

Den 4. oktober 2007

Indstilling vedr. indførelse af humant papillomavirus (HPV)-vaccination i Det danske Børnevaccinationsprogram

Indledning

Vacciner mod humant papillomavirus (HPV) er ganske nyudviklede, og der er fortsat meget, man ikke ved om den naturlige HPV-infektion. Der er derfor forholdsvis mange uafklarede forhold vedr. den samlede nytteværdi af at indføre HPV-vaccination i et børnevaccinationsprogram, og der tilkommer løbende nye resultater fra vaccinstudier og vurderinger fra ekspertgrupper under WHO og andre internationale organisationer. Sundhedsstyrelsen har dog vurderet, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig dokumentation til at anbefale indførelse af HPV-vaccination i det danske børnevaccinationsprogram – dog under forudsætning af at der samtidig indføres en national overvågning af vaccinationens effekt, dens bivirkninger samt af vaccinationens påvirkning af forekomsten af HPV-typer og HPV-relateret kræft i Danmark.

Indstillingen tager udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens MTV-rapport: *Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV)*, der udkom i maj 2007. Da anbefalinger for HPV-vaccination er en del af den samlede forebyggelse af livmoderhalskræft er indstillingen også baseret på anbefalingen: *Sundhedsstyrelsens anbefalinger 2007. Screening for livmoderhalskræft*, der er udgivet september 2007.

HPV-infektion

Der findes over 100 typer af HPV-virus, hvoraf mindst 12 typer er kræftfremkaldende, såkaldte højrisikotyper. HPV-typerne 16 og 18 kan påvises hos ca. 70% af kvinder med livmoderhalskræft, og det er netop de typer, der er udviklet vaccine imod. Mange kvinder er smittet med flere HPV-typer på en gang.

HPV overføres fortrinsvist ved seksuel kontakt og smitten sker hyppigst hos unge mennesker og kort tid efter seksuel debut. Størstedelen af seksuelt aktive kvinder og mænd smittes på et tidspunkt med HPV, men hos de fleste forløber infektionen uden symptomer, og den forsvinder spontant indenfor maksimalt 1-2 år. Hos nogle forbliver HPV-infektionen dog, og det giver øget risiko for celleforandringer og udvikling af livmoderhalskræft og andre mere sjældne kræftformer. Kondom beskytter kun delvist mod HPV og er ikke en sikker form for forebyggelse.

Der er fortsat meget vi ikke ved om HPV-infektion, som fx: hvorfor nogle udvikler vedvarende infektion, hvilken betydning og omfang reinfektion og naturlig immunitet spiller, samt betydningen af de mange HPV-typer og deres samspil for udviklingen af kræft og forstadier hertil.

Livmoderhalskræft og screeningsprogrammet

Vedvarende infektion med HPV er en forudsætning for udvikling af livmoderhalskræft. Selv om 60-80 % af kvinder bliver smittet med HPV, er livstidsrisikoen for livmoderhalskræft omkring 1 %. Andre faktorer som øger risikoen for kræftudvikling er rygning, immundefekter og tidlig seksuel debut. HPV kan forårsage lette såvel som svære celleforandringer på livmoderhalsen, forandringer, der kan forsvinde igen eller udvikle sig til kræft. Smitte sker ofte i de unge år, men sygdommen udvikles langsomt. Der går typisk 10 år fra smitte til udvikling af forstadier til livmoderhalskræft og 20 år til udvikling af kræft. I Danmark får godt 400 kvinder årligt konstateret livmoderhalskræft, og omkring 175 kvinder dør om året af sygdommen. Mange flere tilfælde forebygges gennem screeningsprogrammet, der har mere end halveret antallet. Hyppigheden (incidensen) af livmoderhalskræft er således faldet fra 25 tilfælde per 100.000 i 1972 til 11 tilfælde per 100.000 i 2001.

