikle livmorhalskreft innen 75 år var én prosent¹. Disse tallene reflekterer kreftforekomst i en uvaksinert populasjon med tilbud om organisert screening siden 1995. En studie som benyttet mer enn 50 år med data for kreftforekomst i Skandinavia, estimerte at cytologi- screening kan ha forebygget mer enn halvparten av livmorhalskrefttilfellene man ville forventet uten screening [10]. En norsk studie fant at effekten kan være enda høyere, og rapporterte at man siden introduksjonen av opportunistisk screening på 1970-tallet har forebygget om lag to tredjedeler av alle krefttilfeller [11].

Ethvert screeningprogram innebærer både fordeler og ulemper, og fordelene ved screening i form av redusert kreftrisiko, bør avveies mot mulige ulemper. Screening medfører kostnader og ressursbruk for helsetjenesten og samfunnet, for eksempel i forbindelse med legekonsultasjoner, laboratorieanalyse og kvinnenes tidsbruk forbundet med undersøkelsene. I tillegg kan screening medføre ubehag og engstelse for kvinnene som deltar, både i forbindelse med selve prøvetakingen og i ventetiden, både inntil prøvesvar foreligger og i tiden før eventuell videre oppfølging. Undersøkelse med kolposkopi og biopsitaking kan forårsake smerte og blødninger [12], mens behandling av alvorlige celleforandringer er forbundet med økt risiko for prematur fødsel og andre uheldige svangerskapsrelaterte utfall [13, 14]. Et organisert screeningprogram bør evalueres kontinuerlig for å sikre at fordelene ved screening i form av å forebygge krefttilfeller veier opp for ulempene. Dette er spesielt viktig når store endringer, som introduksjon av HPV-vaksinerte kvinner, skjer i populasjonen som screenes. Valg av screeningalgoritme (f.eks. målgruppe for screeningen, screeningfrekvens og primær screeningmetode) er avgjørende for å sikre at screeningprogrammet er tilpasset populasjonens sykdomsbyrde og preferanser, slik at man oppnår en god balanse mellom fordeler og ulemper ved screening.

3.3 Effekt av HPV-vaksine på utvikling av livmorhalskreft

Flere randomiserte studier har vist at HPV-vaksinene mot HPV16 og HPV18 reduserer prevalensen av faktorer som er sentrale i utvikling av livmorhalskreft, inkludert HPV-infeksjoner og lavgradige og høygradige celleforandringer i livmorhalsen [15-19]. Det er vanskelig for randomiserte, kontrollerte studier å vurdere vaksineeffektivitet mot livmorhalskreft pga. den lange tiden det vanligvis tar fra HPV-infeksjon til livmorhalskreft oppstår, samt at de aller fleste infeksjoner har benign utfall. En metaanalyse viser at etter 5-8 år med vaksinasjon, er prevalensen av HPV16 og HPV18 signifikant redusert med hhv 83% og 66% blant kvinner som er i alderen 13 til 19 år og 20 til 24 år [20]. Deteksjonen av alvorlige celleforandringer er tilsvarende redusert med 51% og 31%. Tilsvarende viser en ny dansk studie at en vaksinedekningsgrad på rundt 80% av unge jenter medfører opptil 95% reduksjon i HPV16 og HPV18, mens prevalensen av de andre høy-risiko HPV typene ikke er forandret [21]. Samtidig ble det registret rundt 30% mindre alvorlige celleforandringer [6]. En ny svensk studie viser for første gang på populasjonsnivå, 88% reduksjon i antall livmorhalskrefttilfeller blant kvinner som ble vaksinert som barn [8]. Kvinnene ble fulgt frem til de var 31 år, så livmorhalskreftforekomsten blant eldre kvinner er fortsatt uklart. Videre indikerer en multisenterstudie med over 1200 norske kvinner en trend at jenter vaksinert i 12-års alderen fortsatt har immunitet mot vaksinerte HPV-genotyper 14 år etter vaksinasjon [22]. Resultatene er lovende, og indikerer en kraftig reduksjon i HPV16 og HPV18 prevalens i den vaksinerte kohorten, med en tilhørende reduksjon i alvorlige celleforandringer, inkludert livmorhalskreft.

3.4 Heterogenitet i vaksinasjonsstatus i screeningpopulasjonen

I Norge har det frem til nå vært benyttet to ulike HPV-vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet. Den 4-valente vaksinen Gardasil-4 ble brukt fra 2009 til 2016 og den 2-valente vaksinen Cervarix fra 2017 og frem til dags dato. Begge vaksinene gir direkte beskyttelse mot HPV16 og HPV18. Gardasil-4 gir i tillegg beskyttelse mot HPV6 og HPV11 som forårsaker kjønnsvorter. I tillegg til fødselskohortene som har blitt vaksinert gjennom barnevaksinasjonsprogrammet siden 2009, er det en stor andel av kvinner som er vaksinert gjennom opphentingsvaksinasjonsprogrammet. De fleste som fikk vaksine gjennom opphentingprogrammet var 18 år og eldre, noe som betyr at vaksine-effekten er lavere og risikoen for forstadier og livmorhalskreft er mer tilsvarende den man finner blant de uvaksinerte kvinnene. Disse kvinnene behandles som uvaksinerte i screeningprogrammet, men de bidrar til en heterogenitet i screeningprogrammet som vil forsterkes fra 2022 og i årene fremover med en økende grad av vaksinerte. De fleste kvinner i programmet vil imidlertid fremdeles være

¹ Upubliserte tall hentet fra Livmorhalsprogrammet 2020

uvaksinert i flere år fremover, og nedgangen i antall celleforandringer, og dermed antall unormale cytologiprøver, vil skje gradvis over en lang periode. Introduksjon av HPV-screening vil også bidra til en reduksjon av alvorlige celleforandringer som vil manifestere seg i andre HPV-screeningrunde. Det er forventet en nedgang på rundt 30% [23]. En stor andel av de HPV-positive kvinnene i andre runde, var HPV-negative i første runde, og har mest sannsynlig en forbigående infeksjon og lavere prevalens av alvorlige celleforandringer.

Det er en kompleks oppgave å designe et screeningprogram til en dynamisk populasjon hvor den totale sykdomsbyrde vil endres år for år, samtidig som grad av flokkimmunitet blant de vaksinerte også øker over tid (lav for de første kullene) [24]. Det innebærer trolig at optimal screening vil variere for de ulike kohortene, og uansett strategi som velges vil den innebære varierende grad av sub-optimal screening for enkelte deler av screeningpopulasjonen.

4. Alternative screeningalgoritmer for HPV-vaksinerte kvinner

Forekomsten av HPV-typer som er i HPV vaksinen, kreftforstadier og kreft forventes å være betydelig redusert blant HPV-vaksinerte kvinner [8, 15-21]. Denne nedgangen forventes å medføre en reduksjon i nøyaktigheten av cytologi for behandlingstrengende forstadier da mange flere prøver vil være normale eller lavgradige forandringer [8, 9, 25]. Et relevant spørsmål er da hvilken screeningmetode som er best egnet for den vaksinerte kohorten, og er oppdraget Algoritmegruppen er bedt om å ta stilling til av Helsedirektoratet. Med dagens kunnskap er en overgang til HPV-screening, også for kvinnene i alderen 25-33 år, det mest aktuelle alternativet dersom screeningmetode skal endres. I tillegg til screeningmetode, er screeningintervall og start og stopp alder for screening noe som bør vurderes. Tilbakemeldinger fra laboratoriene tilsier at det p.t. vil være logistisk utfordrende for laboratoriene at vaksinerte og ikke-vaksinerte kvinner skal følge ulike oppfølgingsalgoritmer. Anbefalt algoritme må derfor være gjeldende for hele fødselskohorter. Blant de første vaksinerte kohortene vil flokkimmuniteten være lavere enn blant yngre årskull, og det er viktig å ha et screeningprogram som tar høyde for dette.

