

REDUKTION AF RISIKOEN FOR LIVMODER-
HALSKRÆFT VED VACCINATION MOD HUMANT
PAPILLOMVIRUS (HPV)

- En medicinsk teknologivurdering - Sammenfatning

2007

REDUKTION AF RISIKOEN FOR LIVMODER- HALSKRÆFT VED VACCINATION MOD HUMANT PAPILLOMVIRUS (HPV)

- En medicinsk teknologivurdering - Sammenfatning

Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering - sammenfatning

C: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: MTV, medicinsk teknologivurdering, HPV, humant papillomvirus, vaccination, vaccine, livmoderhalskræft, cervix cancer, kræft, cancer

Sprog: Dansk med engelsk resume

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 30. april 2007

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, maj 2007

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og Schultz Grafisk

Layout: Schultz Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-496-6

Elektronisk ISSN: 1399 2481

Trykt: ISBN: 978-87-7676-497-4

Trykt: ISSN: 1399 2481

Denne rapport citeres således:

Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomvirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering
København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007
Serienavn 2007; 9(1)

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Leiv Bakketeig

Serieredaktionssekretær: Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emtv@sst.dk

Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer

Forord

Livmoderhalskræft rammer årligt over 400 kvinder i Danmark, hvoraf ca. 175 dør af sygdommen. Danmark har trods indførelse af et screeningsprogram i alle dele af landet en af de højeste forekomster og dødeligheder af livmoderhalskræft i EU. Livmoderhalskræft begynder som celleforandringer uden symptomer og udvikler sig gradvist over mange år. Infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Der er på nuværende tidspunkt afprøvet to forskellige vacciner mod HPV, hvoraf den ene har fået markedsføringstilladelse i Danmark, og den anden forventes at få det i løbet af 2007. Disse nye vacciner medfører en potentiel mulighed for at kunne reducere risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination, hvilket giver anledning til iværksættelsen af en medicinsk teknologivurdering (MTV) på området.

Denne MTV-rapport omhandler reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination og belyser forhold omkring HPV-infektion, livmoderhalskræft og vaccinerne. Vaccinernes effekt på hyppigheden af HPV 16- og 18-infektion, celleforandringer samt livmoderhalskræft vurderes under forskellige vaccinationsscenerier, og de sundheds- og samfundsøkonomiske aspekter anslås. Derudover undersøges andre forudsætninger for, og konsekvenser af, at indføre HPV-vaccination i Danmark, herunder en eventuel implementering af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram. Endelig belyses også etiske aspekter af HPV-vaccination og holdninger til og accept af HPV-vaccination blandt forældre og unge i Danmark undersøges.

Fremstillingen i denne rapport er baseret på systematiske litteraturgennemgange inden for områderne teknologi, personaspæktet, etik, organisation og økonomi i forbindelse med HPV-vaccination. Derudover er der anvendt registerdata og indsamlet originale data i form af fire fokusgruppeditiskussioner, som er foretaget i forbindelse med personaspæktet, og egen økonomiske analyse baseret på en matematisk simuleringsmodel af HPV-smitte.

Rapporten udgives af Enhed for Medicinsk Teknologivurdering (EMTV) og er et resultat af en intensiv indsats fra den tværfagligt sammensatte projektgruppe. Projektet blev sat i gang som følge af et fagligt behov for større afklaring på området. Før rapportens publikation, har den gennemgået eksternt peer-review hos relevante eksperter.

Målgruppen for rapporten er politiske, administrative og faglige beslutningstagere på et nationalt niveau, som skal tage stilling til anvendelsen af HPV-vaccination i forbindelse med reduktion af risikoen for livmoderhalskræft. Enhed for Medicinsk Teknologivurdering vil gerne takke alle projektgruppedeltagere samt andre, der har bidraget til rapporten for det store arbejde, der er udført.

*Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Maj 2007
Finn Børllum Kristensen
Centerchef*

Sammenfatning

Baggrund og formål

Inden for de sidste 15 år er det påvist, at infektion med visse typer af humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Kun en lille andel af de kvinder, der gennem livet bliver inficeret med kræftfremkaldende HPV-typer vil udvikle livmoderhalskræft eller forstadier dertil. Der findes over 100 forskellige typer af HPV, hvoraf omkring 40 i særlig grad inficerer slimhinderne i og omkring kønsdelene og endetarmsåbningen. Ud af disse er mindst 12 HPV-typer kræftfremkaldende. Specielt HPV 16 og 18 dominerer (højrisiko-typer), idet de kan påvises i ca. 70% af kvinder med livmoderhalskræft.