Ved screening kan man opdage og behandle forstadier til livmoderhalskræft. Da udviklingen fra forstadier til kræft går så langsomt, er der gode muligheder for at forebygge næsten alle tilfælde af livmoderhalskræft. I Danmark får ca. 15.000 kvinder årligt konstateret abnorm celleprøve, og de tilbydes dermed undersøgelse for celleforandringer. Årligt behandles ca. 5.000 kvinder for forstadier til livmoderhalskræft. Forstadier og meget tidlige tilfælde af kræft kan behandles ved at fjerne et lille stykke af livmoderhalsen, et såkaldt keglesnit.

Screeningsprogrammet kan imidlertid forbedres, idet dækningsprocenten er under 80 % og der er mulighed for en kvalitetssikring af programmet som gennemgået i *Sundhedsstyrelsens anbefalinger 2007. Screening for livmoderhalskræft*. En væsentlig ulempe ved forebyggelse gennem screening er den angst og usikkerhed, der kan opstå ved abnorme fund - også selvom det ikke er kræft, samt komplikationer til keglesnit såsom sene aborter og for tidlig fødsel.

Andre HPV-relaterede kræftformer

Livmoderhalskræft er den hyppigste af de kræftformer, der skyldes HPV-infektion, men også andre kræftformer i kønsdele og endetarmsåbning (anal cancer) er associeret til HPV-infektion. For anal cancer skyldes ca. 80 % af tilfældene HPV typerne 16 og 18, hvilket svarer til 49-65 tilfælde om året. Denne kræftform forekommer hyppigst hos mænd, der har sex med mænd. Også kræft i skeden (vagina), kvindens ydre kønsorganer (vulva) og i penis samt enkelte tilfælde af halskræft kan skyldes HPV typerne 16 og 18. Der er i alt 100-150 tilfælde om året af andre kræftformer associeret til HPV typerne 16 og 18, som man vurderer kan forebygges gennem vaccination. Aktuelt pågår studier, der skal vise, om vaccinerne har effekt på forstadier til disse kræftformer. Vaccinen Gardasil® er dog allerede blevet godkendt til forebyggelse af forstadier til vulvacancer.

Kønsvorter (kondylomer)

HPV-infektion med typerne 6 og 11 kan give kønsvorter (kondylomer). Det er en seksuelt overført infektion, der er godartet; men kan være voldsomt generende. Den er udbredt i Danmark og op til 10 % har eller har haft kønsvorter. Kondylomer skyldes for 90 procent vedkommende HPV-type 6 og 11, som er inkluderet i den ene af de to nye HPV-vacciner, Gardasil®, og som vaccinen er vist at være meget effektiv overfor. For landets største kli-

nik for kønssygdomme på Bispebjerg Hospital er det oplyst, at der sidste år var 7.500 konsultationer for patienter med kondylomer, og de udgjorde knap en tredjedel af alle patienter. Det vurderes, at kondylomer også udgør en væsentlig belastning i andre dele af hospitalsvæsenet og i almen praksis. Foreløbige svenske data antyder, at den årlige udgift til kondylom-behandling i Danmark er i størrelsesordenen 30 mio. kr.

Forskydning af HPV typer som følge af vaccination?

Når man introducerer en HPV-vaccine mod HPV type 16 og 18, håber man at begrænse eller udrydde disse 2 kræftfremkaldende typer. Teoretisk set kan der dog samtidig ske det, at andre af de kræftfremkaldende HPV-typer breder sig, således at de bliver mere dominerende. Dette er et velkendt fænomen, der kaldes replacement. Der er dog ikke aktuelt noget der tyder på, at det bliver tilfældet for HPV-virus. Kvinder er ofte smittet med flere forskellige typer HPV-virus samtidigt, hvorfor de formentlig ikke konkurrerer om en økologisk niche og således ikke erstatter hinanden. Foreløbige resultater tyder tværtimod på en vis krydsimmunitet over for andre HPV-typer, men betydning af samtidig infektion med flere HPV-typer er ikke afklaret. Forskydning i HPV-typer efter indførelse af et vaccinationsprogram må nøje overvåges.