Det finnes ikke noen internasjonale anbefalinger om hvordan vaksinerte kvinner skal screenes. Screeninganbefalingene må tilpasses hvert enkelt land da dekningsgrad av vaksinen, grad av opphentingsvaksine, tidspunkt for innføring av vaksinasjon og type vaksine varierer. Australia har valgt HPV-test som primær screeningmetode, mens Danmark foreløpig bruker cytologi som primær analyse. Sverige er i en prosess med å utarbeide nasjonale anbefalinger for screening av vaksinerte. I USA ble det nylig publisert anbefalingene for screening basert på risiko-stratifisering, screening av HPV-vaksinerte kvinner ble ikke nevnt spesifikt [26].

I praksis er det et «uendelig» antall screeningalgoritmer som kan vurderes, ettersom valg av primær screeningmetode, screeningintervall, start og stopp alder for screening og triage-analyser gir en rekke mulige kombinasjoner. I en norsk modell-basert studie har forskerne kvantifisert helsegevinster og ressursbruk forbundet med 74 alternative screeningalgoritmer for HPV-vaksinerte kvinner i Norge (for detaljer beskrivelse, se vedlegg 1) [27]. Det har ikke vært håndterlig for Algoritmegruppen å vurdere fordelene og ulempene ved et stort antall strategier, og gruppen har derfor vurdert følgende algoritmer som de mest relevante alternativer for screening av HPV-vaksinerte kvinner:

- Alternativ 1: Dagens screeningalgoritme med primær cytologi fra 25 år (3-årig intervall) og primær HPV-test fra 34 år (5-års intervall)
- Alternativ 2: Primær HPV-test fra 25 år (5-års intervall)
- Alternativ 3: Primær cytologi fra 25 år (3-års intervall) og primær HPV-test fra 31 år (5-årig intervall)
- Alternativ 4: Primær HPV-test fra 30 år (5-års intervall)

De fire alternativene diskuteres nærmere i den påfølgende teksten.

4.1 Alternativ 1: Primær cytologi fra 25 år (dagens algoritme)

Alternativ 1 innebærer å fortsette med dagens screeningalgoritme for HPV-vaksinerte, det vil si at disse kvinnene anbefales screening med cytologi fra 25 år hvert tredje år til og med 33 år. Fra 34 til 69 år screenes kvinnene med HPV-test hvert femte år. Dette alternativet innebærer ingen endringer i screeninganbefalingene fra 2022. I den

norske modell-baserte studien (se vedlegg 1 for detaljer) beregnet forskerne forventet antall screeningprøver og helsegevinst (reduisert kreftisiko) over levetiden for kvinner som ble fullt vaksinert ved 12 års alder med 2/4-valent vaksine for ulike screeningalgoritmer [27]. Studien fant at dersom man fortsetter med dagens screeningalgoritme forventes om lag 14 300 livmorhalsprøver per 1000 kvinner som screenes. Strategien forventer å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 97,8 prosent (under forutsetning om perfekt screeningdeltakelse), sammenlignet med ingen intervensjon (verken screening eller vaksinasjon). Samme studie estimerte at vaksinasjon alene reduserte livstidsrisiko for livmorhalskreft med 58,8 prosent. Til sammenligning har en annen norsk modell-basert studie estimert at, for uvaksinerte kvinner, bidrar dagens screeningalgoritme (under forutsetning om perfekt screeningdeltakelse) til å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 90 prosent, sammenlignet med ingen screening [28].

Fordeler

- **Følger et føre-var-prinsipp**

Omtrent 30% av kvinnene i den første fødselskohorten ble ikke vaksinert som del av barnevaksinasjonsprogrammet. De resterende 70% er kun vaksinert mot HPV16 og HPV18, som forårsaker omtrent 65% av alle livmorhalskrefttilfeller i nordiske land [4]. Det finnes 11-12 andre høyrisiko HPV genotyper som forårsaker alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft. Ved å beholde den nåværende screeningstrategien beholdes den forebyggende effekten forårsaket av andre høyrisiko HPV genotyper, samt at HPV16 og HPV18 relaterte livmorhalskreft-tilfeller forebygges i den uvaksinerte populasjonen.

- **Samle datagrunnlag for evidensbasert screeningalgoritme**

Ved en konservativ tilnærming kan norske data legges til grunn for en eventuell fremtidige endring av screeningalgoritmen for vaksinerte kohorter. Populasjonsbaserte data er viktig for å kunne lage et program som balanserer fordeler og ulemper best mulig. Endringer i screeningprogrammet medfører reduserte muligheter for å vurdere vaksineeffekten i Norge.

Ulemper

- **Redusert nøyaktighet ved cytologisk analyse**

Nedgangen i alvorlige celleforandringer pga. redusert HPV-prevalens blant de vaksinerte forventes å medføre en reduksjon i nøyaktighet for påvisning av cytologiforandringer ved mikroskopi da mange flere prøver vil være normale [8, 9, 25]. Dette anses likevel å være av mindre betydning de første årene etter at vaksinerte kvinner kommer i screeningalder, ettersom flestparten av kvinner i Livmorhalsprogrammet fortsatt er uvaksinerte, slik at sykdomsbyrden totalt i den screenede populasjonen forventes å endres lite i starten. Laboratoriene må være oppmerksomme på at innføring av HPV-screening vil redusere sykdomsbyrden fra andre HPV-screeningsrunde. Innføring av automatisert cytologi-screening vil kunne bidra til å øke sensitiviteten av cytologi.

- **Utfordrende å skille mellom progressive og regressive lesjoner**

Andre høyrisiko HPV genotyper er ikke i like stor grad assosiert med progresjon til livmorhalskreft som HPV16 og HPV18 [4]. Antall celleforandringer forårsaket av HPV16 og HPV18 vil bli redusert [15-19], men det er forventet en større andel «irrelevante» infeksjoner som gir funn på cytologi, men som ville gått over av seg selv og derfor ikke trenger utredning eller behandling. Dette vil påvirke ratioen mellom behandlingstrengende celleforandringer og regressive celleforandringer. En generell økning av HPV infeksjoner i samfunnet i den senere tid [29], vil forsterke dette. Dagens screeningalgoritme er designet for primært uvaksinerte kvinner, og innebærer trolig over-utredning av HPV-vaksinerte kvinner ettersom sykdomsbyrden reduseres (Se «2.4 Effekt av HPV-vaksine på utvikling av livmorhalskreft»). Forlenget screeningintervall og tidsintervall for oppfølgingsprøve bør vurderes for å gi muligheten for at forbigående infeksjoner går over av seg selv og redusere over-utredning blant fremtidige fødselskohorter med økende grad av flokkimmunitet.

Vurdering

Algoritmegruppen anbefaler alternativ 1. Utdypende vurdering er oppsummert i kapittel 5.

4.2 Alternativ 2: Primær HPV-test fra 25-år

Alternativ 2 innebærer å starte med HPV-screening med 5 års intervall det året kvinnene i den HPV-vaksinerte kohorten fyller 25 år. Denne algoritmen var inkludert i den samme norske modell-baserte studien som nevnt

over [27]. Studien fant at dersom man innfører alternativ 2 forventes det om lag 14 300 livmorhalsprøver per 1000 kvinner som screenes, som er samme estimat som for alternativ 1² (Vedlegg 1, Tabell 1). Forventet livstidsrisiko for å utvikle livmorhalskreft er beregnet å redusere med 98,7 prosent blant kvinner vaksinerte mot HPV16 eller HPV18, sammenlignet med ingen intervensjon (verken screening eller vaksinasjon). Det innebærer en 0,9 prosentpoengs forbedring av forebyggende effekt i forhold til alternativ 1. Til sammenligning er HPV-screening med 10 års intervall estimert til å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 98,6 prosent, og da vil antall livmorhalsprøver reduseres til 9000 per 1000 kvinner. Andre kostnadseffektive strategier i studien, med langt færre screeningprøver, men med samtidig stor reduksjon i livstidsrisikoen for livmorhalskreft (mer enn 94 prosent) er oppsummert i vedlegg 1.