Erkendelsen af, at infektion med kræftfremkaldende HPV-typer, som HPV 16 og 18, er en forudsætning for livmoderhalskræft åbnede vejen for udvikling af vacciner mod livmoderhalskræft. I 2006 blev den første vaccine mod HPV godkendt i Danmark, og godkendelsen af en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Med disse vacciner er der skabt en mulighed for at styrke forebyggelsen af livmoderhalskræft. Visse andre, mere sjældne, kræftformer, som ligeledes skyldes infektion med HPV, vil potentielt også kunne forebygges. Desuden giver den ene af de to vacciner mulighed for at forebygge en stor andel af kønsvorter, som er en almindelig og generende, men godartet, sygdom.

Der er dog uafklarede spørgsmål om brugen af HPV-vaccine. Dette skyldes blandt andet, at vaccinerne er så nye, at man endnu ikke har praktisk erfaring med anvendelse af vaccinerne i forebyggelsesprogrammer. Befolkningens holdninger til og accept af HPV-vaccination, den optimale tilrettelæggelse og organisering af et vaccinationsprogram og en vurdering af den samlede effekt for folkesundheden er dermed til dels stadig åbne spørgsmål. Indtil videre er vaccinerne således vurderet i studier med en maksimal opfølgningstid på op til fem år, hvilket er relativt kort tid når man ved, at der i gennemsnit går ca. 20 år fra udsættelse for kræftfremkaldende HPV-typer til mulig udvikling af livmoderhalskræft.

Denne rapport er en medicinsk teknologivurdering, der indgår i beslutningsgrundlaget for, hvorvidt og hvordan HPV-vaccination kan indføres i Danmark, herunder om HPV-vaccination eventuelt bør indføres i børnevaccinationsprogrammet eller et andet offentligt finansieret forebyggelsesprogram. Fokus i rapporten er først og fremmest på effekten på livmoderhalskræft og forstadier hertil. Dette skyldes dels, at det er den hyppigste kræftform, der er forbundet med HPV-infektion, dels at det er denne kræftform, der i særlig grad har været i fokus for de videnskabelige studier, der er tilgængelige.

En tværfaglig sammensat projektgruppe, nedsat efteråret 2006, fik til opgave:

- at undersøge forudsætningerne for, og konsekvenserne af, at indføre HPV-vaccination i Danmark, herunder en eventuel implementering af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram under forskellige scenarier
- at belyse forhold omkring HPV-infektion, livmoderhalskræft og vaccinerne (teknologien)
- at undersøge og analysere forældres og unge menneskers holdning og accept af HPV-vaccination ud fra fokusgruppediskussioner
- at belyse etiske aspekter af HPV-vaccination
- at vurdere, hvordan et HPV-vaccinationsprogram kan organiseres

- at bestemme vaccinerne effekt på hyppigheden af HPV 16- og 18-infektion, celleforandringer samt livmoderhalskræft under forskellige vaccinationsscenerier
- at udføre en sundheds- og samfundsøkonomisk vurdering af et HPV-vaccinationsprogram

Samlet vurdering og konklusioner

Det er med stor sikkerhed påvist, at begge de nuværende vacciner beskytter effektivt mod vedvarende infektion med de HPV-typer, de er rettet imod. Da HPV-infektion er en nødvendig forudsætning for livmoderhalskræft, vil det derfor være sandsynligt, at der er en effekt på mindst samme størrelse for begge på risiko for livmoderhalskræft. Dette er blevet bekræftet af de studier, som har brugt celleforandringer af typen CIN 2/3 som resultatmål. Det er vigtigt at understrege, at de publicerede studier har en opfølgningstid på maksimalt fem år, og det er derfor ikke muligt at sige noget sikkert om varigheden af beskyttelsen, ligesom graden af beskyttelse mod livmoderhalskræft først kan beregnes om mange år. Der er en teoretisk mulighed for, at anvendelse af HPV-vaccination blot vil udskyde den naturlige HPV-infektion i en årrække, hvorefter vaccinerede igen vil være i risiko for infektion. Dette vurderes dog ikke særlig sandsynligt. Det kan heller ikke fuldstændigt afvises, at der kan blive brug for at supplere et evt. HPV-vaccinationsprogram med en booster-vaccination en årrække efter den primære vaccinationsserie. De publicerede studier har desuden den begrænsning, at vaccinen er anvendt i særligt udvalgte befolkningsgrupper. Det drejer sig især om kvinder i aldersgruppen 16-23 år, som har haft under fem seksualpartnere.