Flok-immunitet ved vaccination

Gennem et vaccinationsprogram har man ofte som mål at opnå så høj en immunitet i befolkningen, at det virus eller den bakterie, man vaccinerer imod, helt forsvinder. Hermed opnår man, at også de personer, som ikke er vaccineret, beskyttes af vaccinationsprogrammet. Dette kaldes flok-immunitet (herd immunity). Da HPV-vaccinen forebygger infektion, regner man med, at den vil medføre en betydelig flok-immunitet. Det har været diskuteret, om man burde anbefale vaccination af begge køn for at få fuld udnyttelse af denne effekt. Men fordi HPV-infektion overføres seksuelt, smitter den på en anden måde end de sygdomme, som vi aktuelt vaccinerer imod i Det danske Børnevaccinationsprogram. Siden den overvejende del af befolkningen er heteroseksuel, kan man forvente at opnå en flok-immunitet med beskyttelse af de allerfleste af begge køn gennem vaccination af piger.

Modelsimuleringer i den danske MTV-rapport viser i lighed med udenlandske modelleringer, at der kan forventes en høj grad af flok-immunitet. Den danske modelsimulering viste, at forekomsten af HPV typerne 16 og 18 vil falde allerede få år efter indførelse af vaccination, og at HPV-typerne 16 og 18 teoretisk set vil kunne udryddes efter en længere årrække. Et catch-up program vil kunne accelerere denne udvikling.

Alder for vaccination

Vaccinerne er forebyggende, hvilket betyder, at de skal gives inden smitte med HPV-virus for at være effektive. Der er ikke påvist nogen effekt af vaccinerne hos personer, der har eller har haft en HPV-infektion med de virus, som vaccine beskytter imod. Hvis en kvinde kun har været smittet med ét virus, giver vaccinen dog beskyttelse mod den eller de øvrige virus i vaccinen. Da HPV-smitte er hyppig hos unge mennesker, er det væsentligt, at vaccinen gives tidligt og helst inden seksuel debut. Dette kan fx ske i 12-årsalderen.

Medianalderen for danske unges seksuelle debut, dvs. den alder, hvor halvdelen har haft et samleje, ligger lige under 16 år. MTV-rapporten henviser til en dansk undersøgelse af pod-

ninger fra livmoderhalsen, der har vist, at 30 % af 15-19-årige kvinder havde en infektion med en højrisiko HPV-type, og det gjaldt 40 % af de 20-24-årige. Flere kvinder vil have haft en HPV-infektion nogensinde, da podningerne kun viser, om der er en aktuel infektion. Hovedparten af piger i alderen 12-16 år vil derfor kunne have fuld gavn af vaccination, og det vil også mange kvinder op til 18 år eller mere. Med alderen øges det antal kvinder, der allerede er smittet med de HPV-virus, der er i vaccinerne, og en faldende andel vil således have gavn af den.

Det er den seksuelle aktivitet og ikke den biologiske alder, der er afgørende for, om en person vil have gavn af vaccination. For unge kvinder, der ikke er omfattet af børnevaccinationsprogrammet, vil en evt. indikation for HPV-vaccination afhænge af en individuel vurdering.

Catch-up program

Ved indførelse af HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet, vil det være relevant med et catch-up program for piger over 12 år, hvor man ud fra dels faglige og dels økonomiske overvejelser må anviser en øvre aldersgrænse for, hvornår det ikke længere kan anbefales generelt at vaccinere. Denne aldersgrænse kan passende være medianalderen for seksuel debut (altså 16 år) eller det fyldte 18 år, der vanligvis er grænsen for gratis vaccination i børnevaccinationsprogrammet. I en kort introduktionsperiode kan man overveje at tilbyde vaccination til kvinder op til en højere alder. Et catch-up program vil medvirke til, at flere bliver beskyttet straks fra programmets start, og det vil give en højere flok-immunitet i befolkningen generelt. Et catch-up program skal formentlig være tidsbegrænset og vare 2-3 år. Herefter er det hensigtsmæssigt, at alle bliver vaccineret så tidligt som muligt, og at det gratis tilbud har en øvre grænse på fx 15 år.

