

Dato 27-06-2019
Sagsnr. 1-1210-457/1

Til:
Sundheds- og Ældreministeriet

Vedr. vaccination af drenge mod HPV.

Sundhedsstyrelsen har færdiggjort arbejdet med medicinsk teknologivurdering (MTV) af indførelsen af vaccination mod humant papillomvirus (HPV) til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet. Rapporten beskriver forhold vedr. HPV-relateret sygdom, vaccinerne effektivitet og sikkerhed, sundhedsøkonomiske aspekter, målgruppernes perspektiver, etiske overvejelser samt organisatoriske aspekter.

På baggrund af den udarbejdede MTV, og vurderet ud fra de principper som Sundhedsstyrelsen har anvendt i de senere årtier ift. vurdering af nye vacciner i børnevaccinationsprogrammet, kan Sundhedsstyrelsen anbefale, at der gives et tilbud med vaccination mod HPV til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet.

Væsentligt for vores anbefaling er:

- at det er veldokumenteret, at HPV-vaccination af drenge kan forebygge kræft i endetarmsåbningen, som er en alvorlig sygdom*
- at der er et betydeligt forebyggelsespotentiale ift. lidelse og død*
- at andre forebyggende tiltag, herunder brug af kondom, screeningsprogram eller vaccination af risikogrupper ikke er effektive*
- at der er en fordelagtig balance mellem potentiel gavn og mulige skadevirkninger.*

Den positive vurdering efter sundhedsfaglige kriterier understøttes af en gunstig omkostningseffektivitet ved vaccination af alle drenge i børnevaccinationsprogrammet, idet det er rimeligt at inddrage den betydelige effekt på forebyggelse af kønsvorter i den sundhedsøkonomiske vurdering, selvom der generelt ikke er tale om en alvorlig sygdom.

Baggrund

Vaccination mod HPV blev i 2009 indført til 12-årige piger som led i det gratis børnevaccinationstilbud, som en del af strategien for at reducere forekomsten af livmoderhalskræft hos kvinder. Som beslutningsgrundlag herfor udarbejdede Sundhedsstyrelsen i 2007 en MTV, som beskrev fordele og ulemper ved at indføre vaccination. MTV konkluderede i 2007, at selvom de tilgængelige vaccine var godkendt både til kvinder og mænd, var der på daværende tidspunkt kun få erfaringer med brug af vaccinen til mænd, og vaccinen ef-

fekt var ikke bestemt blandt drenge og unge mænd. På den baggrund anbefalede Sundhedsstyrelsen at vaccination mod HPV kun blev indført til piger, hvor der fandtes et veldokumenteret og betydeligt forebyggelsespotentialer.

Sundhedsstyrelsen har siden løbende fulgt udviklingen på området ift. at revurderet forebyggelsespotentialer ved at indføre HPV-vaccination til drenge. Med baggrund i bl.a. et stort lodtrækningsstudie, der havde undersøgt den forebyggende effekt af HPV-vaccine blandt mænd i alderen 16-26 år og fundet beskyttende effekt tilsvarende effekten hos piger, godkendte Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i 2014 en indikationsudvidelse for HPV-vaccinerne til også at forebygge kræft i endetarmsåbningen (analkræft) hos begge køn.

I lyset af ny viden, ny godkendt indikation og fortsat stigende forekomst af andre HPV-relaterede kræftsygdomme end livmoderhalskræft påpegede Sundhedsstyrelsen i 2016 i det faglige forarbejde til Kræftplan IV et behov for yderligere forebyggende tiltag, herunder en indsats for en øget HPV-vaccinationsdækning hos pigerne samt en pilotafprøvning af HPV-vaccinationstilbud til unge mænd, der er tiltrukket af mænd, da det blev vurderet at der netop i denne målgruppe var et stort forebyggelsespotentialer. Formålet med projektet var at afklare, i hvilket omfang det var muligt at nå en relevant målgruppe og derved opnå en væsentlig forebyggelsesgevinst.

Begge initiativer indgik i Kræftplan IV, der blev vedtaget i 2016. Siden 2017 er tilliden og tilslutningen til HPV-vaccination til piger i børnevaccinationsprogrammet gradvist blevet reetableret gennem en informationsindsats, og vi har nu igen en høj dækning blandt 12-årige piger, ligesom en stor del af de piger, der ikke blev vaccineret i 2014-2018, efterfølgende er blevet vaccineret før forventet seksuel debut, således at det store fremtidige forebyggelsespotentialer ift. livmoderhalskræft er bevaret.