- HPV-vacciner tolereres godt af de vaccinerede, og der er hidtil ikke påvist alvorlige bivirkninger, der har kunnet tilskrives anvendelse af vaccinen.

Den godkendte vaccine kan anvendes sammen med andre vacciner, herunder vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR), som i dag gives i den anden dosis ved 12-års alderen. De danske forældre og unge, som deltog i fokusgrupperne angav, at det vil være optimalt at vaccinere i 12-års alderen, da børnene omkring denne alder er store nok til at tale med omkring vaccinationen, og at det er sandsynligt, at de endnu ikke har haft deres seksuelle debut. Dette kan betyde, at sandsynligheden for at flere faktisk bliver vaccineret vil stige, hvis den gives på dette tidspunkt.

Der er ikke lavet studier af vaccine-interaktion under en co-administration med MFR-vaccination. Sundhedsstyrelsen har imidlertid anbefalet, at den anden MFR-dosis flyttes til 4-års børneundersøgelsen. Gennemføres dette, er overvejelser om en interaktion med MFR-vaccination ikke længere relevant.

Den eksisterende vaccine er godkendt både til kvinder og mænd, men der er endnu kun få erfaringer med brug af vaccinen til mænd, og vaccinen effekt er ikke bestemt blandt drenge og unge mænd.

Rationalet for evt. at tilbyde vaccination til drenge/mænd er, at dette kan bidrage til at reducere HPV-transmission og dermed på sigt maksimere vaccinationsprogrammets effekt på livmoderhalskræft. Desuden vil vaccination kunne forebygge en andel af tilfælde af penis- og analskræft, der skyldes HPV-infektion. Den godkendte firevalente vaccine vil desuden have en effekt på kønsvorter. Dette kan være et yderligere argument for at tilbyde vaccination til drenge/mænd. De forældre og unge, der deltog i fokusgrupperne mener, at begge køn bør vaccineres.

- En introduktion af HPV-vaccination i vaccinationsprogrammet vil være en nyskabelse, der naturligt vil rejse en lang række spørgsmål og debat i befolkningen.

Der vil generelt i befolkningen, i målgruppens familier samt i sundhedsvæsenet være et behov for at kunne indhente viden og diskutere holdninger til vaccination. Hvis programmet skal blive en succes, er det vigtigt at imødekomme dette behov og fra samfundets og sundhedsvæsenets side aktivt støtte op om implementeringen. Dette kan bl.a. ske ved aktive indkaldelser, hvor man kan overveje at inddrage ny teknologi, evt. som SMS påmindelser. Da det formentlig er de mest sårbare piger/kvinder, der ikke vil blive fuldt vaccineret, er det særligt vigtigt at medtænke en organisation, der kan nå disse.

Det, som taler *imod at indføre* HPV-vaccination som et gratis forebyggelsestilbud er:

- HPV-vaccination er en ny teknologi, hvor langtidseffekten ikke er kendt, og der er ikke erfaring med anvendelse af vaccination i større forebyggelsesprogrammer. Den samlede nettoeffekt for folkesundheden er dermed ikke afklaret.
- At der er store omkostninger forbundet med et generelt tilbud om vaccination. Disse omkostninger er naturligvis afhængige af, til hvilken pris en vaccine kan indkøbes, og hvordan et vaccinationstilbud vil blive organiseret.
- Desuden kunne det forhold, at der gennem screeningsprogrammet allerede i dag eksisterer et tilbud, der kan forebygge de fleste tilfælde af livmoderhalskræft tale imod indførelse af HPV-vaccination. Screeningerne har resulteret i mere end en halvering af antallet af tilfælde af livmoderhalskræft over de sidste 40 år.