Vaccination af drenge

Vaccinen Gardasil® er testet og har givet godt antistofrespons hos drenge i alderen 9-15 år; men effekten af vaccinen på kondylomer og forstadier til HPV-associeret kræft hos mænd er endnu ikke dokumenteret. Studier af vaccinsens effekt hos unge mænd gennemføres aktuelt og forventes offentliggjort i 2008. Sundhedsstyrelsen finder derfor, at der ikke er grundlag for at anbefale vaccination af drenge som en del af børnevaccinationsprogrammet.

Som anført, vil indførelse af HPV-vaccination for piger i børnevaccinationsprogrammet dog også beskytte drenge mod HPV-infektion, idet man forventer en stor grad af flok-immunitet ved vaccination af piger. Beskyttelsen gælder dog særligt heteroseksuelle drenge og i mindre grad drenge, der har eller vil få mandlige sexpartnere, dvs. den gruppe af mænd, der har højest risiko for HPV-relateret kræft. Disse drenge/mænd kan i et vist omfang nås med individuel vaccination.

Kan man teste for tidligere HPV-infektion inden der vaccineres?

Man kan ikke afgøre med en blodprøve, om en kvinde allerede har haft en HPV-infektion med én eller flere af de HPV typer, der er i vaccinen. Der er dels ikke udviklet en kommerciel antistoftest for HPV, dels er det kun ca. halvdelen (50-60 %) af kvinder med HPV-infektion, der udvikler antistoffer, der kan måles i blodet. En HPV-podning fra livmoderhalsen kan kun påvise, om en kvinde aktuelt har en infektion, og kan således ikke vise, om

hun er smittet tidligere. Internationalt anbefales heller ikke nogen form for HPV-test inden vaccination.

De 2 nye HPV-vacciner

Der er udviklet 2 forskellige vacciner til forebyggelse af HPV-infektion type 16 og 18. Den ene vaccine er Gardasil®, der blev markedsført i oktober 2006, og den anden er Cervarix®, der forventes endelig godkendt i EU i starten af oktober og markedsført i slutningen af oktober 2007.

Begge vacciner har foreløbig vist sig meget effektive til forebyggelse af vedvarende HPV-infektion og forstadier til livmoderhalskræft. De skal begge gives inden smitte med de virus, der vaccineres imod, for at være effektive. De gives begge ved 3 doser inden for et halvt år.

Man har kun 5-6 års erfaring med afprøvning og brug af vaccinerne. De forventes dog begge at have meget lang virkningsvarighed; men det vil kunne vise sig, at det er nødvendigt at give en ekstra vaccination om nogle år, en såkaldt booster-vaccination.

Ifølge det europæiske lægemiddelagentur EMEA og en ekspertvurdering fra WHO publiceret i juli 2007 er der ikke påvist alvorlige bivirkninger til vaccinerne. Men da vaccinerne er nye, er der begrænsede erfaringer med brug i store befolkningsgrupper over langt tid. Det kan derfor ikke udelukkes, at der viser sig meget sjældne og alvorlige bivirkninger i de kommende år samt ikke-specifikke effekter på immunsystemet.

Vaccinerne er udviklet fra samme genteknologiske principper, men er også lidt forskellige. Der kan i de kommende år vise sig forskelle mellem de to vacciners effektivitet, virkningsvarighed og bivirkninger bl.a. på grund af de forskellige typer adjuvans, der er anvendt. Foreløbige resultater tyder på, at vaccinerne kan give en vis krydsbeskyttelse mod andre kræftfremkaldende HPV-typer, og der kan ligeledes vise sig forskelle mellem de to vacciner på det område.

Hvilken vaccine skal vælges til Det danske Børnevaccinationsprogram?

I Danmark er der tradition for at vælge en bestemt vaccine til børnevaccinationsprogrammet. Følgende forhold kan afvejes i forhold til valg af vaccine:

Virkningsvarighed. Vaccinerne har begge lang virkningsvarighed, men det kan vise sig, at der er behov for en booster-dosis for den ene vaccine om nogle år. Dette vil give en dårligere forebyggelse og en væsentlig ekstraudgift for vaccinationsprogrammet. Cervarix® har et nyt adjuvans, der muligvis vil kunne give længere virkningsvarighed.