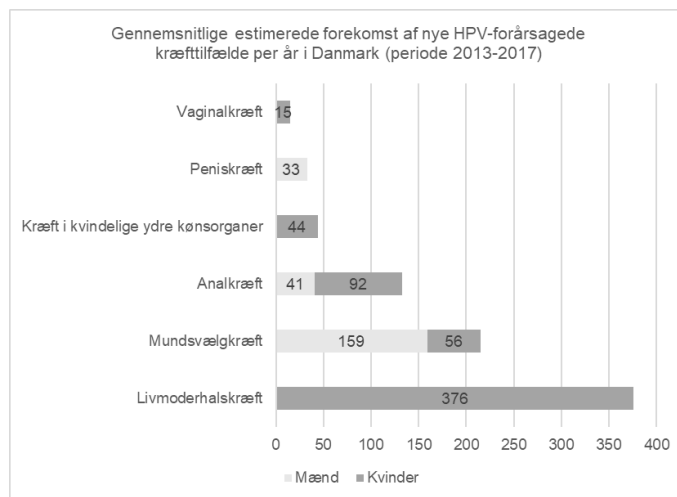
Pilotprojektet vedr. vaccination af unge mænd, der er tiltrukket af mænd blev gennemført i samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen og AIDS-Fondet, som stod for at give vaccinationer via deres Checkpoints i København, Odense og Aarhus, i begrænsede åbningstider, fra februar 2018 til december 2018. Sideløbende havde Sundhedsstyrelsen en kampagne om vaccinationstilbuddet. Pga. det geografisk og tidsmæssigt afgrænsede tilbud blev kun en ganske lille del af den ønskede målgruppe vaccineret. Evalueringen af pilotprojektet viste bl.a., at det for mange i målgruppen kan være en barriere at skulle beskrive sin seksuelle tiltrækning for at få vaccinen, at mange fravælger at blive vaccineret, hvis vaccinationsstedet er placeret langt fra deres bopæl, og at mange ønsker selv at kunne vælge vaccinationssted, herunder også hos egen læge, som ikke var en del af pilotprojektet.

Sigtet i Kræftplan IV således har vist sig vanskeligt at implementere på nationalt plan. Da der samtidig i de senere år er tilkommet erfaring fra flere europæiske lande med implementering af HPV-vaccination til alle drenge, og da der fortsat er fagligt fokus på stigende forekomst af HPV-relateret sygdom, igangsatte Sundhedsstyrelsen i starten af 2018 arbejdet med MTV. I efteråret 2018 blev der på Finansloven for 2019 afsat midler til at kunne indføre HPV-vaccination til alle 12-årige drenge fra den 1. juli 2019. Sundhedsstyrelsen valgte at færdiggøre arbejdet med MTV for at kvalificere udmøntning af den politiske vedtagelse og for at etablere et solidt fagligt grundlag til at målrette vores egen informationsindsats.

Til at rådgive Sundhedsstyrelsen i arbejdet med MTV har der været nedsat en faglig følgegruppe med repræsentanter fra relevante faglige selskaber, patientforeninger og myndigheder. Følgegruppen har holdt fem møder fra februar til november 2018. Udkast til MTV blev sendt i offentlig høring i februar 2019 og har desuden været til vurdering (peer-review) hos to internationale eksperter i marts 2019. I det følgende resumeres hovedkonklusionerne i MTV.

Hovedkonklusioner i MTV

HPV er en stor gruppe af virus, hvoraf nogle blot medfører godartede vortesygdomme, mens andre kan være en medvirkende årsag til kræftsygdomme i kønsdele, i endetarmsåbningen (analkræft) samt i mund og svælg. Antallet af HPV-relaterede sygdomme er stigende, og det vurderes at der i Danmark årligt er cirka 820 HPV-forårsagede kræfttilfælde, med livmoderhalskræft som den hyppigste sygdom, efterfulgt af kræft i mund og svælg samt kræft i endetarmsåbningen (analkræft).



Fra 1980 til 2016 har der for kræft i endetarmsåbningen været en stigning fra cirka 60 til cirka 140 tilfælde, og for mundsvælgkræft en stigning fra cirka 50 til cirka 375 i 2016, i det der dog skal tages højde for at en del af stigningen skyldes, at der er kommet en større andel af de ældre aldersgrupper, hvor hyppigheden af kræftsygdomme generelt er størst. Livmoderhalskræft er dog fortsat den HPV-relaterede kræftsygdom med flest årlige tilfælde, på trods af et vedvarende fald i forekomsten gennem flere årtier, som kan tilskrives screening. Da det kan tage årtier at udvikle livmoderhalskræft er det endnu for tidligt at se en betydende effekten af indførelsen af HPV-vaccination til piger i 2009 på antallet af nye tilfælde af livmoderhalskræft.

Frem til 2009 var der en stigning i forekomsten af kønsvorter (kondylomer) som også skyldes HPV infektion. Efter indførelsen af HPV-vaccination til piger i 2009 har der været et markant fald i hyppigheden af kønsvorter for begge køn. Faldet hos drenge skyldes formentlig den såkaldte 'flokimmunitet' eller flokbeskyttelses-effekt: at hovedparten af kvinder i Danmark født siden 1985 er blevet vaccineret mod HPV gør, at det generelle niveau for seksuelt overført HPV blandt unge er faldende, og at unge heteroseksuelle mænd derfor ikke bliver smittet i samme grad som før. Den tidligt indsættende effekt hos begge køn på kønsvorter skyldes, at tiden fra HPV-smitte til symptomer på kønsvorter er meget kortere end for udviklingen af kræft.

Siden november 2017 har vi anvendt en ni-valent HPV-vaccine i det danske børnevaccinationsprogram. De tidligere anvendte to- og fire-valente vacciner markedsføres ikke længere på det danske marked, og Sundhedsstyrelsen finder det heller ikke hensigtsmæssigt at genindføre disse i børnevaccinationsprogrammet. At vaccinen er ni-valent betyder, at den beskytter mod ni forskellige HPV-typer, heraf syv der er medvirkende årsag til kræft, og to typer, som er årsag til ca. 90 % af kønsvorter. Da den forebyggende effekt på kondylomer således er givet, er det rimeligt at medtage denne i den samlede vurdering af indførelsen af HPV-vaccination til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet.