Det, som taler *for indførelse* er,

- At den første vaccine er godkendt som sikker og effektiv.
- At sygdomsbyrde og omkostninger som følge af livmoderhalskræft og de dertil knyttede indgreb som led i screeningsprogrammet (opfølgning efter celleforandringer og keglesnit) er ganske betydelige.
- Der vil være en betragtelig sundhedsmæssig gevinst alene ved at vaccinere en stor andel af piger omkring 10-12 års-alderen. Hertil kommer, at tilslutningsgraden til screeningsprogrammet ikke er fuldstændig, hvilket bl.a. skyldes, at programmet er baseret på, at man skal igennem gentagne undersøgelser, og der er usikkerheder i forbindelse med undersøgelser og opfølgning efter påvisning af mulige celleforandringer. Der er en social slagside i deltagelse i screeningsprogrammet, og et velopbygget vaccinationsprogram kan være et mere demokratisk tilbud, såfremt det bliver tilbudt ensartet henover demografiske og sociale grupper. Selv med fuld tilslutning til screeningsprogrammet vil der fortsat være en vis forekomst af livmoderhalskræft.

Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil der udvikles kræfttilfælde fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccination, som kunne være opdaget, hvis de deltog. Herved kan den gavnlige effekt af vaccination reduceres væsentligt eller elimineres. Det er således af største betydning, at screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft fortsætter indtil videre i sin nuværende form. Vaccinerede kvinder bør informeres om vigtigheden af at fortsætte i dette program.

- Anvendelse af HPV-vaccination vil, afhængig af valg af vaccine og målgruppe, potentielt kunne medføre et fald i andre HPV-relaterede sygdomme, herunder kræft i skeden, kvindens ydre kønsorganer, endetarmsåbningen og penis samt kønvorter og godartet strubeknude.

Det skal også fremhæves, at den nuværende manglende viden om varighed af vaccins beskyttelse, forekomst af sjældne, utilsigtede effekter samt nettoeffekt for folkesundheden først vil kunne afklares om mange år. Det vil formentlig kun være gennem store befolkningsundersøgelser, at det vil være muligt at dokumentere dette nøjere.

Denne MTV fremlægger eksisterende forskningsbaseret viden. Analyser og vurderinger peger på såvel forhold, der taler for og forhold, der taler imod indførelse af et vaccinationsprogram.

- Beslutningsgrundlaget, som denne MTV bidrager til, er således behæftet med usikkerheder, og de endnu åbne spørgsmål vil næppe kunne afklares inden for en kort tidshorison.

Teknologien

Teknologien beskrives på baggrund af de kliniske publicerede studier, der er identificeret ved litteraturgennemgangen.

HPV er et virus, der fortrinsvist overføres ved seksuel kontakt. Der er ikke påvist en betydelig og sikker beskyttende effekt på smitte ved brug af kondom.

Livstidsrisikoen for at blive smittet med HPV er meget høj, idet størstedelen af den voksne befolkning vil have haft HPV-infektion på et eller andet tidspunkt i livet, og det er de kræftfremkaldende typer, der dominerer. I modsætning hertil er livstidsrisikoen for livmoderhalskræft omkring 1%. Denne forskel skyldes, at de fleste HPV-infektioner helbredes spontant og kun vedvarer hos en lille gruppe af kvinder.

Vedvarende HPV-infektion i cellerne i livmoderhalskanalen kan give anledning til celleforandringer, som kan være et forstadium til kræft. Celleforandringer kan udvikle sig til livmoderhalskræft, og årligt får over 400 kvinder konstateret livmoderhalskræft. Behandlingen resulterer ofte i infertilitet og efterlader hyppigt komplikationer som følge af kirurgi og/eller strålebehandling. Ca. 175 dør årligt af sygdommen. Forstadier til livmoderhalskræft repræsenterer derudover en betydelig sygdomsbyrde. Hvert år får 14.800 kvinder konstateret abnorm celleprøve ved screeningsundersøgelser og skal dermed udredes for celleforandringer, og godt 5.000 danske kvinder bliver årligt opereret med et keglesnit for celleforandringer på livmoderhalsen. Mænd kan være smittebærere af HPV og kan udvikle sjældnere former for kræft samt kønvorter.

Livmoderhalskræft forebygges gennem et screeningsprogram, som har til formål at finde og fjerne forstadier til kræft. Ved screeningsundersøgelserne foretages en almindelig gynækologisk undersøgelse med celleprøve. I Danmark indførtes de første screeninger mod livmoderhalskræft i begyndelsen af 1960'erne. Fra 1989 blev screeningsprogrammet indført mere systematisk. Screeningsundersøgelserne har medført, at antallet af diagnosticerede tilfælde af livmoderhalskræft er blevet reduceret markant. Danmark har dog fortsat en af de højeste forekomster af livmoderhalskræft i EU. Tilslutningen til screeningen, som rettes mod kvinder i alderen 23-60 år, varierer mellem landsdelene og ligger i gennemsnit på omkring 70%. Selv ved en optimal organisering og fuldstændig deltagelse

se i screening vil det ikke være alle tilfælde af livmoderhalskræft, der vil kunne fanges i tide og forebygges.