Bivirkninger. Ingen af vaccinerne har foreløbig vist alvorlige bivirkninger, men sjældne bivirkninger kan komme. Det nye adjuvans anvendt i Cervarix® har ikke været anvendt i stor skala, og kan vise sig at have sjældne utilsigtede virkninger. Der er givet mange millioner doser Gardasil®, uden at man har set alvorlige bivirkninger.

Effekt. Begge vacciner har hidtil vist sig meget effektive, men forskelle kan vise sig i de kommende år. Der kan også vise sig forskelle i krydsprotektion mod andre typer af HPV, der vil betyde, at den ene vaccine beskytter mod flere tilfælde af kræft end den anden. Foreløbige resultater tyder på, at begge vacciner giver en vis krydsprotektion. Gardasil® er også godkendt til beskyttelse af forstadier til kræft i vulva og til kønsvorter.

Kondylomer. Gardasil® beskytter mod HPV typerne 6 og 11, der er årsag til 90 % af tilfælde af kondylomer. Kondylomer er meget udbredt i Danmark og således en gene for mange, og medfører en ikke ubetydelig belastning af sundhedsvæsenet til behandling. Alene på Bispebjerg Hospitals klinik for kønssygdomme er der oplyst om en udgift på 10 mio. kr. pr. år til behandling af kondylomer.

Økonomi. Gardasil® er dyr i forhold til andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet (SSI's nuværende salgspris til lægerne er 908,80 kr. exkl. moms pr. dosis). Prisen på Cervarix® kendes ikke før markedsføring ultimo oktober. Det må være muligt at forhandle prisen, hvis vaccinen indkøbes til brug i børnevaccinationsprogrammet.

I forhold til børnevaccinationsprogrammet er det forebyggelse af kræft, der er væsentligt, idet man næppe ville indføre en vaccine til forebyggelse af kondylomer alene i programmet. Ved to ligeværdige vacciner til forebyggelse af kræft kan man lave udbud, og dermed have fordel af konkurrence på pris mellem de to producenter.

Organisation af HPV-vaccination

Det vil være hensigtsmæssigt at bruge det velfungerende danske børnevaccinationsprogram til både rutinevaccinationerne og ved catch-up programmet. Det er også Dansk Selskab for Almen Medicin og Praktiserende Lægers Organisations holdning, at opgaverne kan løses i almen praksis.

MTV-rapporten indeholder en holdningsundersøgelse. De deltagende forældre og unge var positivt indstillet over for vacciner, der kan forebygge alvorlige sygdomme som kræft, men understregede, at vacciner skal være gennemtestede og ikke medføre alvorlige bivirkninger, samt at der er et stort behov for viden om HPV-infektion og -vaccination.

Ved introduktion i børnevaccinationsprogrammet vil der således være behov for en oplysningskampagne om HPV-infektion og forebyggelse i form af både screening og vaccination.

Monitorering og andre aktiviteter der bør være iværksættes ved indførelse af HPV-vaccination

Da vaccinerne er nyudviklede, og der er mange uafklarede forhold, er det væsentligt at iværksætte en nøje monitorering af effekten af vaccination over for kræftsygdom. Samtidig har Danmark en unik mulighed for overvågning i kraft af vort cpr-nr. samt en række eksisterende registre, såsom Patologiregisteret, Cancerregister, Landspatientregisteret og Dødsårsagsregisteret. Denne overvågning vil også kunne bidrage til viden internationalt.

- Vaccinationsregister

En forudsætning for at kunne overvåge effekten af vaccinerne er, at man ved, hvem der er vaccineret og med hvilken vaccine. WHO anbefaler derfor etablering af et vaccinationsregister for HPV-vaccination. Det vil være hensigtsmæssigt i Danmark at etablere et register ikke kun for HPV-vaccination, men for alle vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet - ekstrapartiklen hertil vil være beskeden.

