

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2008-01 • 2008-01-31 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Vaccination mot virusinfektioner är en relativt ny cancerförebyggande princip. Vacciner mot humana papillomvirus (HPV) syftar till att förebygga livmoderhalscancer. Dagens vacciner är riktade mot HPV 16 och 18, och inte mot samtliga HPV-typer som är associerade med livmoderhalscancer.

- Efter vaccination fick unga kvinnor¹, som vid studiestart inte hade tecken på tidigare eller aktuell infektion med HPV 16 eller 18, mer än 90-procentigt skydd mot höggradiga cellförändringar där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen² (Evidensstyrka 1)*. Dessa resultat är det närmaste man kan komma en skattning av den förebyggande effekt vaccinererna kan antas ha hos barn.
- Efter vaccination utvecklade barn initialt ett immunsvär som var likvärdigt med eller bättre än det som uppmätts efter vaccination av unga kvinnor² (Evidensstyrka 2)*.
- Vilken effekt en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 skulle kunna ha på framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer i Sverige är ännu inte känt. En beräkning visar att nära hälften av livmoderhalscancerfallen inte skulle kunna förebyggas av en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18. Programmen för gynekologiska cellprovskontroller behöver därför fortsätta.
- Vilken effekt en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 skulle ha på de vaccinerade kvinnornas vilja att delta i gynekologiska cellprovskontroller behöver fastställas.
- Det vetenskapliga underlaget angående kostnadseffektivitet för en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18, i kombination med organiserad gynekologisk cellprovskontroll, är osäkert och bedöms därför som otillräckligt. Om vaccin mot HPV 16 och 18 ska inkluderas i det allmänna barnvaccinationsprogrammet eller ej är därför en policyfråga, som bl a handlar om vilken osäkerhet om positiva och negativa effekter som samhället är berett att acceptera när resurser ska avsättas. Ett eventuellt införande kräver en organiserad systematisk uppföljning av effekter och kostnadseffektivitet för samtliga förebyggande åtgärder mot livmoderhalscancer.

¹ Unga kvinnor mellan 15 och 26 år.

² Slutsatsen baseras på studier av båda vaccinererna, Gardasil och Cervarix.

* För förklaring av evidensstyrka, se sidan 2.

METOD OCH MÅLGRUPP Två vacciner mot humana papillomvirus (HPV) är godkända i Europa, Gardasil och Cervarix. De är riktade mot två HPV-typer som är associerade med livmoderhalscancer, HPV 16 och 18. I denna rapport utvärderas nytta, risker och kostnader för en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18.

En förutsättning för att livmoderhalscancer ska utvecklas är att livmoderhalsen infekterats med ett eller flera HPV. Dessa infektioner ger oftast inga symtom och de flesta självläker. De kan dock bli kvarstående och leda till cellförändringar. Hos en del kvinnor utvecklas cellförändringarna i livmoderhalsen med tiden till cancer. Det finns mer än 100 HPV-typer. Arton av dessa är högrisk- eller möjliga högrisktyper för livmoderhalscancer. Från HPV-infektion till fullt utvecklad cancer kan det ta mycket lång tid, ofta mer än 20 år.

Insjuknandet i livmoderhalscancer och dödligheten i sjukdomen är högst i vissa utvecklingsländer och lägst i Västeuropa, Nordamerika och Japan. I Sverige har insjuknandet under de senaste 40 åren minskat med drygt 60 procent. Idag är sjukdomen den femtonde vanligaste cancerformen hos svenska kvinnor. En orsak till minskat insjuknande är införandet av program för regelbundna gynekologiska cellprovskontroller. Genom dessa kontroller kan cellförändringar upptäckas och behandlas tidigt, innan de riskerar att utvecklas till cancer. Trots detta insjuknar cirka 450 kvinnor i Sverige och omkring 150 dör årligen i sjukdomen. De förebyggande åtgärderna kan således förbättras.