I arbejdet med MTV blev der gennemført en systematisk litteratursøgning og kvalitetsvurdering af evidensen for at undersøge effekten af HPV-vaccination blandt drenge og mænd for en række prioriterede udfald. Litteraturgennemgangen viste en betydelig forebyggende effekt på kræft i endetarmsåbningen og på kønsvorter ved HPV-vaccination af drenge og unge mænd, der på vaccinationstidspunktet ikke er smittede med de HPV-typer, der vaccineres for. Selvom evidensen for forebyggelse af kræft i endetarmsåbningen ikke er af højeste kvalitet ændrer det ikke ved, at konklusionen er fagligt robust.

Det er ikke muligt at konkludere noget på baggrund af de studier, der undersøgte effekten af HPV-vaccination til forebyggelse af peniskræft, da kvaliteten af evidensen er alt for lav. Der fandtes ikke videnskabelige studier, der kan belyse effekten af HPV-vaccination til forebyggelse af kræft i mund og svælg, hvilket bl.a. skyldes mangel på en accepteret markør (surrogat) for udvikling af kræft i svælg og mund, således som det findes for f.eks. livmoderhalskræft med celleforandringer, der kan påvises ved en simpel celleprøve. Af samme grund vil der formentlig aldrig blive etableret evidens af høj kvalitet, som endegyldigt kan be- eller afkræfte en direkte effekt af HPV-vaccination på udvikling af kræft i mund og svælg dvs. en direkte forebyggende effekt hos den person eller befolkningsgruppe, der vaccineres.

Det må dog antages, at et generelt tilbud med høj tilslutning dækning af HPV-vaccination hos både drenge og piger på sigt vil give en meget stærk flokimmunitetseffekt blandt unge seksuelt aktive voksne, der samlet set vil medvirke til en generel nedbringelse af HPV-smittetrykket i befolkningen, og dermed også en generel reduktion af HPV-relateret sygdom, således som det er set for kønsvorter hos unge mænd nogle år efter introduktion af HPV-vaccination hos piger og unge kvinder. For HPV-relaterede sygdomme som peniskræft og hoved-hals kræft vil der dog gå mange årtier for man i Danmark vil kunne se en evt. faldende tendens, da disse sygdomme først udvikler sig ganske mange år efter smitte.

På baggrund af en stor bredde af forskellige videnskabelige studier og opgørelser af data kan der ikke vises forskel på risikoen for alvorlige bivirkninger mellem dem, der fik HPV-vaccine, og dem, der fik en indsprøjtning uden virksom vaccine eller som fik en anden vaccine. To studier fandt ingen større risiko for kronisk træthed blandt HPV-vaccinerede, og der fandtes ingen studier, der sammenlignede risikoen for syndromerne POTS og CRPS mellem vaccinerede og uvaccinerede.

Der er en betydelig viden fra bl.a. de oprindelige registreringsstudier og den efterfølgende overvågning efter markedsføring som beskriver hvilke bivirkninger, der kan forventes ved HPV-vacciner. De mest almindelige er lokale reaktioner på indstiksstedet samt forbigående almene symptomer som hovedpine, svimmelhed, kvalme og feber. En mindre hyppig, men potentielt mere alvorlig bivirkning er dannelse af en vedvarende bindevævsknude (granulom) ved injektionsstedet, som forårsages af reaktion mod aluminiumsholdigt hjælpestof (adjuvans) i vaccinerne.

Den sundhedsøkonomiske analyse i MTV anvendte en model, der simulerer HPV-infektion og udvikling af HPV-relaterede sygdomme i grupper af mænd og kvinder, som påvirker hinanden gennem flokimmunitet. I sammenligningen indgik ét scenarie sv.t. den nuværende situation med vaccination kun af piger, og et andet scenarie som også omfattede vaccination af drenge, og der blev antaget en vaccinationsdækning på 80 % for begge køn.

Da den forebyggende effekt af vaccinen på kræft i endetarmsåbningen og på kønsvorter hos drenge er vel-dokumenteret finder Sundhedsstyrelsen, at det er rimeligt at anvende en beregning for omkostningseffektivitet, der indeholder disse veldokumenterede forebyggelseseffekter, men udelukker hypotetiske effekter på kræft i penis og mundsvælg. Den sundhedsøkonomiske analyse i MTV viste med disse antagelser, at det vil koste 55.320 kr. per kvalitetsjusteret leveår, at udvide børnevaccinationsprogrammet til at omfatte alle 12-årige drenge.

I MTV blev en målgruppe af forældre til 10-15 årige drenge undersøgt med spørgeskema og interviews, og det viste bl.a. at de betragtede det som mere relevant med HPV vaccination af piger end for drenge, men at tre ud af fire samtidig var sikre på eller ville overveje vaccination af deres dreng, hvis det blev et gratistilbud. Målgruppeanalysen af 12-15-årige drenge blev udført med fokusgruppeinterviews og viste, at de færreste havde hørt om HPV vaccination, de færreste var optaget af emnet og at de generelt ikke kunne relatere HPV-vaccination til deres forestående seksualliv.