- Overvågning af effekten af HPV-vaccination

Effekten af HPV-vaccination må følges nøje for at sikre viden om langtidsvirkningen af vaccination og om evt. behov for booster-vaccination på et senere tidspunkt. Eventuelle bivirkninger af vaccinen, som ikke blev opdaget ved afprøvningen af vaccinen, skal opfanges. Der bør etableres overvågning af forekomsten af HPV-infektion og alle former for HPV-associeret kræft for at afgøre, om andre kræftfremkaldende HPV typer, som ikke dækkes af vaccinerne, øges i befolkningen ("replacement"), samt om vaccinerne reelt nedbringer forekomsten af HPV-relateret kræft. En del af overvågningen kan foregå gennem test for HPV-virus som del af screenings-programmet.

- Kvalitetssikring af screening for livmoderhalskræft

En kvalitetssikring af screeningsprogrammet og en højere dækningsprocent vil i sig selv kunne forebygge tilfælde af livmoderhalskræft og dødsfald i mange år fremover. Indførelse af test for HPV-virus i screeningsprogrammet er væsentlig, både for at undgå unødigt behandling ved fund af abnorme celler ved screeningen og som en del af overvågning af HPV-infektion ved indførelse af HPV-vaccination. Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. screening for livmoderhalskræft 2007.

- Oplysningsindsats (kampagne) om forebyggelse af livmoderhalskræft

Der bør sikres målrettet information om HPV-vaccination og screening for livmoderhalskræft til såvel sundhedsprofessionelle som befolkning. De to programmer vil kunne opnå en synergieffekt, idet den megen omtale af HPV-vaccination kan give øget opmærksomhed og forhåbentlig øget dækningsprocent af screeningsprogrammet.

Økonomiske vurderinger

Vaccination mod HPV typerne 16 og 18 er en langtidsinvestering, idet besparelserne ligger 15-30 år ude i fremtiden, når forebyggelsen af forstadier til kræft og egentlige kræfttilfælde begynder at vise sig. Der vil på sigt spares udgifter til behandling af celleforandringer i livmoderhalsen og behandling af livmoderhalskræft, og formentlig også udgifter til behandling af andre HPV-relaterede kræftformer. Screeningsprogrammet vil skulle fortsætte uændret i en årrække.

MTV-rapporten indeholder en økonomisk analyse baseret på en matematisk model af HPV-smitte ved forskellige vaccinationsscenarier med vaccination af kun piger eller både piger og drenge samt med forskellige catch-up programmer. Som forudsætninger er bl.a. antaget, at screeningsprogrammet fortsætter uændret, at vaccinen har livslang effekt efter 3 doser, der er anvendt en pris på en vaccine på 924, 52 kr. pr. dosis og en diskonteringsrate på 3 %.

Analysen viser, at hvis der introduceres en årlig vaccination af 12-årige piger med 70 % vaccinationsdækning uden et catch-up program, kan 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 omkostningseffektratio per vundet leveår kun stiger til ca. 89.000 kr. Inklusion af 12-årige drenge i vaccinationsprogrammet medfører en fordobling af de årlige vaccinationsomkostninger, mens den ekstra effekt er relativ beskeden. Der henvises til den detaljerede gennemgang i MTV-rapporten.

Den økonomiske analyse er naturligvis forbundet med en del usikkerhed, og udfaldet er afhængigt af de forudsætninger, der indgår. Hvis forudsætningen om livslang effekt af vaccinerne er forkert, og der skal gives en booster-dosis, bliver vaccinationsprogrammet væsentligt dyrere.

Den nuværende analyse inddrager kun omkostninger og effekter på livmoderhalskræft. Hvis også de andre HPV-relaterede kræftformer og komplikationer til keglesnit, som for tidlig fødsel inddrages, vil omkostningseffektratioen blive væsentlig lavere. Hvis vaccinen pris reduceres væsentligt, vil det selvklaart have en gunstig effekt på økonomien.

Hvis der vælges en vaccine, der forebygger kondylomer, forårsaget af HPV typerne 6 og 11 (90 % af kondylomer), vil dette også have en gunstig virkning på økonomien. Alene på Bispebjerg Hospitals klinik for kønssygdomme er udgifterne til kondylombehandling ca. 10 mio. kr. pr. år.

En sundhedsøkonomisk analyse af HPV-vaccination og kondylomer er planlagt på Syddansk universitet med start 1. oktober 2007.