PATIENTNYTTA Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 förebygga höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen? Det finns inga studieresultat för vaccinerernas förmåga att förebygga cellförändringar efter vaccination av barn. Däremot har detta utvärderats efter vaccination av unga kvinnor (genomsnittsålder 20 år). Resultat finns för de unga kvinnor som före studiestart hade haft normala cellprover och vid studiestart inte visade tecken på aktuell eller tidigare infektion med HPV 16 eller 18. Dessa resultat är det närmaste man kan komma en skattning av den förebyggande effekt vaccinererna kan antas ha hos barn.

Resultaten visade att skyddet var mer än 90 procent mot höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen. Den genom-

Fortsätter på nästa sida

snittliga uppföljningstiden var som längst tre år. Vacciner- nas skyddande effekt utvärderades således under kort tid efter genomförd vaccination. Detta skiljer situationen från en eventuell barnvaccination flera år före sexualdebut. Den skyddande effekten behöver då kvarstå under längre tid än man idag har data för.

Utvecklar barn ett immunsvar efter vaccination mot HPV 16 och 18 som är likvärdigt med det som uppmäts efter vaccination av unga kvinnor? I studierna har man undersökt andelen individer som utvecklar antikroppar mot HPV 16 eller 18 och antikropps nivåerna hos dessa efter vaccination.

Resultaten visade att barn (genomsnittsålder 12 år) initialt utvecklar signifikant högre antikroppshalter efter vaccination jämfört med unga kvinnor. Uppföljningstiden i de studier där barn vaccinerades var som längst 18 månader för Gardasil respektive 7 månader för Cervarix. De vanligaste biverkningarna efter vaccination var lokala reaktioner vid stickstället, smärta, rodnad och svullnad.

Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 minska framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer i Sverige? Höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen kan vidareutvecklas till cancer och anses vara ett accepterat surrogatmått för livmoderhalscancer. De genomförda studierna har primärt analyserat effekten på höggradiga cellförändringar där HPV 16 eller 18 påvisades.

Hur stor andel av sjuklighet i livmoderhalscancer som skulle kunna förebyggas med en allmän vaccination beror bl a på hur vanligt HPV 16 och 18 är i cellförändringar och i livmoderhalscancer. Idag undersöks inte rutinmässigt vilka HPV-typer som förekommer vid livmoderhalscancer. I en del cancerfall kan HPV 16 och/eller 18 påvisas samtidigt med andra onkogen HPV-typer. Det är inte känt om vaccination mot HPV 16 och 18 skulle kunna förebygga dessa fall. Om man därför antar att 60 procent av fallen av livmoderhalscancer kan påverkas av en vaccination mot HPV 16 och 18, vacciner- nas skyddseffekt är 90 procent och deltagandet i ett vaccinationsprogram är 95 procent, så beräknas att drygt hälften av fallen med livmoderhalscancer skulle kunna förebyggas.

Data saknas ännu för vacciner- nas effekt på sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer efter allmän vaccination i ett nationellt program.

KUNSKAPSLUCKOR Uppföljningar längre än drygt fem år saknas för vacciner- nas förmåga att skydda mot infektion med HPV 16 och 18. Behovet av påfyllnadsdoser för ett

livslångt skydd är inte fastställt. Cervarix innehåller ett relativt nyutvecklat immunstimulerande ämne och långtids- uppföljningar av detta saknas efter vaccination av barn.

Det är inte känt vilken nivå av antikroppar mot HPV 16 och 18 som innebär ett skydd mot infektion. Det saknas också en standardiserad metod för mätning av antikropps nivåer efter HPV-vaccination.

För att bedöma effekten av en eventuell allmän vaccination mot HPV 16 och 18 krävs en noggrann systematisk uppföljning. Exempelvis behöver man fastställa effekten av en allmän barnvaccination på de vaccinerade kvinnornas vilja att delta i gynekologiska cellprovskontroller.