Principper ved vurdering af nye vacciner i børnevaccinationsprogrammet

Tidligere var hovedargumentet for at indføre en vaccination i børnevaccinationsprogrammet, at der var tale om en hyppigt optrædende infektion af en vis alvorlighed, dvs. epidemiske sygdomme som f.eks. mæslinger eller polio. Men i 1993 skete et paradigmeskift med indførelse af Hib-vaccinen i det danske børnevaccinationsprogram, hvor vi indførte en vaccine mod en meget alvorlig sygdom, til trods for at vi årligt så relativt få tilfælde og at der ikke er tale om en smitsom sygdom med epidemisk potentiale. Ved indførelse af vaccinen forekom årligt ca. 120 tilfælde af invasiv infektion med bakterien *haemophilus influenzae* (Hib), heraf 80 tilfælde af Hib-meningitis (hjernehindebetændelse).

I 2007 indførte vi tilsvarende vaccination til forebyggelse af pneumokok-meningitis og anden alvorlig pneumokoksygdom, og i 2009 indførte vi HPV-vaccination til piger som den første vaccination i børnevaccinationsprogrammet mod kræftsygdom. I 2003 og i 2013 fravalgte vi vaccination mod hhv. smitsom leverbetændelse (hepatitis) og meningokoksygdom, begge gange fordi der er tale om sjældne sygdomme i Danmark, med faldende forekomst, og hvor vi vurderede at strategier med vaccination af risikogrupper var mere hensigtsmæssige end omfattende vaccinationsprogrammer. I 2012 fravalgte vi vaccination mod rotavirus fordi der ikke generelt er tale om en alvorlig sygdom med dødelig eller invaliderende udgang.

Sundhedsstyrelsen har i notat af 17. februar 2012, som blev udarbejdet ifm. overvejelser om indførelse af vaccination mod rotavirus, opsummeret formålet med det danske børnevaccinationsprogram, herunder de principper og kriterier, som styrelsen i de seneste årtier har lagt til grund ved vurdering af indførelse af vacciner i det danske børnevaccinationsprogram.

Som udgangspunkt anbefaler Sundhedsstyrelsen ikke at vaccinere imod en sygdom, blot fordi der findes en vaccine på markedet eller alene af samfundsøkonomiske eller politiske hensyn. Som national myndighed giver Sundhedsstyrelsens heller ikke anbefaling i den konkrete situation, som f.eks. om der hos det enkelte barn er særlige forhold, der taler for eller imod vaccination.

Grundlaget for Sundhedsstyrelsens anbefaling, både til beslutningstagere (ift. at indføre ny vaccine i børnevaccinationsprogrammet), til borgere (ift. at modtage vaccinationstilbud) og til sundhedspersonale (ift. at give vaccinationstilbud til målgrupper) er derimod et befolkningsperspektiv, som baseres på en faglig vurdering af hvorvidt et generelt vaccinationstilbud til hele eller dele af en børneårgang vil fremme folkesundheden på en sikker, effektiv og retfærdig måde. Grundlaget for vores principielle vurdering kan sammenfattes i følgende syv kriterier:

- **Alvorlighed og hyppighed af sygdommen.** Sygdommen, der vaccineres imod, skal have en vis alvorlighed og hyppighed for at retfærdiggøre risikoen for eventuelle bivirkninger hos ellers raske børn.
- **Bred erfaring med vaccinen blandt børn.** Vaccinen skal være afprøvet på større grupper af børn for at sikre vaccinen effekt og sikkerhed for den vaccinerede.

- **Gavnlig virkning i forhold til eventuelle bivirkninger.** Der skal være tilstrækkelig dokumentation for, at fordelene ved den sygdomsforebyggende og sundhedsfremmende effekt af vaccinen overstiger risiko for bivirkninger.
- **Interaktioner og indpasning i vaccinationsprogrammet.** Den nye vaccine i programmet må ikke påvirke andre vacciner negativt (give interaktioner) eller give uønskede økologiske effekter (at den mikroorganisme, man vaccinerer imod, erstattes af andre)
- **Forældres accept.** Den nye vaccine, såvel som det samlede børnevaccinationsprogram, skal være acceptabelt for forældrene.
- **Økonomi.** Indførelse af vaccinen skal være økonomisk rimelig, så udgifter til vaccination er rimelige sammenholdt med den potentielle gevinst.

Alvorlighetskriteriet vejer tungest, og de tre første kriterier er helt centrale for den sundhedsfaglige vurdering, men der vil altid være tale om en samlet vurdering baseret på alle syv kriterier og øvrige relevante faglige forhold. På grundlag af vores gennemgang i MTV og øvrige forhold kan vores vurdering af disse syv kriterier ift. at indføre et tilbud med vaccination mod HPV til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet resumeres som følger:

Alvorlighed og hyppighed

Kræft i endetarmsåbningen opstår hyppigt hos personer over 55 år, og sjældent hos personer under 35 år. Antallet er stigende, og ca. en tredjedel er mænd sv.t. ca. 41 nye HPV-forårsagede tilfælde pr. år, hvoraf den altovervejende del er mænd der har sex med mænd, som har en risiko, der er 30-40 gange højere end blandt mænd i øvrigt. Dertil kommer, at mænd, der har sex med mænd, formentlig ikke får væsentlig flokbeskyttelseseffekt fra det nuværende HPV-vaccinationstilbud til piger. I modsætning til livmoderhalskræft er det ikke med det nuværende vidensgrundlag og teknologi muligt at lave et screeningsprogram til opsporing af forstadier til kræft i endetarmsåbningen. Og da selv korrekt brug af kondom ikke beskytter godt mod HPV-smitte er vaccination reelt den eneste effektive forebyggelse af HPV-forårsaget kræft i endetarmen hos mænd, der har sex med mænd.