Vaccinerne

Der er nu godkendt én vaccine til markedsføring i Danmark, og en anden vaccine forventes i løbet af 2007. Begge vacciner består af et protein, som danner virus-lignende partikler, der sammen med et hjælpestof (adjuvans) kan udløse et immunsvær. Dette immunsvær har vist sig at være meget større end ved en naturlig HPV-infektion. Da virus-lignende partikler ikke indeholder arvmasse (DNA), kan de ikke inficere den vaccinerede. Dette er i modsætning til vacciner, der er lavet af et levende, men svækket, virus. De vaccinerede bliver derfor ikke smittet med HPV i forbindelse med vaccination.

Vaccinerne er afprøvet i studier med en maksimal opfølgningstid på ca. 5 år. Dette betyder, at det endnu ikke har været muligt at beregne, hvor godt vaccinerne beskytter mod udvikling af kræft. Det er dog vist, at vaccinerne beskytter mod celleforandringer af typen CIN 2/3, som er et forstadium til livmoderhalskræft. Disse celleforandringer er af WHO og den amerikanske Food and Drug Administration anerkendt som et gyldigt mål for beskyttelse mod kræft, der udvikles senere i livet. Begge vacciner beskytter kvinder, der ikke tidligere har haft HPV-infektion, effektivt mod vedvarende infektion med de HPV-typer, der er i vaccinen. De tilgængelige data tyder samlet på, at der er tale om meget effektive vacciner, der vil yde god beskyttelse mod sygdom forårsaget af de specifikke HPV-typer, der er i vaccinen.

Begge vacciner skal gives i tre doser inden for 6-12 måneder. Da vaccinerne virker forebyggende, udnyttes effekten bedst, hvis de gives før seksuel debut.

Begge vacciner giver hyppigt lokale reaktioner i form af rødme, hævelse og smerte ved indstiksstedet, og forbigående almenreaktioner som feber og sygdomsfornemmelse ses også ret hyppigt, dvs. hos ca. 10%. Indtil videre er der ikke konstateret alvorlige bivirkninger som følge af vaccinerne. Der er dog endnu begrænsede erfaringer med brug af vaccinerne i meget store befolkningsstudier og over lang tid. Derfor er det endnu ikke muligt at udelukke meget sjældne og alvorlige bivirkninger samt ikke-specifikke effekter.

Selv om vaccinerne er lavet ud fra identiske principper, er der nogle vigtige forskelle:

- Den nu godkendte vaccine (Gardasil®) er rettet mod fire HPV-typer (6, 11, 16 og 18) og vil dermed potentielt kunne forebygge ca. 70% af tilfælde af livmoderhalskræft samt en del af de andre HPV-relaterede kræftformer i kønsdele og endetarmsåbning, men også en stor andel af kønsvorter. Kønsvorter er en meget almindelig og generende, men godartet, sygdom, hvor 90% er forårsaget af HPV 6 og 11. Vaccinen er godkendt til personer i alderen 9-26 år.
- Den anden vaccine, som forventes godkendt i 2007 (Cervarix®), er rettet mod HPV 16 og 18. Den adskiller sig fra den firevalente vaccine ved at indeholde et andet hjælpestof (adjuvanssystem). Det er påvist, at dette medfører et højere og mere langvarigt immunsvær end det traditionelle alum-adjuvans, der bl.a. er anvendt i den firevalente vaccine og i øvrigt mange andre vacciner. Om brugen af det nye adjuvans betyder, at denne vaccine over tid vil beskytte mere effektivt mod HPV 16 og 18 vides ikke, ligesom man ikke ved, om det nye adjuvans kan betyde, at vaccinen vil blive dårligere tolereret af de vaccinerede, og at der kommer flere sjældne bivirkninger.

Vaccinerne dækker som nævnt både HPV 16 og 18, der samlet er associeret med 70% af alle tilfælde af livmoderhalskræft, dermed er der 30%, der ikke er dækket. Med de aktuelle vacciner vil der stadig være brug for at fortsætte screeningsprogrammerne uændret. Hvis vaccinerede kvinder undlader at deltage i screeningsprogrammet mod livmoderhalskræft, vil nogle af disse kvinder kunne udvikle kræft fra HPV-typer, der ikke er dækket af vaccinen. Da disse tilfælde først vil opdages sent, kan den gavnlige effekt af vaccinationsprogrammet reduceres væsentligt eller muligvis elimineres.