Fordeler

- **Økt sensitivitet og negativ prediktiv verdi på screeningstesten relativt til cytologi**
Sensitiviteten på HPV-testen er høyere enn for cytologi og flere kvinner med behandlingstrengende celleforandringer diagnostiseres. Kvinner med negativ HPV-test har lavere risiko for å utvikle behandlingstrengende celleforandringer enn kvinner med normal cytologi derfor kan screeningintervall økes fra tre til minst fem år [30, 31].
- **Samfunnsøkonomisk gunstig**
En rekke studier har vist at HPV-screening for vaksinerte kvinner er kostnadseffektivt sammenlignet med cytologi-screening [27, 32-35].
- **Høy reproduserbarhet mellom laboratoriene**
HPV-test er objektiv og med høy reproduserbar mellom laboratorier [36].
- **Felles screeningstrategi i Norge for alle aldre**
Alle kvinner i Norge vil HPV-screenes når 1997-kohorten blir 34 år, noe som gir lettere prøvelogistikk for laboratoriene og muliggjør tydeligere kommunikasjon rundt screeningprogrammet. Det må vurderes om også uvaksinerte kvinner under 34 år skal HPV-screenes ved overgang for de vaksinerte 25-åringene for å raskere få en felles screeningstrategi og lettere logistikk.

Ulemper

- **Høy positivitetsrate**
En nylig publisert studie undersøkte HPV prevalens blant 8351 uvaksinerte kvinner i alderen 18-51 år i Norge og i Norden [37]. Studien fant at HPV-prevalensen blant yngre kvinner (<35 år) var betydelig høyere enn andel med unormal cytologi i dagens program, selv om man ekskluderte kvinner som var positive for HPV-typer inkludert i vaksinene. For eksempel fant man at positivitetsraten for kvinner i henholdsvis alderen 24-26 år, 27-29 år og 30-34 år var 28,5 prosent, 20,4 prosent og 14,8 prosent, eksklusiv HPV-typer inkludert i 2/4-valent vaccine. Kommersielle HPV testmetoder er utarbeidet for ikke-vaksinerte kvinner hvor oftest HPV16 og HPV18 kan skilles fra andre høyrisiko HPV typer.
- **Økt antall kvinner som utredes og behandles**
Økt antall kvinner som får en unormal screeningprøve medfører at flere kvinner må følges opp og utredes, og flere kvinner behandles dermed for alvorlige celleforandringer som i mange tilfeller kunne ha gått i regress av seg selv. Behandling medfører ulemper som blødninger i forbindelse med behandling og økt risiko for stenose og premature fødsler i etterkant av behandling. Tall fra monitorering av nasjonal implementering av HPV-screening for kvinner i alderen 34-69 år, viser at antall kvinner som henvises direkte til gynekolog basert på resultatet fra screeningprøven er rundt 1,5% etter både cytologi og HPV-screening³. Det er imidlertid mellom 4 og 5% som må følges opp etter HPV-screening, noe som er rundt tre ganger så mange enn ved cytologi-screening. Det er også viktig å sikre at hele screeningkjeden har kapasitet til økt antall.
- **Utfordrende kommunikasjonen i overgangsperiode**
Kvinner i alderen 26-33 år vil fortsatt bli anbefalt treårig screening med cytologi inntil hele denne aldergruppen inngår i den vaksinerte kohorten. Et alternativ er å vurdere HPV-screening til også de eldre uvaksinerte kvinnene.

² Alternativ 1 og 2 er anslått å gi tilsvarende antall livmorhalsprøver over et livsløp. Med antall livmorhalsprøver menes totalt antall prøver både i primærscreening og videre oppfølging av unormale prøvesvar, samt oppfølging etter kolposkopi og behandling. Resultatene drives i hovedsak av at HPV-test i primærscreening medfører økt henvisning til kolposkopi med biopsi, og dermed flere oppfølgingsundersøkelser enn ved cytologi i primærscreening.

³ Upubliserte data fra Livmorhalsprogrammet 2020

Vurdering

Algoritmegruppens vurdering er at andelen kvinner som vil få beskjed om at de er HPV-positive er for høy blant kvinner under 34 år. Mer enn halvparten av kvinnen forventes å ha normal eller lavgradig cytologi på refleksstesting og ville derfor ikke blitt henvist direkte til gynekolog, men anbefalt oppfølgingsprøve etter ett eller to år. Et positivt HPV-test innebærer i seg selv en ulempe i form av bekymring, og det er ønskelig å holde andel kvinner med unormal screeningprøve på et akseptabelt nivå.

Vi har lagt til grunn at HPV primærscreening fra 25 års alder i dette alternativet følger samme HPV-baserte algoritme som i dagens screeningprogram. Man kan imidlertid vurdere å tilpasse algoritmen til å benytte utvidet genotyping for en mer spesifikk oppfølging, noe som kan gjøre alternativ 2 et attraktivt algoritmealternativ. I Danmark benyttes utvidet genotyping der kvinner med HPV16/18/31/33/52 og unormal cytologi henvises til kolposkopi, mens kvinner som er positive for andre HPV typer anbefales ny HPV-test om 12 måneder. Vi mangler norske data på genotyper i krefttilfeller i alderen 25 til 34 år, og må avvente data før en utvidet genotype-basert strategi med tettere oppfølging av et begrenset antall genotyper kan anbefales.

Et annet alternativ er primær HPV-screening med påvisning av et begrenset antall HPV genotyper som er forbundet med høyest risiko for kreftutvikling. Aktuelle genotyper er de syv genotypene som er inkludert i Gardasil-9 som foreslått av Nygård et al [37]. Dette krever tilpasning av tilgjengelige kommersielle tester, og en validering av testen til formålet.

Et annen diskutert oppfølgingsalternativ av unge HPV-positive kvinner er konservativ oppfølging med ny prøve etter tre år dersom refleks-cytologi er normal. Dette gjelder ikke kvinner som er positive for HPV16 eller HPV18, de vil følges tettere opp. Algoritmen som ble innført juli 2018, anbefaler to år før oppfølgingsprøve for kvinner positive for andre genotyper enn HPV16 og HPV18. Evaluering av denne algoritmen er planlagt våren 2021, og vil gi innsikt i hvor villige kvinner er til å vente to år før de kommer tilbake for kontroll. Det vil gi en pekepinn på om tre år før kontrollprøve er realistisk å kunne gjennomføre.

4.3 Alternativ 3: Primær cytologi fra 25 år og primær HPV-test fra 31 år

Alternativ 3 innebærer screening med cytologi fra 25 år hvert tredje år til og med 30 år, og HPV-test hvert femte år fra 31 til 69 år. Dette alternativet innebærer ingen endringer i screeninganbefalingene fra 2022, men først når kohorten som ble vaksinert i 2009 blir 31 år, dvs. i 2028. Konsekvenser av en slik screeningalgoritme er tidligere tallfestet for vaksinerte og uvaksinerte kvinner, og drøftes nærmere i Vedlegg 1 og 2.

Fordeler

- **Følger et føre-var-prinsipp** (argument tilsvarende som under alternativ 1)
- **Samle datagrunnlag for evidensbasert screeningalgoritme** (argument tilsvarende som under alternativ 1)
- **Innfører HPV-screening på et tidligere tidspunkt enn under alternativ 1 som medfører screeningstest med økt sensitivitet og negativ prediktiv verdi** (argument tilsvarende som under alternativ 2)

Ulemper

- **Høy positivitetsrate for kvinner som er 31 år**
Nygård et al fant at positivitetsraten for kvinner i alderen 30-34 år var 14,8 prosent, eksklusiv HPV16/18[37]. Det er høyere enn gjennomsnitts positivitetsraten for kvinner som blir HPV-screenet i Norge på 6,5 prosent, men på tilsvarende nivå som positivitetsraten for kvinner som er 34 år og tilbys HPV-screening i dag (med positivitetsrate tilsvarende 12 prosent).

Vurdering

Algoritmegruppens vurderer dette som et svært relevant alternativ som bør vurderes på nytt etter at den første screeningrunden for den første vaksinerte fødselskohorten er evaluert. Andelen kvinner som vil få beskjed om at de er HPV-positive er fortsatt høy, men er på et mer akseptabelt nivå enn ved innføring av HPV-screening ved 25 års alderen. Ved å velge Alternativ 1 i dag, er det fortsatt mulighet til å velge Alternativ 3 innen 2028.

4.4 Alternativ 4: Primær HPV-test fra 30 år

Alternativ 4 innebærer å starte HPV-screening med 5 års intervall det året de vaksinerte kohortene fyller 30 år, det vil si utsatt oppstart av screening og overgang fra cytologi til HPV-test i primærscreening.