Behandlingen af kræft i endetarmsåbningen foregår primært med stråleterapi evt. suppleret med kemoterapi, mens kirurgi kun sjældent kan tilbydes. Behandlingen med stråleterapi m.v. kan have ganske alvorlige skadevirkninger, både på kort og lang sigt, med bl.a. smerter, inkontinens for afføring, diarré, gener fra urinveje, seksuelle problemer m.v. med betydelig forværret livskvalitet. Prognosen for patienter med kræft i endetarmen er værre for mænd, end for kvinder, og der dør årligt ca. 18 mænd af sygdommen. Den relative 5-års overlevelse for mænd med kræft i endetarmsåbningen er 58 %, hvilket er en betydelig dårligere prognose end f.eks. blærekræft og livmoderhalskræft, men bedre end f.eks. lungekræft.

Da vaccination af alle drenge gennem flokbeskyttelse også kan bidrage til yderligere forebyggelse af livmoderhalskræft, er det rimeligt også at inddrage denne sygdoms alvorlighed og hyppighed, både i et folkesundhedsperspektiv og ift. de sundhedsøkonomiske aspekter. Trods faldende tendens er der fortsat mange tilfælde af livmoderhalskræft, sygdommen rammer ofte yngre kvinder, og trods forbedrede behandlingsmuligheder er der årligt ca. 96 kvinder der dør af sygdommen. Behandlingen, som kan være ofte omfattende kirurgi eller strålebehandling, har ofte en del langsigtede følgevirkninger i form af smerter, gener fra urinveje, mistet forplantningsevne, seksuelle problemer m.v., med forværret livskvalitet til følge.

For de to væsentligste sygdomme – kræft i endetarmsåbningen og i livmoderhalsen – hvor der er sikker viden for en betydelig forebyggende effekt af HPV-vaccination, er der samlet set således tale om alvorlige sygdomme med et betydeligt forebyggelsespotentiale ift. lidelse og død. Her skal det særligt bemærkes, at

HPV-vaccination formentlig er den eneste effektive indsats ift. væsentlig at nedbringe antallet af mænd der rammes og dør af kræft i endetarmsåbningen.

Ved vaccination af alle drenge i børnevaccinationsprogrammet vil forebyggelsespotentialet ift. lidelse og død af kræft i endetarmsåbningen hos mænd være mindre, end det potentiale for forebyggelse af livmoderhalskræft, der lå til grund for anbefalingen om vaccination af alle piger, men det vil være betydeligt større end f.eks. det potentiale for forebyggelse, der indgik i vores vurdering af vaccination mod meningo-koksygdom i 2013, hvor vi fravalgte at anbefale et tilbud, da vi vurderede at selv et ganske omfattende vaccinationsprogram kun ville kunne forebygge godt ni sygdomstilfælde årligt og knap et dødsfald hvert andet år.

Ved indførelse af den ni-valente HPV-vaccine til drenge i børnevaccinationsprogrammet kan der samtidigt forventes en betydelig effekt ift. yderligere at nedbringe forekomsten af kondylomer blandt både unge mænd og kvinder, og denne effekt vil indtræde flere årtier før den forventede effekt på antallet af nye tilfælde af kræft i endetarmsåbningen hos mænd. Forebyggelsespotentialet ift. kondylomer er i et folkesundhedsperspektiv en væsentlig gevinst, og det er derfor rimeligt at medtage denne i den samlede vurdering, særligt ift. de sundhedsøkonomiske aspekter. Men det er samtidigt vigtigt at anføre, at kondylomer generelt ikke er en alvorlig eller livstruende sygdom, og at dette forebyggelsespotentialer derfor ikke i sig selv kan begrunde anbefalingen efter alvorlighedskriteriet.

Som anført ovenfor er der ikke videnskabelig evidens for en direkte effekt af HPV-vaccination på udvikling af kræft i penis eller mund og svælg, men det må antages at vaccination af både drenge og piger på sigt vil give en meget stærk flokbeskyttelse blandt unge seksuelt aktive voksne, der vil nedbringe HPV-smittetrykket i befolkningen, og på meget lang sigt også vil medvirke til at nedbringe HPV-relaterede sygdomme som peniskræft og hoved-hals kræft. I den samlede vurdering, og ift. vores fremadrettede information, har Sundhedsstyrelsen dog valgt at fokusere på de sygdomme, hvor der er dokumenteret forebyggende effekt, jfr. også det næste kriterium om bred erfaring.

Bred erfaring med vaccinen blandt børn

Forud for HPV-vaccinernes markedsføring har der været gennemført meget store lodtrækningsforsøg i aldersgrupper fra 9 år og opefter, og for begge køn. For flere af de oprindelige lodtrækningsstudier med to- og fire-valente vacciner er der data fra lang tids opfølgning. Siden HPV-vaccinerne blev godkendt til markedsføring i 2007 har de fundet udbredt anvendelse i vaccinationsprogrammer i en lang række lande, særligt i Europa, Nordamerika, Australien og Japan, men i de senere år også i øvrige verdensdele. Samlet er der på verdensplan givet over 300 millioner doser af HPV-vacciner, og der foreligger ganske betydelige mængder data fra overvågning af indberettede formodede bivirkninger, fra registerstudier m.v. som – sammenholdt med data fra lodtrækningsforsøg m.v. – gør at HPV-vaccinerne formentlig er den bedst dokumenterede af alle forebyggende behandlinger med lægemidler.