Da der er tale om nye vacciner, er der endnu ikke erfaring med deres nettoeffekt på folkesundheden ved brug i vaccinationsprogrammer. Effekten af vacciner er blevet demonstreret i op til fem år efter vaccination, men et eventuelt behov for en booster-dosis på et senere tidspunkt, fx 10-20 år efter den primære vaccinationsserie, er ikke afklaret.

Personaspektet

For at belyse holdning til, og accept af, muligheden for vaccination mod livmoderhalskræft blev der indledningsvis foretaget en litteraturgennemgang.

Litteraturgennemgangen viste, at de fleste undersøgelser om holdning til, og accept af, HPV-vaccinationer mod livmoderhalskræft er fra USA, og nogle få er fra England og Australien. Holdning til HPV-vaccination anses for at være kontekstafhængig, bl.a. ud fra befolkningens seksualmoral, forestillinger om sundhed og sygdom samt sundhedssystemets organisering og finansiering. Det blev derfor besluttet at gennemføre en dansk undersøgelse med en kvalitativ tilgang til problemstillingen. Denne blev gennemført som fokusgruppediskussioner med forældre til børn i alderen 9-10, 11-12, 13-17 år samt unge i alderen 18-22 år.

De deltagende forældre og unge var positivt indstillet over for vaccination, der kan forebygge alvorlige sygdomme. Især forældrene har dog brug for en stor tryghed og tillid til, at en vaccine er tilstrækkeligt gennemtestet og ikke medfører alvorlige bivirkninger.

Deltagerne i fokusgrupperne var overvejende positivt indstillede over for en vaccine mod livmoderhalskræft. Ønsket om vaccination var dog ikke uden forbehold. Mange af de deltagende forældre oplever et dilemma, fordi de på den ene side føler, at de bør lade deres børn vaccinere, fordi muligheden nu er her, men på den anden side er vaccinen så ny, at de er bekymrede for bivirkninger på længere sigt. Blandt deltagerne var der et stort behov for mere viden om HPV-vaccination. De unge i undersøgelsen vil gerne vaccinere mod HPV, men tvivler på, at de faktisk vil få det gjort, hvis de selv skal betale for den. Spørgsmålet om økonomi er meget vigtigt for danske forældre og unge, hvoraf de fleste mener, at HPV-vaccination bør indgå som en del af børnevaccinationsprogrammet. De udtrykker et ønske om lige adgang til denne vaccination.

De fleste deltagere peger på 12-års alderen som det bedste tidspunkt for HPV-vaccination. Her er man sikker på at nå børnene inden deres seksuelle debut, og børnene er gamle nok til at forstå vaccinationens betydning. Det er vigtigt for forældrene i undersøgelsen at kunne tale med børnene om vaccination og begrunde dens nødvendighed. Forældrene til teenagebørnene ønsker også at få vaccineret deres børn på trods af muligheden for, at de allerede kan være blevet smittet med HPV.

Det forhold, at HPV overføres seksuelt har i øvrigt ikke betydning for de danske forældre og unge i undersøgelsen, tværtimod mener flere, at det er væsentligt, at man ikke fokuserer så meget på det seksuelle aspekt som på det forhold, at HPV-infektion kan medføre livmoderhalskræft. Smittemåden betyder, at alle deltagerne mener, at vaccination bør gives til både piger og drenge.

Etisk vurdering

For at belyse de etiske aspekter blev der gennemført en litteraturgennemgang. Den etiske vurdering belyses i forhold til respekt for autonomi, ikke at volde skade, godgørenhed samt retfærdighed. Under forudsætning af, at screening for livmoderhalskræft fortsat gennemføres, vil indførelse af HPV-vaccination før den seksuelle debut styrke forebyggelsen af en alvorlig, og i mange tilfælde dødelig, sygdom, som rammer mange kvinder. HPV-vaccination har indtil videre ikke vist sig at medføre kendte alvorlige bivirkninger. Der er dog det forbehold, at der ikke er erfaringer med anvendelse af vaccinerne i store programmer, hvorfor der stadig er usikkerhed vedrørende meget sjældne bivirkninger og ikke-specifikke effekter. Ud fra autonomiprincippet er det vigtigt at understrege de begrænsede erfaringer med HPV-vaccination, samt at kendskab til smitteveje og til sammenhængen mellem HPV og livmoderhalskræft sikres gennem grundig information. En sådan information er en vigtig del af grundlaget for en selvstændig og ansvarlig livsførelse. Da det er en alvorlig lidelse, der forebygges, forekommer det ud fra en etisk retfærdighedsbetragtning berettiget, at der sikres økonomisk lige adgang til vaccination.