EKONOMISKA ASPEKTER *Är allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i kombination med organiserad gynekologisk cellprovskontroll kostnadseffektiv i Sverige?* En allmän barnvaccination av flickor mot HPV 16 och 18 i Sverige beräknas kosta cirka 200 miljoner kronor per år. Med en påfyllnadsdos blir kostnaden drygt 260 miljoner kronor. Vaccination även av pojkar skulle fördubbla dessa kostnader.

I flera hälsoekonomiska modellstudier har kostnaderna för HPV-vaccination av 12-åriga flickor analyserats. Beräknad kostnad per vunnet levnadsår varierar från mindre än 100 000 till drygt 450 000 kronor, under förutsättning att de vaccinerade kommer att ingå i program för gynekologiska cellprovskontroller. Relationen mellan kostnad och effekt påverkas bl a av vaccinets pris och andelen cancerfall som skulle kunna förebyggas med en vaccination. Det senare antogs i samtliga studier vara 70 procent och i ingen studie varierades detta antagande. Andelen cancerfall som skulle kunna påverkas av en vaccination mot HPV 16 och 18 kan vara lägre. Effekten av en allmän barnvaccination kan således ha överskattats i samtliga modellstudier.

Vaccinpriset är också av avgörande betydelse för bedömningen av kostnadseffektiviteten. Ett reducerat pris ökar sannolikheten för att en allmän barnvaccination bedöms vara kostnadseffektiv i relation till en alternativ användning av resurserna i hälso- och sjukvården.

ETISKA ASPEKTER Livmoderhalscancer är en allvarlig sjukdom. Det kan därför anses vara motiverat att införa en åtgärd som skulle kunna förebygga en del av dessa fall. Å andra sidan kan det anses oetiskt att satsa resurser på detta då effekten på framtida sjuklighet och dödlighet ännu inte är känd. Ställningstagandet kompliceras också av att den eventuella effekten på sjuklighet och dödlighet ligger flera decennier fram i tiden.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på;

Evidensstyrka 1 – starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en god systematisk översikt.

Evidensstyrka 2 – måttligt starkt vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av en studie med högt bevisvärde och minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Evidensstyrka 3 – begränsat vetenskapligt underlag. Slutsatsen stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Otillräckligt vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras eftersom identifierade studier saknar tillräckligt bevisvärde.

Motsägande vetenskapligt underlag – Inga slutsatser kan dras när det finns studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat är motstridiga.

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer

Rapporten är framtagen av SBU i samarbete med:

- **Kari Johansen**, med dr, klinisk virolog och barnläkare, Karolinska Institutet och Smittskyddsinstitutet.

Rapporten har granskats av:

- **Marta Granström**, professor och överläkare, Klinisk mikrobiologi, Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset,
- **Björn Strander**, med dr och överläkare, Onkologiskt centrum, Västra sjukvårdsregionen.

Synpunkter på manuskriptet har även beaktats från:

- **Pär Sparén**, professor, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet,
- **Göran Wadell**, professor, Institutionen för klinisk mikrobiologi – Virologi, Umeå universitet.