Den allerede refererte norske modell-baserte studien inkluderte en algoritme som innebar å starte screening ved 31 års alder med femårig screeningintervall[27]. Studien fant at for kvinner som var vaksinert med 2/4-valent vaksine, forventes algoritmen å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft (sammenlignet med ingen intervensjon) med 96,7 prosent, som innebærer en noe lavere helsegevinst enn dersom man fortsetter med dagens algoritme for disse kvinnene. Samtidig forventes algoritmen å kreve færre livmorhalsprøver (om lag 11 600 screeningprøver per 1000 kvinner screenet over et livsløp).

Fordeler

- **Økt sensitivitet og negativ prediktiv verdi på screeningstesten** (argument tilsvarende som under alternativ 2)
- **Samfunnsøkonomisk gunstig** (argument tilsvarende som under alternativ 2)
- **Felles screeningstrategi i Norge for alle aldre** (argument tilsvarende som under alternativ 2)
- **Oppstart ved høyere alder medfører redusert over-utredning**
Økt alder ved oppstart gir immunsystemet til kvinnene tid til å bekjempe virusinfeksjonen og kvitte seg med eventuelle forbigående infeksjoner og celleforandringer.

Ulemper

- **Risiko for livmorhalskreft blant de yngste**
I en HPV16/HPV18-vaksinert populasjon kan andre genotyper fortsatt forårsake livmorhalskreft, men det er uklart i hvilken grad disse vil ramme kvinner under 30 år. Tall fra Sverige viser at 84,4% av livmorhalskreft blant kvinner under 30 år skyldes HPV16 og HPV18[38]. Det er videre indikasjoner på at Gardasil-4 og Cervarix gir kryssbeskyttelse mot ytterligere genotyper enn HPV16 og HPV18[39]. Data fra Norge må samles inn for å evaluere risikoen for livmorhalskreft basert på genotyper blant kvinner under 30 år.
- **Datagrunnlaget for evidensbasert screeningalgoritme fra norske kvinner blir mangelfullt**

Vurdering

Algoritmegruppen vurderer at risikoen for alvorlige celleforandringer og livmorhalskreft er uvisst blant de HPV16/18-vaksinerte kvinnene under 30 år. Algoritmegruppen anbefaler ikke å øke screeningalder til 30 år for vaksinerte kvinner uten å ha data fra norske forhold som beslutningsgrunnlag.

5. Anbefalt screeningalgoritme for HPV-vaksinerte kvinner fra 2022

Data fra studier og vaksinerte populasjoner indikerer store effekter på HPV-prevalens og kraftig reduksjon i alvorlige celleforandringer på 30-50% i den vaksinerte kohorten [6, 20]. Dataene indikerer også at det fortsatt er mange behandlingstrengende forstadier blant de yngste kvinnene. Algoritmegruppen anbefaler å skynde seg langsomt i å hente ut gevinsten av HPV-vaksinasjonen. Det er foreløpig lite data på screening av vaksinerte kohorter etter som de fleste vaksinerte kvinner ennå ikke har nådd screeningalder, og populasjonsbaserte data fra Norge mangler.

Foreløpig anbefaling fra Algoritmegruppen er alternativ 1. Dette alternativet forventer å redusere livstidsrisikoen for å utvikle livmorhalskreft med 97,8 prosent (under forutsetning om perfekt screeningdeltakelse), sammenlignet med ingen intervensjon (verken screening eller vaksinasjon). Alternativ 1 medfører at det ikke gjøres endringer i algoritmen for vaksinerte kvinner i første omgang. Algoritmegruppen anbefaler at det samles inn empiriske data fra screening av den første norske vaksinerte fødselskohorten, og at det på bakgrunn av disse dataene, gjøres en ny vurdering innen 2025. Det understrekes at algoritmen til Livmorhalsprogrammet bør likevel vurderes fortløpende mht. ny viten, både norske data og internasjonale publikasjoner, som kan påvirke

vurderingene gjort over. Randomiserte studier som evaluerer effekt av HPV-screening på vaksinerte kvinner i utvalgte kohorter anbefales.

Et annet, praktisk argument for å ikke endre screeningalgoritmen for den første vaksinerte fødselskohorten, er at endring av screeningalgoritmen er utfordrende kommunikasjonsmessig og logistisk. Implementering av HPV-screening for kvinner 34-69 år er pågående i Norge, og innebærer allerede en stor endring i programmet. Algoritmegruppen ser det som viktig å ferdigstille denne endringen før nye endringer innføres. Planlagt sluttdato for dette prosjektet er 31.12.2021, men Helse Sør-Øst kommer til å be om utsettelse med ett år.

6. Re-evaluering av algoritme og videre planer

Algoritmegruppen foreslår at det planlegges en ny evaluering av mulige endringer i algoritmen til Livmorhalsprogrammet basert på tall fra den første norske vaksinerte fødselskohorten innen 2025, men understreker at må vurderes fortløpende mht. ny viten. Spesielt norske data relatert til genotyper som forårsaker livmorhalskreft hos kvinner under 30 år, og utvikling av andre triage-tester som øker spesifisiteten av HPV-screening vil kunne endre synspunktene vedrørende anbefalt screeningmetode.

Indikatorer som evalueres

1997- og 1998-årskull brukes som datagrunnlag. Viktige indikatorer som monitoreres og evalueres på gruppenivå og separat etter vaksinstatus, er:

- Oppmøte
- Andel med unormal screeningprøve
- Andel som henvises til gynekolog for videre utredning
- Andel som skal følges opp pga. lavgradige forandringer
- Andel høygradige celleforandringer som diagnostiseres
- Antall behandlinger
- Antall livmorhalskrefttilfeller

Screeningindikatorene beskrevet ovenfor evalueres for årskull 1997 og 1998, dette tilsvarer rundt 60 000 kvinner. Det planlegges en interimanalyse for 1997 årskullet når data for denne gruppen foreligger. Kontrollgruppene planlagt benyttet er 1995 og 1996 årskullene og 1987 og 1988 årskullene. Fordelen med å bruke de eldste kvinnene som kontrollgruppe, er at de minimerer risiko for påvirkning av gruppeimmunitet introdusert av HPV-vaksinen. Ulempen med å benytte de eldste kvinnene er at det er vist at HPV-prevalensen er generelt økende i befolkningen over tid[29], noe som kan underestimere vaksineeffekten.

Samarbeid med HPV-referanselaboratoriet om uttrekk fra MSIS

Som ledd i HPV-vaksineevalueringen genotypes alle livmorhalskrefttilfellene fra 2017 og frem til dags dato, sammen med et utvalg av høygradige lesjoner. Dette arbeidet gjøres ved HPV-referanselaboratoriet og uttrekk av data fra MSIS vil gi et viktig datagrunnlag for videre vurdering og optimalisering av algoritmene. Algoritmegruppen anbefaler å bruke genotypeinformasjon i de høygradige lesjonene og livmorhalskrefttilfellene som diagnostiseres i utarbeidelse av best mulig algoritme. Data vil på sikt også kunne gi oss informasjon om kryssbeskyttelse av vaksinen, som igjen er viktig for optimalisering av screeningsalgoritmen

Fortløpende vurdering av alternative triage-tester

Livmorhalsprogrammet vil i de neste årene være tilpasset primært uvaksinerte kvinner. Dette vil i en overgangsfase innebære noe over-screening av kvinner som er vaksinert. Algoritmegruppen poengterer at det er viktig å fortløpende vurdere nye, mer presise, triage-tester som kan øke spesifisiteten av screeningstesten. En mer spesifikk triage-test enn cytologi kan aktualisere HPV-screening også for den yngste gruppen. Utvidet genotyping utover HPV16/HPV18, er med dagens kunnskap den meste aktuelle strategien for snarlig implementering i rutinedrift. Helse Sør-Øst benytter en HPV-plattform som gir utvidet genotyping. Seks genotyper rapporteres separat inkludert HPV16 og HPV18. I tillegg rapporteres en gruppe av to genotyper samlet, og to grupper med tre genotyper samlet. Data fra Helse Sør-Øst planlegges å bruke som evidens for å kunne identifisere genotyper med økt eller redusert risiko for alvorlige celleforandringer, og basere anbefalt oppfølging på disse dataene.