Størstedelen af de tilgængelige data kommer fra to- og fire-valente vacciner til piger og kvinder, da godkendelse af den ni-valente vaccine, og den udbredte anvendelse af HPV-vaccination af drenge først er tilkommet i de senere år. Men selvom langtidseffekterne af den ni-valente vaccine, og af omfattende HPV-vaccine til drenge, endnu ikke er fuldt afdækkede, så finder vi at effekterne af både den to-valente og fire-valente vaccine, og den udbredte og mangeårige anvendelse blandt piger, er anvendelige til at vurdere både potentiel gavn og skadevirkninger ved at indføre et tilbud med vaccination mod HPV til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet.

Den ni-valente HPV-vaccine kan, hvis den gives til drenge, der ikke er smittet med de HPV-typer, der er dækket af vaccinen, potentielt forebygge infektion med omkring 85 % af de HPV-typer, der forårsager kræft

i endetarmsåbningen. Den direkte forebyggende effekt på udvikling af kræft i endetarmen hos mænd er vist ved forebyggelse af en anerkendt surrogatmarkør i en højrisikogruppe. Effekten i målgruppen af drenge er vist indirekte gennem såkaldte 'immunobridging' studier, hvor der man ved at dokumentere et vaccine-antistof-respons blandt målgruppen af 9 til 15-årige, der er lige så højt eller højere end blandt 16- og 26-årige, indirekte påviser en effekt af vaccinen i denne gruppe.

Gavnlig virkning i forhold til eventuelle bivirkninger

Ud fra et befolkningsperspektiv er der som anført ovenfor et betydeligt forebyggelsespotentiale for forebyggelse af lidelse og død som følge af kræft i endetarmsåbningen. Da man ikke i målgruppen af 12-årige drenge kan identificere de drenge, der senere bliver mænd der har sex med mænd, og hvor der derfor er det allerstørste forebyggelsespotentiale, så skal man ved at indføre et tilbud med vaccination mod HPV til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet acceptere, at de potentielle skadevirkninger i hele drengepopulationen opvejes af den potentielle gevinst i en mindre gruppe, som ikke kan identificeres *á priori*. Det er her væsentligt at de mest almindelige bivirkninger ved HPV-vacciner er lokale reaktioner på indstiksstedet samt forbigående almene symptomer som hovedpine, svimmelhed, kvalme og feber, og at potentielt mere alvorlige bivirkninger som dannelse af en vedvarende bindevævsknude (granulom) ved injektionsstedet er relativt sjældne og ikke livstruende.

Samlet er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at det store potentiale ift. at forebygge lidelse og død af kræft i ganske betydelig grad opvejer de potentielle skadevirkninger i et befolkningsperspektiv.

Interaktioner og indpasning i vaccinationsprogrammet

Ved indplacering af HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet på samme tidspunkt som for piger, dvs. med tilbud fra 12-års alderen, der skal være afsluttet den unge mand fylder 18 år, så vil der ikke være potentielt interagerende øvrige vacciner, da både drenge og piger har afsluttet det øvrige børnevaccinationsprogram med difteri-tetanus-kighoste-polio revaccination i 5-års alderen. Såfremt der på et senere tidspunkt indføres yderligere vacciner ved 12-års alderen eller senere vil indpasningen i det samlede børnevaccinationsprogram skulle revurderes.

Tidspunktet for HPV-vaccination ved 12-års alderen for piger blev i sin tid valgt ud fra flere hensyn, herunder at vaccinationsprogrammet skal være afsluttet før seksuel debut for at sikre forebyggelsespotentialet, samt at der skal være et tilstrækkeligt immunrespons (antistofniveau) når kvinden udsættes for størst risiko for HPV-smitte hvilket er ca. i 16-26-års alderen. Ift. sidstnævnte indgik det i vurderingen i 2007, at der på daværende tidspunkt endnu ikke var data for meget lang tids opfølgning, og man derfor fravalgte en tidligere vaccinationsalder. Vi har siden fået langtidsdata for effekt og sikkerhed, særligt for de to- og fire-valente HPV-vacciner, og man kunne på den baggrund godt overveje at sænke alderen for HPV-vaccination for begge køn, i det det bemærkes at vaccinen er godkendt til vaccination fra 9-års alderen. Målgruppeanalysen i nærværende MTV peger desuden på, at målgruppen af 12-15-årige drenge generelt ikke er optaget af emnet og ikke kan relatere HPV-vaccination til deres forestående seksualliv, så det vil under alle omstændigheder være forældrene, der vil være målgruppen for en informationsindsats med sigte på at sikre en høj tilslutning til HPV-vaccination blandt drenge.

Ved at ændre vaccinationsalderen til f.eks. 9 år kunne man i endnu højere grad give tilbuddet som et børnevaccinationstilbud, der ikke direkte relaterer sig til forestående seksuel debut, og dermed potentielt måske forebygge at nogle forældre afstår fra at tage imod tilbuddet til deres søn eller datter fordi det forbindes med sex.

Sundhedsstyrelsen vil dog anbefale, at man indtil videre fastholder tidspunktet for HPV-vaccination hos begge køn til 12-års alderen, for ikke at foretage større ændringer i børnevaccinationsprogrammet på nuværende tidspunkt, hvor tilliden til HPV-vaccination er genetableret. Vi vil dog revurdere dette indenfor de kommende år, særligt i lyset af at vi får flere erfaringer med øvrige tiltag som vaccinationsambassadører og skolevaccinationer, samtidig med at der forventes flere langtidsdata også for den ni-valente vaccine.