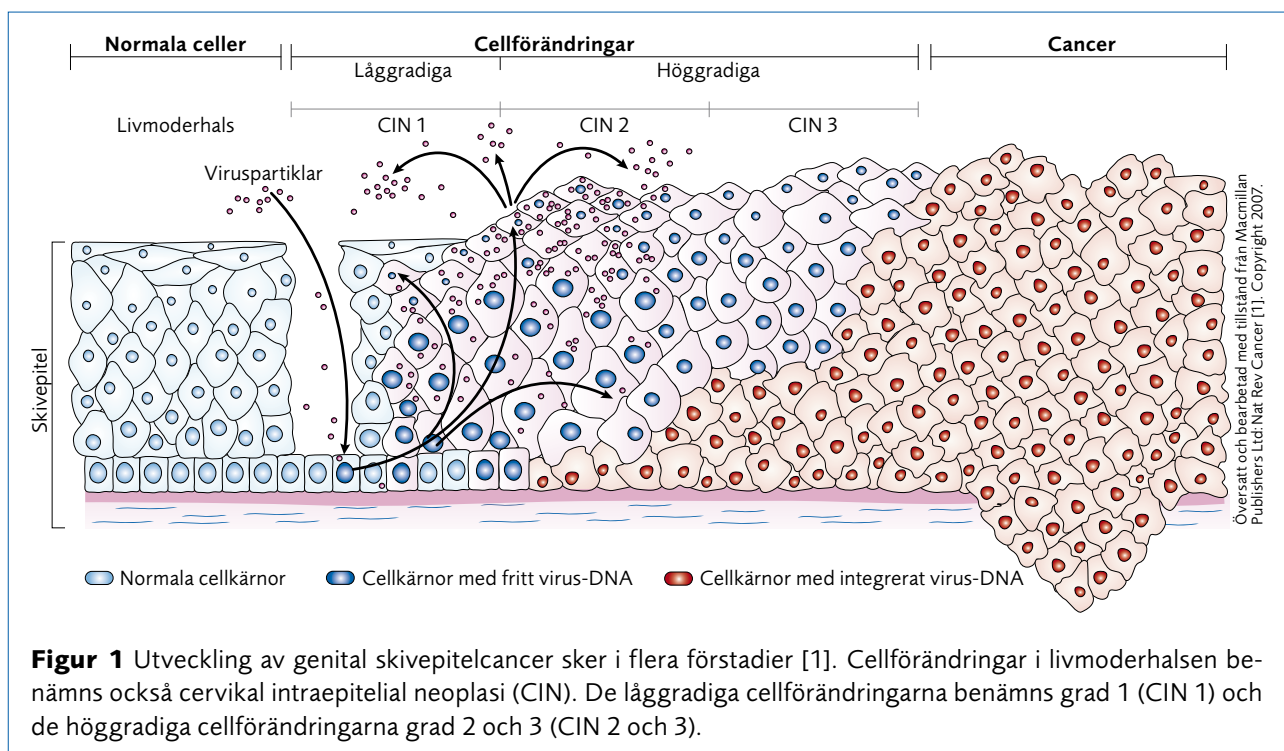
Projektledare:

- **Susanne Vilhelmsdotter Allander**, SBU.
E-post: allander@sbu.se,
- **Anders Norlund**, SBU.
E-post: norlund@sbu.se.

Problembeskrivning

En förutsättning för att livmoderhalscancer (cervixcancer) ska utvecklas är att livmoderhalsen infekterats med ett eller flera humana papillomvirus (HPV). Dessa infektioner ger oftast inga symtom och de flesta självläker. De kan dock bli kvarstående (persisterande) och leda till cellförändringar. Hos en del kvinnor utvecklas cellförändringarna i livmoderhalsen med tiden till cancer [1] (se Figur 1). De två vanligaste formerna av livmoderhalscancer är skivepitelcancer och adenokarcinom. Åttio procent av fallen är skivepitelcancer som oftast utvecklas genom flera förstadier.

Förekomsten av livmoderhalscancer och dödligheten i sjukdomen är högst i bl.a. Latinamerika, Afrika söder om Sahara och Sydostasien, och lägst i Västeuropa, Nordamerika och Japan [2]. En viktig orsak till minskat insjuknande i vissa länder är att program för regelbundna gynekologiska cellprovskontroller (screening) har införts. Genom dessa kontroller kan cellförändringar upptäckas och avlägsnas i tidigt skede innan de riskerar att utvecklas till cancer. I Sverige infördes gynekologiska cellprovskontroller under 1960-talet och insjuknandet i livmoderhalscancer har sedan dess minskat med drygt 60 procent [3]. Årligen insjuknar cirka 450 kvinnor och cirka 150 dör i sjukdomen, vilket innebär att den numera är den femtonde vanligaste cancerformen hos svenska kvinnor [4,5].