Behov for studier

Det er viktig å utføre randomiserte studier både på HPV-screening sammenlignet med cytologi og utprøving av triage-tester for vaksinerte kohorter. Det er behov for å etablere en forskningsgruppe som utreder hvilke studier som bør igangsettes. Dette forutsetter tildeling av forskningsmidler.

Randomisert endringsprosess

Ved store endringer i programmet har Livmorhalsprogrammet gode erfaringer med en randomisert implementering av endringer, og Algoritmegruppen understreker at denne fremgangsmåten bør vurderes ved en eventuell endring av screeningalgoritmen for vaksinerte kvinner. Dersom aktuell endring innebærer HPV-testing, kan utsendelse av hjemmetest (hjemmetatt prøve) til intervensjonsgruppen være aktuell. Det er vist at hjemmetatt prøve har samme kvalitet som legetatt prøve når analysemetoden er HPV-test. De utvalgte kvinnene kan da sende sin hjemmetest til ett laboratorium, som gjør analysene, men kontrollgruppen tar prøve hos lege og prøven analyseres på «lokalt» laboratorium. Laboratoriene slipper da belastningen med å randomisere prøvene selv ved ankomst på laboratoriet, men samtidig er det ikke mulig å cytologi på disse kvinnene.

7. Referanser

1. Feiring, B., et al., *Barnevaksinasjonsprogrammet. Rapport for perioden 2001-2010*. 2012, Folkehelseinstituttet.
2. Folkehelseinstituttet, *Andel jenter født 2007 med HPV-vaksine per 31. august 2020*. 2020: https://www.fhi.no/contentassets/94c955ca53904684bc00e60961e6bfc6/hpv-dekning_bvp-jenter-31.08.2020_2004_2007_fodt-2007.pdf.
3. Folkehelseinstituttet, *Andel gutter født 2007 med HPV-vaksine per 31. august 2020*. 2020: https://www.fhi.no/contentassets/94c955ca53904684bc00e60961e6bfc6/hpv-dekning_bvp-gutter-31.08.2020_2004_2007_fodt-2007.pdf.
4. Dovey de la Cour, C., et al., *Human papillomavirus types in cervical high-grade lesions or cancer among Nordic women-Potential for prevention*. *Cancer Med*, 2019. **8**(2): p. 839-849.
5. Guan, Y., et al., *A cross-sectional study on the acceptability of self-collection for HPV testing among women in rural China*. *Sex Transm Infect*, 2012. **88**(7): p. 490-4.
6. Thamsborg, L.H., et al., *High-grade cervical lesions after vaccination against human papillomavirus: A Danish cohort study*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020. **99**(10): p. 1290-1296.
7. Franco, E.L., et al., *The expected impact of HPV vaccination on the accuracy of cervical cancer screening: the need for a paradigm change*. *Arch Med Res*, 2009. **40**(6): p. 478-85.
8. Lei, J., et al., *HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(14): p. 1340-1348.
9. Sultana, F., et al., *Is the positive predictive value of high-grade cytology in predicting high-grade cervical disease falling due to HPV vaccination?* *Int J Cancer*, 2019. **144**(12): p. 2964-2971.
10. Vaccarella, S., et al., *50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence*. *Br J Cancer*, 2014. **111**(5): p. 965-9.
11. Lonnberg, S., et al., *Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway*. *Int J Cancer*, 2015. **137**(7): p. 1758-64.
12. Group, T., et al., *After-effects reported by women following colposcopy, cervical biopsies and LLETZ: results from the TOMBOLA trial*. *BJOG*, 2009. **116**(11): p. 1506-14.
13. Kyrgiou, M., et al., *Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis*. *Bmj*, 2016. **354**: p. i3633.
14. Jin, G., et al., *Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. **289**(1): p. 85-99.
15. Arbyn, M. and L. Xu, *Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials*. *Expert Rev Vaccines*, 2018. **17**(12): p. 1085-1091.
16. Paavonen, J., et al., *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. *Lancet*, 2009. **374**(9686): p. 301-14.

17. Drolet, M., et al., *Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis*, 2015. **15**(5): p. 565-80.
18. Garland, S.M., et al., *Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial*. *Int J Cancer*, 2016. **139**(12): p. 2812-2826.
19. Leval, A., et al., *Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(7): p. 469-74.
20. Drolet, M., et al., *Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2019. **394**(10197): p. 497-509.
21. Lynge, E., et al., *Prevalence of high-risk human papillomavirus after HPV-vaccination in Denmark*. *Int J Cancer*, 2020.
22. Kjaer, S.K., et al., *Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries*. *EClinicalMedicine*, 2020. **23**: p. 100401.
23. Veijalainen, O., et al., *Primary HPV screening for cervical cancer: Results after two screening rounds in a regional screening program in Finland*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020.
24. Palmer, T., et al., *Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study*. *BMJ*, 2019. **365**: p. l1161.
25. Palmer, T.J., et al., *HPV immunisation and cervical screening--confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study*. *Br J Cancer*, 2016. **114**(5): p. 582-9.
26. Schiffman, M., et al., *An Introduction to the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines*. *J Low Genit Tract Dis*, 2020. **24**(2): p. 87-89.
27. Pedersen, K., et al., *Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines*. *Eur J Cancer*, 2018. **91**: p. 68-75.
28. Burger, E.A., et al., *Racial and ethnic disparities in human papillomavirus-associated cancer burden with first-generation and second-generation human papillomavirus vaccines*. *Cancer*, 2016. **122**(13): p. 2057-66.
29. Orumaa, M., et al., *Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016*. *Int J Cancer*, 2019. **145**(10): p. 2629-2638.
30. Dillner, J., et al., *Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a1754.
31. Thomsen, L.T., et al., *Long-term risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse according to high-risk human papillomavirus genotype and semi-quantitative viral load among 33,288 women with normal cervical cytology*. *Int J Cancer*, 2015. **137**(1): p. 193-203.
32. Kim, J.J., et al., *Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus*. *J Natl Cancer Inst*, 2017. **109**(2).
33. Simms, K.T., et al., *Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries*. *Int J Cancer*, 2016. **139**(12): p. 2771-2780.
34. Burger, E.A., et al., *Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway*. *Br J Cancer*, 2012. **106**(9): p. 1571-8.
35. Naber, S.K., et al., *Cervical Cancer Screening in Partly HPV Vaccinated Cohorts - A Cost-Effectiveness Analysis*. *PLoS One*, 2016. **11**(1): p. e0145548.
36. Engesaeter, B., et al., *Quality assurance of human papillomavirus (HPV) testing in the implementation of HPV primary screening in Norway: an inter-laboratory reproducibility study*. *BMC Infect Dis*, 2016. **16**(1): p. 698.
37. Nygard, M., et al., *Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions*. *Hum Vaccin Immunother*, 2020: p. 1-10.
38. Lei, J., et al., *High-risk human papillomavirus status and prognosis in invasive cervical cancer: A nationwide cohort study*. *PLoS Med*, 2018. **15**(10): p. e1002666.
39. Kavanagh, K., et al., *Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(11): p. 2804-11.

Vedlegg 1: Kostnadseffektivitet ved screening av vaksinerte

To studier har tidligere evaluert kostnadseffektiviteten av alternative screeningalgoritmer for kvinner som er vaksinert mot HPV-infeksjoner ved 12 års alder (Burger et al, 2012; Pedersen et al, 2018). Studiene er modell-baserte analyser med bruk av «Harvard-CC», en individ-basert simuleringsmodell av naturlig sykdomsforløp av livmorhalskreft. Modellen har tidligere blitt brukt til å evaluere en rekke tilnærminger til forebygging av livmorhalskreft i Norge (Burger et al, 2017a; 2017b; Pedersen et al, 2016). Bare Pedersen et al (2018) har evaluert både 2/4-valent og 9-valent vaksine i Norge, og omtales nærmere i det følgende.

Pedersen et al (2018) undersøkte 74 alternative screeningstrategier (som varierte etter primær screeningprøve, startalder for screening og screeningintervall) for kvinner som var fullt vaksinert med enten 2/4-valent eller nivalent vaksine. Analysen la til grunn 100 prosent vaksineeffekt mot HPV16/18-infeksjoner og 96 prosent vaksineeffekt mot andre høyrisiko HPV-typer inkludert i nivalent vaksine.