Ved vurderingen i 2007 forud for indførelsen af HPV-vaccination til piger pegede Sundhedsstyrelsen på, at tilbuddet om gratisvaccination burde gælde til pigen fylder 15 år, ud fra en betragtning om at vaccinationsprogrammet burde afsluttes før medianalderen for seksuel debut, som generelt for både piger og drenge er ca. 16 år. Således vil halvdelen ved 16-års alderen have haft første samleje, og ved 20-års alderen vil stort set alle være debuteret. For homoseksuelle mænd ligger den mediane debutalder formentlig 1-2 år senere, dvs. mellem 16 og 18 år.

I 2013 ændrede vi dog øverste aldersgrænse for gratistilbuddet fra 15 til 18 år, ud fra en vurdering om at der dels stadig er et betydeligt forebyggelsespotentiale i grupper af 15-17-årige, da langt fra alle har haft seksuel debut, og dels at vi havde fået erfaring for, at der var grupper af uvaccinerede piger og unge kvinder, som kunne tilbydes HPV-vaccine ifm. f.eks. lægebesøg med ønske om rådgivning vedr. blødningsforstyrrelser, prævention m.v. Endelig kan der være uvaccinerede piger og unge kvinder, som søger HPV-vaccine efter 15-års alderen, hvor de selv kan samtykke efter bestemmelserne i sundhedsloven. Vi antager at tilsvarende forhold vil gøre sig gældende for drenge og unge mænd.

Det har fra faglig side været påpeget, at generelle forebyggende tiltag som f.eks. vaccinationsprogrammer bør indføres på en måde, så der skabes ny viden og sikres erfaringsopsamling, herunder f.eks. ved geografisk forskellig udrulning af programmer, således at man potentielt kunne sammenligne vaccinerede og uvaccinerede drenge mellem regioner i Danmark. Sundhedsstyrelsen er enig i, at det er vigtigt at sikre ny viden, data og erfaring, men vi finder det hverken etisk forsvarligt eller praktisk muligt at indføre et tilbud om HPV-vaccination til alle drenge i det danske børnevaccinationsprogram på en måde hvor der i dele af landet ikke er et tilbud. Heri indgår bl.a. en vurdering af, at det med den nuværende viden vil være uetisk ikke at indføre et tilbud på lige vilkår, ligesom det vil være både urealistisk og uetisk at lave fordelingsforsøg på befolkningsniveau ift. endemål som udvikling af kræftsygdom, der tager årtier at udvikle. Det er samtidig vores vurdering, at det er muligt via bl.a. registerstudier m.v. at sikre robust viden og erfaring ved det nye vaccinationstilbud.

Forældres accept

MTV viste stor accept blandt forældre ift. tilbud om at deres søn skulle HPV-vaccineres. Hos de 17 % af forældre, der var i tvivl om vaccination, var de to primære årsager, at de ikke vidste nok om vaccinen eller at de var bekymrede for bivirkninger, og Sundhedsstyrelsen finder at disse helt relevante bekymringer hos forældrene kan imødekommes ved en styrkelse af vores informationsindsats.

Økonomi

MTV fandt at en udvidelse af børnevaccinationsprogrammet til også at omfatte ni-valent HPV-vaccination til alle 12-årige drenge, med antagelse af en vaccinationsdækning på 80 % for begge køn, og hvor veldokumenterede forebyggelsespotentialer er medtaget, vil koste 55.320 kr. per kvalitetsjusterede leveår (QALY). Denne omkostningseffektivitetsratio ligger betydeligt under grænsen for det, der normalt anses som værende omkostningseffektivt. Den favorable ratio skyldes i høj grad inklusionen af kønsvorter i analysen.

Antagelsen om et scenarie med vaccinationsdækning for begge køn på 80 % kan udfordres, da Sundhedsstyrelsen forventer, at med de allerede iværksatte informationsindsatser og øvrige tiltag, vil være en fortsat

stigende tilslutning til tilbuddet om HPV-vaccination til piger, så dækningen bliver over 90 %. Derved vil omkostningseffektiviteten ved at tilbyde HPV-vaccination til alle drenge blive mindre optimal, grundet større flokbeskyttelseffekt og fordi der er et større forebyggelsespotentiale ift. livmoderhalskræft end ift. kræft i endetarmsåbningen. Men vi vurderer, at selv med øget tilslutning til piger vil der være en rimelig omkostningseffektivitet ved at indføre vaccination af drenge.

Sundhedsstyrelsens samlede vurdering

På baggrund af den udarbejdede MTV, og vurderet ud fra de principper som Sundhedsstyrelsen har anvendt i de senere årtier ift. vurdering af nye vacciner i børnevaccinationsprogrammet, kan Sundhedsstyrelsen anbefale, at der gives et tilbud med vaccination mod HPV til alle drenge som led i børnevaccinationsprogrammet.

Denne vurdering baseres på at det er veldokumenteret, at HPV-vaccination af drenge kan forebygge kræft i endetarmsåbningen, som er en alvorlig sygdom, med en dårlig prognose ift. overlevelse, og med betydelige følgevirkninger til behandling af sygdommen.