Direkte udgifter ved etablering af vaccinationsprogram

Den altdominerende udgift vil være vaccinen pris. SSI's salgspris for vaccinen Gardasil® er p.t. 908,80 kr. ekskl. moms for én dosis, dvs. 2.726,40 kr. for en fuld vaccinationsserie på 3 doser. Prisen for vaccinen Cervarix® kendes ikke, da den endnu ikke er markedsført. Udgifterne til et kommende vaccinationsprogram vil afhænge af hvilken pris, der kan forhandles med vaccineproducenten, og om der laves udbud blandt vaccineproducenterne.

Udgifter til lægens vaccinationshonorar er ifølge gældende aftale med Praktiserende lægers organisation et almindeligt honorar på 41,05 kr. + et ekstrahonorar på 75,85 kr., dvs. 350,70 kr. for en fuld vaccinationsserie på 3 doser. Udgiften kan blive lidt mindre i den otteårige overgangsperiode, hvor MFR-vaccination fortsat gives i 12-årsalderen, hvis MFR- og HPV-vaccination gives samtidig. Udgiften kan på den anden side blive lidt større, hvis der i honoraret skal indregnes ekstra tid til information om forebyggelse af livmoderhalskræft.

Ved indførelse af HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet vil udgiften til vaccination af én årgang piger i 12-årsalderen således være **ca. 84 mio. kr. pr. år.** (Der er ca. 32.000 piger i en fødselsårgang og vaccinationsdækningen er sat til 85 %).

Engangsudgiften ved catch-up program for piger i alderen 13, 14 og 15 år, dvs. tre fødselsårgange med en vaccinationsdækning på 70 % vil være **ca. 207 mio. kr.** Hvis vaccinationsdækningen er 85 % er udgiften ca. 251 mio. kr.

Hvis der indføres et catch-up program for piger i alderen 13, 14, 15, 16 og 17 år, dvs. alle 5 fødselsårgange op til grænsen for børnevaccinationsprogrammet, vil engangsudgiften være **ca. 345 mio. kr.** med en vaccinationsdækning på 70 %.

Andre udgifter i forbindelse med introduktion af HPV vaccination

Der vil være udgifter til etablering af et vaccinationsregister samt driften af dette, så effekten af HPV-vaccination kan monitoreres. Etableringsudgiften anslås til 25 mio. kr., og den årlige driftsudgift til 5 mio. kr. Den del af monitoreringen, der vedrører øget testning for HPV-virus i screeningsprogrammet er indregnet i Sundhedsstyrelsens anbefalinger for screening for livmoderhalskræft 2007. Endvidere vil der være udgifter til gennemførelse af en oplysningskampagne om forebyggelse af livmoderhalskræft, dvs. vaccination og screening i størrelsesordenen 3-5 mio. kr.

Hvornår kan vaccinen indføres?

Hvis der kun træffes beslutning om indførelse af HPV-vaccination til forebyggelse af livmoderhalskræft, skal opgaven i udbud, idet de 2 vacciner foreløbig vurderes som ligeværdige. Udbuddet skal forberedes, hvilket vil tage nogen tid. Gennemførelse af selv udbuddet vurderes at ville tage i alt ca. 5 mdr.

Hvis der peges på, at der også ønskes beskyttelse mod kondylomer, findes kun et produkt: Gardasil®, og der skal dernæst indgås økonomiske forhandlinger direkte med producenten. Det forventes, at producenten vil kunne levere relativt hurtigt, dvs. inden for nogle måneder.

Uanset ovennævnte, vil introduktion i børnevaccinationsprogrammet, information af befolkning og sundhedspersonale samt etablering af den nødvendige monitorering under alle omstændigheder skulle gennemføres. Det må derfor vurderes realistisk og hensigtsmæssigt, at vaccinen kan indføres i programmet knap et år efter, der er truffet en politisk beslutning om, at det skal ske.