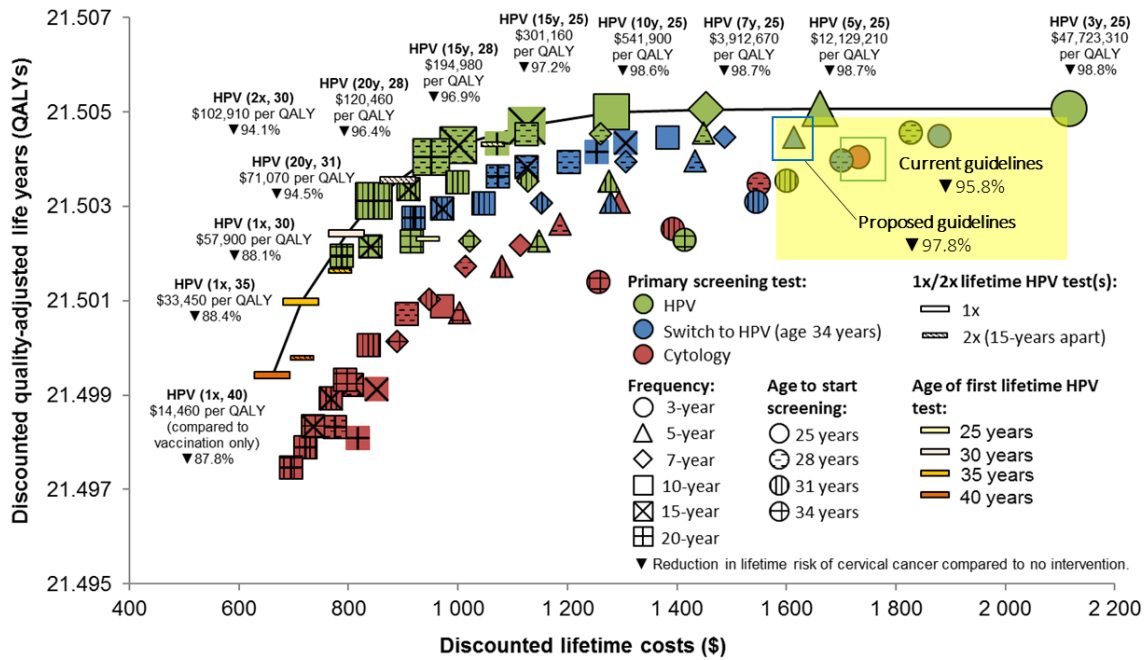
Boks 1: Generelt om kostnadseffektivitetsanalyser

I en kostnadseffektivitetsanalyse er «kostnadseffektive» strategier de strategiene som enten har en lavere kostnad og en høyere helsegevinst, eller en lavere merkostnad per ekstra helsegevinst, sammenlignet med alternative strategier. Den «optimale» strategien avhenger av beslutningstakeres betalingsvillighet. I henhold til veileder for prioritering i helsetjenesten (Meld St. 34: 2015-2016), skal prioriteringer baseres på både kostnadseffektivitet og sykdommens alvorlighet. Dette innebærer at myndighetenes betalingsvillighet for et kvalitetsjustert leveår avhenger av sykdommens alvorlighet. Den eksakte betalingsvilligheten er hemmelig, men man regner med at betalingsvillighet ligger i intervallet 275 000 til 825 000 kroner, avhengig av alvorlighet. Gitt alvorlighetsgraden til livmorhalskreft har vi tidligere anslått at betalingsvilligheten for et kvalitetsjustert leveår for tiltak rettet mot livmorhalskreft er i intervallet 385 000 til 495 000 kroner (Portnoy et al, 2020).

Studien fant at for kvinner som er fullt vaksinert mot HPV-infeksjoner ved 12 års alder (med en av de tre vaksinene på markedet), medfører både dagens cytologi-baserte og den fremtidige HPV-baserte screeningalgoritmen (for primært uvaksinerte kvinner) høyere kostnader og lavere helsegevinst (målt i gode (kvalitetsjusterte) leveår). Alle kostnadseffektive strategier innebar primær HPV-testing.

Spesifikt for kvinner som er vaksinert mot HPV16/18-infeksjoner (med to- eller firevalent vaksine), innebærer den mest optimale strategien (fra et kostnadseffektivitetsperspektiv) HPV-testing to ganger i løpet av livet (ved 31 og 51 års alder), dersom vi legger til grunn at maksimal betalingsvillighet er 495 000 kroner (**Figur 2**). Dersom betalingsvilligheten er lavere enn 450 000 kroner per gode leveår, er den optimale strategien for disse kvinnene å screenes én gang i livet (ved 30, 35 eller 40 års alder). Studien fant tilsvarende resultater for kvinner som er vaksinert med nivalent vaksine (som beskytter mot HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58), der den mest optimale strategien (gitt maksimal betalingsvillighet på 495 000 kroner) HPV-testing én gang i løpet av livet ved 40 års alder. Antall optimale screeningprøver i løpet av livet økte til to-tre prøver i usikkerhetsanalyser (f.eks. ved antakelse om imperfekt screeningdeltakelse eller lavere vaksineeffekt).

Figur 2: Kostnadseffektive strategier for kvinner som er vaksinert mot HPV16/18-infeksjoner



Note: Kostnadseffektive strategier er forbundet med heltrukken linje. Figur tilpasset fra Pedersen et al, 2018.

Kostnadseffektivitet er bare et av flere kriterier som ligger til grunn for valg av screeningalgoritme. Tilgjengelige ressurser, praktisk gjennomførbarhet, helsegevinst og ulemper for kvinner som deltar, er andre viktige faktorer som må vurderes. Studien kvantifiserte også absolutt helsegevinst i form av redusert kreftrisiko og antall screeningprøver og kolposkopier, for hver av screeningstrategiene. Sammenlignet med dagens screeningalgoritme, medførte de kostnadseffektive strategiene lavere helsegevinst, men også betydelig færre screeningundersøkelser og kolposkopier (Figur 3).

Figur 3: Helsegevinst og ressursbruk ved kostnadseffektive strategier.