Da der ikke findes videnskabelige studier, der kan belyse effekten af HPV-vaccination til forebyggelses af kræft i mund og svælg pga. mangel på en accepteret markør (surrogat) for udvikling af kræft i svælg og mund, har vi valgt ikke at medtage dette forebyggelsespotentiale i vores samlede vurdering, trods fagligt ønske, da vi finder at et så væsentligt tiltag som forebyggende behandling med lægemidler til alle drenge skal baseres på sikker evidens.

Sundhedsstyrelsen finder i den forbindelse, at der skal være en særlig høj tærskel for dokumentation af balancen mellem potentiel gavn og skade når det gælder tilbud og myndighedsanbefalinger ift. raske børn. Centralt i vurderingen er derfor, at der er et betydeligt forebyggelsespotentiale ift. lidelse og død af kræft i livmoder og endetarmsåbning.

Det er samtidigt vores vurdering, at andre forebyggende tiltag, herunder brug af kondom, screeningsprogram eller vaccination af risikogrupper ikke er mulige eller ikke vurderes at være effektive. Som led i kræftplan IV afprøvede vi en alternativ vaccinationsstrategi en fokuseret indsats ift. en risikogruppe af unge mænd, der er tiltrukket af mænd, og som derfor ikke har gavn af flokbeskyttelsen. Denne strategi har dog vist sig at være svær at implementere på nationalt plan, og med stor risiko for ulighed i sundhed og beske- den effekt på befolkningsniveau.

Endelig er det vigtigt for den samlede vurdering, at der er en betydelig mængde af viden og data vedr. anvendelsen af HPV-vaccine som led i børnevaccinationsprogrammer, at der for HPV-vaccine er tale om meget veldokumenteret forebyggende anvendelse af lægemidler, og at HPV-vacciner generelt er sikre, med sjældne alvorlige bivirkninger. Samlet set er det således Sundhedsstyrelsens vurdering, at der er en ganske fordelagtig balance mellem potentiel gavn og mulige skadevirkninger.

Den positive vurdering efter sundhedsfaglige kriterier understøttes af en vurderet gunstig omkostningseffektivitet ved vaccination af alle drenge i børnevaccinationsprogrammet, idet det er rimeligt at inddrage den betydelige effekt på forebyggelse af kønsvorter, selvom der generelt ikke er tale om en alvorlig sygdom.

Sundhedsstyrelsen kan derfor anbefale at HPV-vaccination tilbydes alle drenge, og at vaccinationstilbuddet indplaceres i børnevaccinationsprogrammet på samme tidspunkter som vaccination af piger, således at gratis vaccination fremadrettes tilbydes fra drengen fylder 12 år, og at vaccinationsprogrammet skal være afsluttet inden han fylder 18 år.

I de indkomne svar ved høringen af MTV har der været rejst forslag om et opsamlingsprogram for 13-17-årige drenge, men da Sundhedsstyrelsen ikke i MTV har foretaget en særskilt afdækning af dette, berøres det heller ikke i nærværende indstilling.

Samtidig med udrulningen af det nye tilbud til drenge vil vi i Sundhedsstyrelsen tilrette vores information vedr. børnevaccinationsprogrammet rettet til forældre, unge og til sundhedspersoner, således at det fremgår, at vi anbefaler HPV-vaccination til drenge i samme aldersgrupper som piger, og vi vil i vores informationsmateriale understrege forebyggelsespotentialer ift. kræft i endetarmsåbningen. Sundhedsstyrelsen vil i det fortsatte samarbejde med Lægeforeningen og Kræftens Bekæmpelse tilpasse den generelle informationsindsats om HPV-vaccination, således at den også omfatter drenge og deres forældre.

Sundhedsstyrelsen vil i samarbejde med Statens Serum Institut informere læger og andet sundhedspersonale om indfasning af vaccinationstilbuddet til drenge. Statens Serum Institut vil via ydelseskoder og indberetning til vaccinationsregisteret fremadrettet følge tilslutningen til det nye vaccinationsprogram for drenge.

Selvom den ni-valente HPV-vaccine har været anvendt i det danske børnevaccinationsprogram siden 2017, så vil det nye tilbud til drenge betyde en fordobling af målgruppen, og da der er tale om stor og ny målgruppe af raske drenge, så vil Lægemiddelstyrelsen i en periode lade den ni-valente HPV-vaccine være omfattet af skærpet indberetningspligt, således at alle formodede bivirkninger ved vaccinen skal indberettes af læger og andet sundhedspersonale. Tilsvarende blev iværksat da den to-valente HPV-vaccine første gang blev indført i børnevaccinationsprogrammet i 2016.

I samarbejde med Statens Serum Institut og Lægemiddelstyrelsen vil Sundhedsstyrelsen ifm. udarbejdelsen af årsrapport for det danske børnevaccinationsprogram for 2020, der udsendes i april 2021, have et særligt fokus på HPV-vaccination til drenge, da der så vil være mere end et års erfaring med det nye tilbud. Vi vil samtidigt i dialog med de faglige miljøer opfordre til en forstærket videnskabelig indsats ift. opsamling af data og erfaringer med det nye program, og vi vil i Sundhedsstyrelsen tæt og løbende følge den faglig udvikling på området.

Med venlig hilsen,



Søren Brostrøm
Direktør

I kopi til:

Statens Serum Institut
Lægemiddelstyrelsen

Bilag:

Medicinsk Teknologivurdering (MTV) af HPV-vaccination til drenge