Organisatoriske forhold

For at belyse de organisatoriske aspekter er der taget udgangspunkt i en litteraturgennemgang. De organisatoriske forhold handler om, hvordan man bedst muligt implementerer HPV-vaccination. Der stilles de samme krav til HPV-vaccination som til andre vaccinationer med hensyn til udstyr, observation og opbevaring af selve vaccinen. Da vaccination helst skal gives inden den seksuelle debut, vil vaccinationstidspunktet sandsynligvis ligge mellem 9 og 12 år. For at sikre, at også personer over 12 år kan blive vaccineret ved en eventuel indførelse i et nationalt vaccinationsprogram, kan man gennemføre et såkaldt catch-up program. Et catch-up program betyder, at man ved indførelse af et program tilbyder en række årgange over vaccinationsalderen at blive vaccineret i en periode, fx over et til to år. Dette vil dels fremskynde tidspunktet, hvor man opnår såkaldt flokimmunitet, dels vil det fremskynde det tidspunkt, hvor man i befolkningen vil kunne se effekten af vaccinationsprogrammet.

Der er fire overordnede scenarier for målgruppen for et vaccinationsprogram med HPV-vaccination:

- piger i en bestemt alder, fx 12 år
- piger og drenge i en bestemt alder
- piger i en bestemt alder, inklusive et catch-up program
- piger og drenge i en bestemt alder, inklusive et catch-up program

På nuværende tidspunkt indgår der vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet i aldrene 3, 5, 12 og 15 måneder samt 5 og 12 år. Vaccinen i 12-års alderen er den anden MFR-vaccination, som Sundhedsstyrelsen anbefaler flyttes til 4-års børneundersøgelsen.

Vaccinationerne i børnevaccinationsprogrammet er et gratis tilbud for borgerne, idet vaccinationerne betales af staten, og vaccinationsydelsen betales af regionsrådene. Indføres HPV-vaccination også i et nationalt vaccinationsprogram, vil det betyde knap 100.000 konsultationer mere om året, hvis kun piger vaccineres og det dobbelte, hvis også drenge vaccineres. Finansiering af et vaccinationsprogram kan principielt foregå på tre måder: fuld brugerbetaling, delvis brugerbetaling og fuld dækning fra det offentlige. En HPV-vaccination er allerede i dag tilgængelig mod fuld brugerbetaling. Ved medicintilskud vil det være muligt at indføre delvis brugerbetaling. Indførelse i børnevaccinationsprogrammet vil svare til fuld dækning af udgifterne fra det offentlige.

Hvis det vælges at indføre vaccination i børnevaccinationsprogrammet, vil vaccinationerne, som loven ser ud i dag, foregå hos de praktiserende læger. Der vil i gennemsnit blive tale om mellem 27 og 55 ekstra konsultationer pr. praktiserende læge pr. år pr. årgang som vaccineres, hvilket såvel Praktiserende Lægers Organisation (PLO) som Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) mener ikke vil give anledning til problemer.

Det er en fordel, at det er den praktiserende læge, som varetager HPV-vaccination. De praktiserende læger har kendskab til, og kontakt med deres patienter, og der vil være mulighed for at stille spørgsmål, både før eventuel deltagelse i vaccinationsprogrammet og spørgsmål, som måtte opstå efterfølgende. Da vaccinen ikke dækker alle kræftfremkaldende HPV-typer, er det i særdeleshed vigtigt at oplyse om, at vaccinen ikke beskytter 100% mod livmoderhalskræft. Derfor er det fortsat nødvendigt at vaccinere piger/kvinder følger screeningsprogrammet for livmoderhalskræft, når de når den relevante alder. Det er den praktiserende læge, der står for screeningsprogrammet, hvorfor det videnskabsmæssigt vil være en ulempe at sprede opgaverne på flere hænder.

Alternativt kan man forestille sig, at vaccinationerne lægges ud til private vaccinationsklinikker, sundhedscentre, gennem skolernes sundhedsordninger eller til "mobile" ordninger i gymnastiksale, forsamlingshuse eller vaccinationsbusser.