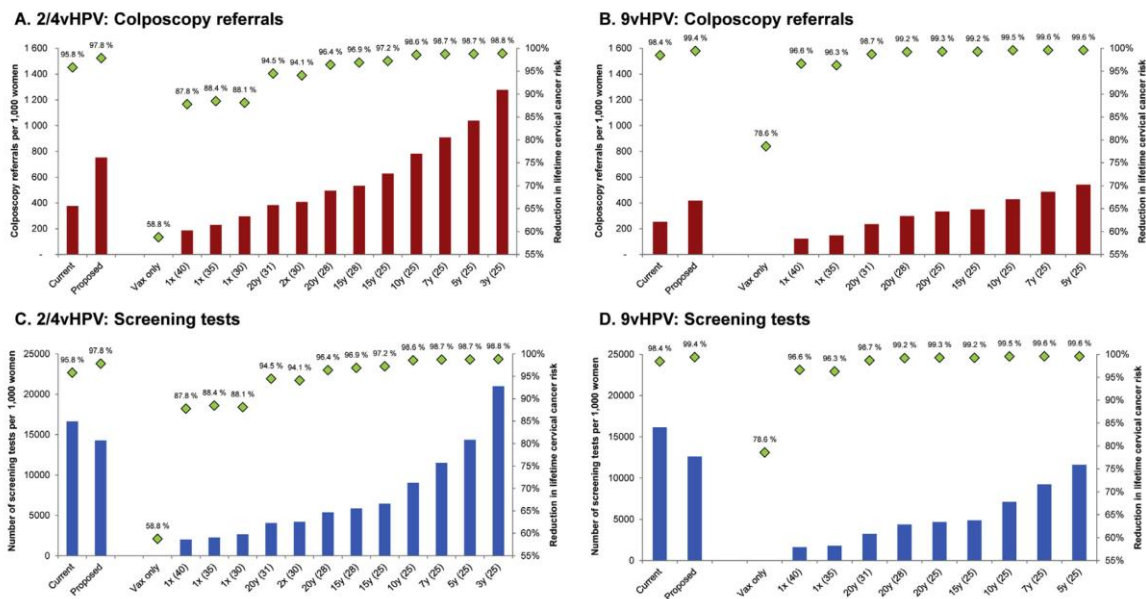


Fig. 3. Model-based estimates of health benefit (i.e. reduction in lifetime cervical cancer [CC] risk) and resource use (i.e. colposcopy referrals and screening tests) trade-offs associated with the current/proposed Norwegian guidelines and efficient strategies for women vaccinated with the bivalent/quadrivalent vaccine (2/4vHPV) and nonavalent vaccines (9vHPV). Red bars in panels A and B represent the number colposcopy referrals per 1000 women screened over their lifetime (left axes) for 2/4vHPV (A) and 9vHPV (B). A single woman may have multiple colposcopies over her lifetime (e.g. due to repeated surveillance). Blue bars in panels C and D represent the number of screening tests (i.e. all HPV and cytology tests, including reflex tests and potential follow-up tests) per 1000 women screened over their lifetime (left axes) for 2/4vHPV (C) and 9vHPV (D). In all panels, green diamonds represent the reduction in lifetime risk of developing CC compared to no screening (right axes). X-axes represent screening strategies, including the current and proposed Norwegian guidelines (see [Methods](#)) and efficient strategies for women vaccinated with 2/4vHPV and 9vHPV, respectively (see [Results](#)). Vax only indicates vaccination only with no screening. The remaining labels on the x-axis represent screening frequency (e.g. '20y' indicates 20-yearly screening and 1x/2x indicate one or two lifetime screens), and the age to start screening (in parenthesis). (For interpretation of the references to color/colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Note: Figur tilpasset fra Pedersen et al, 2018.

I Tabell 1 har vi oppsummert utfall fra analysen for kvinner vaksinert med 2/4-valent vaksine, for de tre alternative algoritmene vurdert av Algoritmegruppen, samt algoritmen som ble identifisert som mest kostnadseffektiv. Alle disse algoritmene forventes å gi høyere helsegevinst enn det som oppnås med dagens screeningalgoritme for uvaksinerte kvinner. Samtidig viser studien at de alternative algoritmene medfører ulikt nivå på ressursbruk (opp mot tredobbel forskjell i antall screeningprøver).

Tabell 1: Sammenligning av utfall fra Pedersen et al 2018 for alternative screeningalgoritmer, for kvinner fullt vaksinert med 2/4-valent vaksine.

Utfall	Mest kostnadseffektiv: HPV-test to ganger i livet (31 og 51 år)	Algoritmegruppens Alternativ 1: Dagens algoritme	Algoritmegruppens Alternativ 2: 5-årig HPV-test fra 25 års alder	Algoritmegruppens Alternativ 3: 5-årig HPV-test fra 31 års alder***
Redusert risiko for å utvikle livmorhalskreft, sammenlignet med ingen intervensjon*	94,5 (93,8 – 95,3)	97,8 (97,5 – 98,1)	98,7 (98,5 – 98,9)	96,7 (96,3 – 97,2)
Antall screeningprøver per 1000 kvinner**	4050 (3620 – 4530)	14 270 (13 560 – 14 970)	14 340 (13 300 – 15 390)	11 610 (10 810 – 12 390)
Antall kolposkopier per 1000 kvinner **	380 (310 – 470)	750 (620 – 880)	1040 (860 – 1220)	750 (610 – 890)

Note: Tallene angir gjennomsnitt på tvers av 50 parametersett, med usikkerhetsspenn (minimum og maksimum) angitt i parentes. * Til sammenligning var estimert reduksjon i kreftrisiko for uvaksinerte kvinner screenet med dagens screeningalgoritme 90 prosent (Burger et al, 2016). ** Utfallet angir antall prøver per 1000 kvinner screenet over et livsløp. *** Algoritmegruppens alternativ 3 innebærer HPV-test fra 30 års alder, mens kostnadseffektivitetsstudien har undersøkt HPV-test fra 31 års alder. Disse strategiene anses som tilstrekkelig like for sammenligning.

Den norske studien undersøkte alternative screeningstrategier for kvinner som er fullt vaksinert, med forutsetning om at screeningalgoritmer kan stratifiseres etter vaksinasjonsstatus. I Norge og flere andre land er det imidlertid foreløpig ikke mulig å gjennomføre en slik stratifisering i praksis; inntil videre vil derfor screeningalgoritmer baseres på de årskull som *har fått tilbud om* HPV-vaksine ved 12 års alder, der en mindre andel vil være uvaksinerte. Dette tilsier at en noe høyere screeningintensitet enn det som er identifisert i Pedersen et al (2018) kan være kostnadseffektivt. Studien fremhever likevel avveiningene mellom helsegevinst og ressursbruk ved de alternative algoritmene.

Studien konkluderer med at:

- For kvinner vaksinert mot HPV-infeksjoner ved 12 års alder, innebærer et kostnadseffektivt screeningprogram at disse kvinnene screenes sjeldnere enn dagens anbefalinger for uvaksinerte kvinner
- For kvinner vaksinert med enten to-, fire- eller ni-valent vaksine innebærer de foretrukne strategiene (fra et kostnadseffektivitetsperspektiv), screening med HPV-test én eller to ganger i løpet av livet. Disse strategiene forventes å redusere livstidsrisikoen for livmorhalskreft med mer enn 94 prosent, sammenlignet med ingen intervensjon (verken screening eller vaksinasjon), og samtidig kreve færre screeningtester og kolposkopier enn dersom man fortsetter med dagens screeninganbefalinger.

Funnene er i tråd med andre studier som også foreslår mindre intensive (dvs. færre screeningprøver i løpet av livet) HPV-baserte screeningalgoritmer for vaksinerte kvinner (Kim et al, 2017; Simms et al, 2016; Burger et al, 2012; Naber et al, 2016; Goldhaber-Fiebert et al, 2008).

Vedlegg 2: HPV-testing av uvaksinerte kvinner fra 30 års alder

Dagens screeningalgoritme innebærer HPV-testing fra 34 års alder. Bekymringen ved å benytte HPV-testing for kvinner under 34 år er unødvendig høy positivitetsrate, med de belastningene det innebærer for både kvinnene og screeningsystemet, eksempelvis laboratoriene som må håndtere flere oppfølgingsprøver. Samtidig viser en internasjonal studie basert på data fra fire randomiserte kontrollerte forsøk at HPV-testing kan starte ved 30 års alder og gi god helsegevinst (Ronco et al, 2014).

To norske studier har undersøkt både kostnadseffektiviteten (Burger et al, 2012) og ressursavveiningene (Burger et al, 2016) ved å starte HPV-testing tidligere, f.eks. fra 31 års alder, blant kvinner som ikke er vaksinert mot HPV-infeksjoner. Begge studiene er basert på simuleringsmodellen Harvard-CC, som beskrevet tidligere. Oppsummert viser studiene at det er mulig å forbedre helsegevinst og kostnadseffektivitet av det norske screeningprogrammet, uten at ressursbruken øker betydelig.

Burger et al (2016) undersøkte konsekvensene (i form av redusert kreftrisiko og ressursbruk) ved 216 ulike kombinasjoner av alder ved overgang fra celleprøve til HPV-test i primærscreening, screeningintervall, og oppfølging av HPV positive kvinner. Studien fant at alder for å starte HPV-testing var den viktigste faktoren for å oppnå størst helsegevinst (**Figur 4**), samtidig som triage-algoritmen (oppfølging av HPV-positive/cytolog-negative) var den viktigste faktoren for å begrense ressursbruken (f.eks. antall henvisninger til kolposkopi) (**Figur 5**).

Figur 4: Reduksjon i kreftforekomst sammenlignet med ingen screening.