Konklusion og anbefalinger

Sundhedsstyrelsen finder, at det er et stort fremskridt, at der nu kan vaccineres mod HPV-infektion, og formentlig derved gennemføres primær forebyggelse af livmoderhalskræft og andre kræftformer relateret til HPV-infektion. De nye HPV-vacciner har foreløbig vist sig meget effektive og uden alvorlige bivirkninger, og Sundhedsstyrelsen vurderer, at der på nuværende tidspunkt er tilstrækkelig viden til at kunne anbefale indførelse af HPV-vaccination af piger i Det danske Børnevaccinationsprogram. Da vaccinerne er nye, er der dog fortsat en række uafklarede forhold, og det er derfor væsentligt at etablere en overvågning af såvel vaccinationens effekt overfor forekomsten af kræftsygdom, varigheden af effekten og et evt. deraf følgende behov for en booster-vaccination, bivirkninger, samt om der sker en forskydning mellem de kræftfremkaldende HPV-typer.

Der er tale om forebyggende vacciner, der skal gives inden smitte med de HPV-typer, den enkelte vaccine er rettet imod, og derfor skal vaccination ideelt gives inden seksuel debut. HPV-vaccination vil formentlig kunne beskytte nye generationer mod ca. 70 % af de tilfælde af livmoderhalskræft, vi ser i dag. Der kan også blive tale om en beskyttelse, der er større, hvis der er en høj grad af krydsbeskyttelse og ingen replacement af HPV-typer, eller en mindre grad af beskyttelse, hvis det viser sig, at HPV-typerne 16 og 18 er årsag til en mindre del af kræfttilfældene, samt hvis der indtræder replacement.

Der er tale om en langsigtet forebyggelsesindsats og investering, idet indførelsen af et HPV-vaccinationsprogram **ikke** vil have betydende indflydelse på antallet af nye kræfttilfælde før om ca. 20 år. Dog vil der allerede i løbet af formentlig 10 år være effekt på forekomsten af forstadier til livmoderhalskræft, og man vil kunne forvente en nedgang i antallet af undersøgelser i screenings-programmet som følge af abnorme fund samt i antallet af behandlinger såsom keglesnit.

Det er således et effektivt screeningsprogram for livmoderhalskræft, der vil forebygge livmoderhalskræft i de førstkomende mange år, både for de kvinder, der allerede er smittet med HPV-virus og kvinder, der ikke er vaccineret. Men også de piger og kvinder, der HPV-vaccineres, vil skulle følge screeningsprogrammet, idet de fortsat kan få livmoderhalskræft af de HPV-typer, der ikke er inkluderet i vaccinen. Det er centralt, at man kan forvente en stor grad af flok-immunitet ved vaccination af piger, hvorved de uvaccinerede piger såvel som drenge, vil blive beskyttet. Sundhedsstyrelsen finder, at der foreløbig ikke foreligger nok evidens for at anbefale vaccination af drenge i børnevaccinationsprogrammet.

Sundhedsstyrelsen er opmærksom på, at der er andre befolkningsgrupper, der kunne have gavn af HPV-vaccination, herunder visse kvinder over 15 år og unge mænd, der har sex med mænd.

Konkret anbefaler Sundhedsstyrelsen:

- at der indføres et tilbud om HPV-vaccination i Det danske Børnevaccinationsprogram til piger i 12-årsalderen
- at der anvendes en vaccine, der også beskytter mod kondylomer
- at der indføres et 2-årigt catch-up program for piger, der er henholdsvis 13, 14 og 15 år i perioden
- at der etableres et nationalt vaccinationsregister for HPV-vaccination, der muliggør monitorering af effekt, virkningsvarighed samt påvirkning af forekomst af HPV-typer og HPV-relateret kræft i Danmark
- at der etableres en monitorering af effekten af HPV-vaccination i et samarbejde mellem det foreslåede vaccinationsregister, Patologiregisteret, Cancerregisteret og andre relevante registre i Sundhedsstyrelsen
- at der indføres HPV-testning i screeningsprogrammet, og at Sundhedsstyrelsens øvrige anbefalinger vedr. screeningsprogrammet følges
- at der gennemføres en oplysningsindsats om såvel vaccinationsprogram som screeningsprogram målrettet befolkningen (forældre, børn, kvinder) og sundhedspersonale.

Else Smith
Centerchef

Sigrid Poulsen
Afdelingslæge