Da det er vigtigt at få alle tre vaccinationer inden for det givne tidsrum, kan det blive nødvendigt at etablere en påmindelsesordning for at sikre, at så mange som muligt gennemfører alle tre vaccinationer.

For at kunne indsamle viden om, hvem der er blevet vaccineret, og hvem der ikke er, samt om alle vaccinationer er blevet givet, bør der snarest etableres et registreringssystem, som registrerer personidentitet, dato for givne vaccinationer, produkttype, batch/lotnummer og læge/vaccinator. Dette er væsentligt for på længere sigt at kunne vurdere effekten af vaccinen på livmoderhalskræft og andre celleforandringer. Vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet registreres via vaccinationsydelsen allerede i dag på personniveau, men uden oplysninger om produktnavn og lotnummer. Desuden bliver personer, der selv henvender sig og betaler for vaccinationen, ikke registreret. En naturlig løsning er at etablere denne registrering i forbindelse med afregningen af vaccinationer, idet man dermed undgår dobbeltregistrering. Dette register bør dog også omfatte selvbetalte vacciner. En anden mulighed er at knytte løsningen til sundhed.dk, der er tænkt som fælles indgang til sundhedssystemet for såvel borgere som behandlere.

Økonomisk analyse

Den økonomiske analyse bestod dels af en gennemgang af den eksisterende litteratur på området, og dels af en selvstændig økonomisk analyse. Sidstnævnte blev gennemført ved udarbejdelse af en matematisk simuleringsmodel af HPV-smitte ved forskellige vaccinationsscenerier, en såkaldt individ-baseret simuleringsmodel. Resultatet af disse simuleringer blev derefter anvendt til den egentlige økonomiske analyse. Analysen estimerer omkostningerne og effekterne på livmoderhalskræft i form af levetidsgevinst ved introduktion af en vaccination mod HPV 16 og 18. Analyserne blev gennemført, idet resultater fra udenlandske økonomiske analyser ikke er fuldt dækkende for en dansk kontekst, da fx behandlingspraksis og omkostningsniveau er forskellige.

Modelsimuleringerne viste, at forekomsten af HPV 16 og 18 vil falde få år efter indførelse af vaccination, og at HPV 16 og 18 teoretisk set vil udryddes efter hhv. 33 og 50 år ved en vaccinationsdækning på 70%. Denne observation kan tilskrives effekt af flok-immunitet, dvs. at sandsynligheden for at blive smittet falder markant, selv om ikke alle er vaccinerede. Et catch-up program vil accelerere denne udvikling.

Såfremt der introduceres en årlig vaccination af 12-årige piger med 70% vaccinationsdækning uden et catch-up program, estimeres en omkostningseffektratio på ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår uden inklusion af de indirekte omkostninger. Et catch-up program for de 13-15-årige er forbundet med en relativ høj stigning i levetidsgevinsten, samtidig med at omkostningseffektration kun stiger fra ca. 85.000 kr. pr. vundet leveår til ca. 89.000 kr. pr. vundet leveår. Inklusion af 12-årige drenge i vaccinationsprogrammet medfører en fordobling af de årlige vaccinationsomkostninger, og ekstra-effekten er relativt beskedent. Stort set den samme effekt kan opnås ved et catch-up program for de 13-19-årige piger til færre omkostninger. Disse analyser er naturligvis forbundet med usikkerhed, hvilket der er redegjort for. For at imødegå nogle af disse usikkerheder er der gennemført scenarie- og følsomhedsanalyser på udvalgte parametre.

Livmoderhalskræft rammer hvert år over 400 kvinder i Danmark, hvoraf ca. 175 dør af sygdommen. Trods indførelse af screeningsprogram har Danmark en af de højeste forekomster og dødeligheder af livmoderhalskræft i EU.

Infektion med humant papillomvirus (HPV) er en forudsætning for at udvikle livmoderhalskræft.

Der er på nuværende tidspunkt afprøvet to vacciner mod HPV, hvilket medfører en potentiel mulighed for at kunne reducere risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination.

På baggrund heraf har Enhed for Medicinsk Teknologivurdering gennemført en medicinsk teknologivurdering. Denne rapport giver et evidensbaseret bidrag til beslutningsgrundlaget for stillingtagen til den nye mulighed for vaccination.

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Enhed for Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00
E-mail: emtv@sst.dk
Hjemmeside: www.cemtv.dk

Rapporten kan downloades fra www.cemtv.dk under publikationer