Reduction in cancer incidence (compared to no screening)																
		Screening frequency (years)					Number repeat visits	Screening frequency (years)								
		3	4	5	6	8		10	3	4	5	6	8	10		
		Switch age 25					Switch age 28									
Wait time (months)	6	96.3 %	96.1 %	96.0 %	95.9 %	95.4 %	95.0 %	1	95.0 %	94.9 %	94.8 %	94.7 %	94.4 %	94.1 %	6	
		96.2 %	96.1 %	96.0 %	95.8 %	95.3 %	95.0 %	2	94.9 %	94.8 %	94.7 %	94.7 %	94.2 %	93.9 %		
		96.1 %	96.1 %	96.0 %	95.8 %	95.3 %	94.9 %	3	94.9 %	94.8 %	94.7 %	94.6 %	94.3 %	93.9 %		
	12	96.1 %	96.0 %	95.8 %	95.7 %	95.2 %	94.7 %	1	94.8 %	94.7 %	94.5 %	94.4 %	94.1 %	93.7 %	12	
		96.0 %	95.9 %	95.6 %	95.5 %	95.0 %	94.5 %	2	94.7 %	94.5 %	94.4 %	94.3 %	94.0 %	93.6 %		
		95.8 %	95.7 %	95.5 %	95.4 %	94.9 %	94.3 %	3	94.6 %	94.5 %	94.3 %	94.2 %	93.9 %	93.5 %		
	18	96.0 %	95.9 %	95.7 %	95.6 %	95.1 %	94.6 %	1	94.7 %	94.4 %	94.3 %	94.2 %	93.9 %	93.4 %	18	
		95.6 %	95.5 %	95.3 %	95.2 %	94.7 %	94.0 %	2	94.4 %	94.2 %	94.0 %	94.0 %	93.6 %	93.1 %		
		95.4 %	95.2 %	95.0 %	94.9 %	94.3 %	93.6 %	3	94.2 %	94.0 %	93.8 %	93.8 %	93.3 %	92.8 %		
			Switch age 31					Switch age 34								
	Wait time (months)	6	93.8 %	93.6 %	93.4 %	93.5 %	92.5 %	91.8 %	1	92.9 %	92.9 %	92.7 %	92.7 %	92.2 %	91.7 %	6
			93.8 %	93.6 %	93.4 %	93.4 %	92.5 %	91.8 %	2	92.9 %	92.9 %	92.7 %	92.6 %	92.1 %	91.6 %	
93.7 %			93.5 %	93.3 %	93.4 %	92.5 %	91.7 %	3	92.9 %	92.9 %	92.8 %	92.6 %	92.2 %	91.6 %		
12		93.7 %	93.5 %	93.3 %	93.3 %	92.5 %	91.6 %	1	92.9 %	92.8 %	92.7 %	92.5 %	92.1 %	91.6 %	12	
		93.6 %	93.4 %	93.2 %	93.2 %	92.3 %	91.5 %	2	92.8 %	92.7 %	92.6 %	92.4 %	92.1 %	91.5 %		
		93.5 %	93.3 %	93.1 %	93.1 %	92.2 %	91.4 %	3	92.7 %	92.6 %	92.5 %	92.4 %	92.0 %	91.4 %		
18		93.6 %	93.4 %	93.1 %	93.2 %	92.3 %	91.5 %	1	92.8 %	92.7 %	92.5 %	92.4 %	92.0 %	91.4 %	18	
		93.5 %	93.2 %	93.0 %	93.0 %	92.1 %	91.2 %	2	92.6 %	92.5 %	92.3 %	92.2 %	91.8 %	91.1 %		
		93.3 %	93.0 %	92.8 %	92.8 %	91.8 %	90.9 %	3	92.5 %	92.4 %	92.3 %	92.1 %	91.6 %	91.0 %		

Note: Figur tilpasset fra Pedersen et al, 2018.

Figur 5: Relativ endring i antall kolposkopier sammenlignet med treårig celleprøve for kvinner 25-69 år

Relative colposcopy referral rates (compared to current guidelines)																
		Screening frequency (years)					Number repeat visits	Screening frequency (years)								
		3	4	5	6	8		10	3	4	5	6	8	10		
		Switch age 25					Switch age 28									
Wait time (months)	6	4.31	3.80	3.45	3.16	2.74	2.46	1	3.76	3.32	3.01	2.77	2.41	2.16	6	
		3.61	3.22	2.93	2.70	2.35	2.13	2	3.17	2.82	2.57	2.38	2.08	1.88		
		3.17	2.85	2.61	2.41	2.11	1.91	3	2.80	2.51	2.30	2.14	1.89	1.71		
	12	3.57	3.19	2.90	2.68	2.34	2.12	1	3.13	2.79	2.55	2.35	2.07	1.87	12	
		2.73	2.47	2.27	2.10	1.86	1.69	2	2.42	2.20	2.02	1.88	1.68	1.53		
		2.29	2.09	1.93	1.80	1.61	1.47	3	2.06	1.88	1.75	1.64	1.47	1.35		
	18	3.09	2.78	2.54	2.36	2.08	1.88	1	2.72	2.45	2.24	2.09	1.85	1.68	18	
		2.23	2.03	1.88	1.76	1.57	1.44	2	2.00	1.83	1.70	1.60	1.44	1.32		
		1.84	1.70	1.58	1.49	1.33	1.23	3	1.69	1.55	1.45	1.37	1.25	1.15		
			Switch age 31					Switch age 34								
	Wait time (months)	6	3.36	2.96	2.67	2.47	2.12	1.89	1	3.04	2.71	2.45	2.27	1.99	1.79	6
			2.85	2.53	2.30	2.15	1.86	1.67	2	2.59	2.33	2.14	1.99	1.76	1.59	
2.53			2.27	2.07	1.94	1.69	1.52	3	2.31	2.10	1.93	1.81	1.61	1.46		
12		2.81	2.51	2.28	2.13	1.85	1.66	1	2.56	2.31	2.12	1.97	1.74	1.58	12	
		2.20	2.00	1.84	1.73	1.52	1.38	2	2.03	1.86	1.73	1.62	1.46	1.33		
		1.89	1.73	1.61	1.52	1.35	1.23	3	1.76	1.62	1.52	1.44	1.31	1.20		
18		2.46	2.21	2.03	1.90	1.66	1.50	1	2.25	2.04	1.89	1.76	1.58	1.44	18	
		1.84	1.69	1.57	1.49	1.33	1.21	2	1.72	1.59	1.49	1.41	1.28	1.18		
		1.57	1.45	1.36	1.30	1.17	1.08	3	1.48	1.38	1.31	1.24	1.15	1.07		

Note: Figur tilpasset fra Pedersen et al, 2018.

Referanser (Vedlegg 1 og 2)

Burger E, Ortendahl JD, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ (2012). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *British Journal of Cancer*.

Burger EA, Sy S, Nygård M, Kim JJ. The cost-effectiveness of cervical self-sampling to improve routine cervical cancer screening: The importance of respondent screening history and compliance. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2017a Jan 1;26(1):95-103.

Burger EA, Pedersen K, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ (2017b). Choosing wisely: a model-based analysis evaluating the trade-offs in cancer benefit and diagnostic referrals among alternative HPV-testing strategies in Norway. *British Journal of Cancer*.

Goldhaber-Fiebert JD, Stout NK, Salomon JA, Kuntz KM, Goldie SJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with human papillomavirus DNA testing and HPV-16,18 vaccination. *J Natl Canc Inst* 2008;100(5):308e20.

Helse- og omsorgsdepartementet. Stortingsmelding 34: 2015-2016. Verdier i pasientens helsetjeneste. Tilgjengelig på:

<https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf> on June 6, 2017. Norwegian Ministry of Health and Care Services: Oslo, 2016.

Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against human papillomavirus. *J Natl Canc Inst* 2017;109(2).

Kreftregisteret. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2020.

Naber SK, Matthijse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cervical cancer screening in partly HPV vaccinated cohorts - a cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2016; 11(1):e0145548.

Pedersen K, Burger EA, Sy S, Kristiansen IS, Kim JJ (2016). Cost-effective management of women with minor cervical lesions: Revisiting the application of HPV DNA testing. *Gynecologic Oncology*. SSN 0090-8258. 143(2), s 326-333. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.2.

Pedersen K, Burger EA, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ (2018). Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *European Journal of Cancer*.

Portnoy A, Pedersen K, Trogstad L, et al. (2020) Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis. *Preventive Medicine* In Press.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):524-32.

Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, Castle PE, Canfell K. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. *Int J Cancer* 2016;139(12):2771e80.