HPV-infektioner är idag de vanligaste sexuellt överförda infektionerna hos både kvinnor och män. Risken att infekteras är som störst de första åren efter sexualdebut [6]. Mer än 90 procent av infektionerna självläker. Hos vissa kvinnor uppstår en kvarstående infektion. En kvarstående infektion med cancerframkallande (onkogena) HPV-typer anses vara en förutsättning för utveckling av livmoderhalscancer [6]. Enligt WHO:s International Agency for Research on Cancer (IARC) är arton HPV högrisk- eller möjliga högrisktyper för livmoderhalscancer [6] (se Faktaruta 1). Andra bidragande riskfaktorer för utveckling av livmoderhalscancer är rökning, långtidsbruk av p-piller, många graviditeter, ärftliga faktorer och samtidig infektion med klamydia eller herpesvirus. Från primär HPV-infektion till fullt utvecklade cancer kan det ta mycket lång tid, ofta mer än 20 år (se Figur 2). Genomsnittlig ålder för insjuknande i livmoderhalscancer i Sverige är 54 år [5].

Syftet med en allmän barnvaccination mot HPV är att förebygga livmoderhalscancer. Tanken är att vaccinerade individer ska utveckla ett skydd mot infektion med de onkogena HPV-typer som ingår i vaccinet. Dagens vacciner är riktade mot HPV 16 och 18, och inte mot alla HPV-typer som är associerade med livmoderhalscancer. I internationella studier har HPV 16 och 18 påvisats i två tredjedelar av fallen med livmoderhalscancer och i lägre frekvens i cellförändringar i livmoderhalsen [6]. En nyligen publicerad svensk studie beräknade att 39 procent av höggradiga cellförändringar, CIN 2+, var relaterade till HPV 16 och 18 [7] (se Faktaruta 1). Vaccination mot HPV 16 och 18 kan därför inte ersätta gynekologiska cellprovskontroller utan måste ses som ett komplement till dessa.

Två vacciner har godkänts för marknadsföring i Europa (Gardasil och Cervarix) [8,9]. Läkemiddelsförmånsnämnden (LFN) beslutar om eventuell subventionering av HPV-vaccin efter ansökan från de vaccinproducerande läkemedelsföretagen. För närvarande ingår Gardasil i läkemedelsförmånen för flickor 13–17 år³ [10]. Socialstyrelsen utreder och beslutar om ett eventuellt införande av HPV-vaccin i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. SBU granskar och värderar det publicerade vetenskapliga underlaget för specifika frågeställningar vilket utgör en del av underlaget i Socialstyrelsens utredning.

Frågor

Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 förebygga höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen? Utvecklar barn ett immunsvaret efter vaccination mot HPV 16 och 18 som är likvärdigt med det som uppmätts

³ LFN kan komma att ompröva detta beslut när Socialstyrelsen tagit ställning till om vaccination mot HPV ska ingå i det allmänna barnvaccinationsprogrammet.

Faktaruta 1 Humana papillomvirus (HPV).

Virus struktur och arvs massa

HPV är små icke-höljebärande DNA-virus. Virusgenomet är en dubbelsträngad cirkulär DNA-molekyl bestående av 7 900 nukleotider. Genomet varierar avsevärt och hittills har mer än 100 HPV-typer identifierats [6]. Även inom en viss HPV-typ förekommer variation. HPV 16-stammar från olika världsdelar skiljer sig cirka 2 procent från varandra.

HPV infekterar hud och slemhinnor

HPV indelas i de typer som främst infekterar hud och de som främst infekterar slemhinnor. Ett fyrtiotal HPV-typer kan infektera slemhinnor kring könsorgan (livmoderhals, vagina, vulva, penis), ändtarm, tonsiller och larynx. HPV kan leda till en kvarstående infektion, som i sin tur kan leda till cellförändringar, förstadier av cancer och etablerad cancer. HPV delas också in i hög- och lågrisktyper avseende sin association till cancerutveckling.

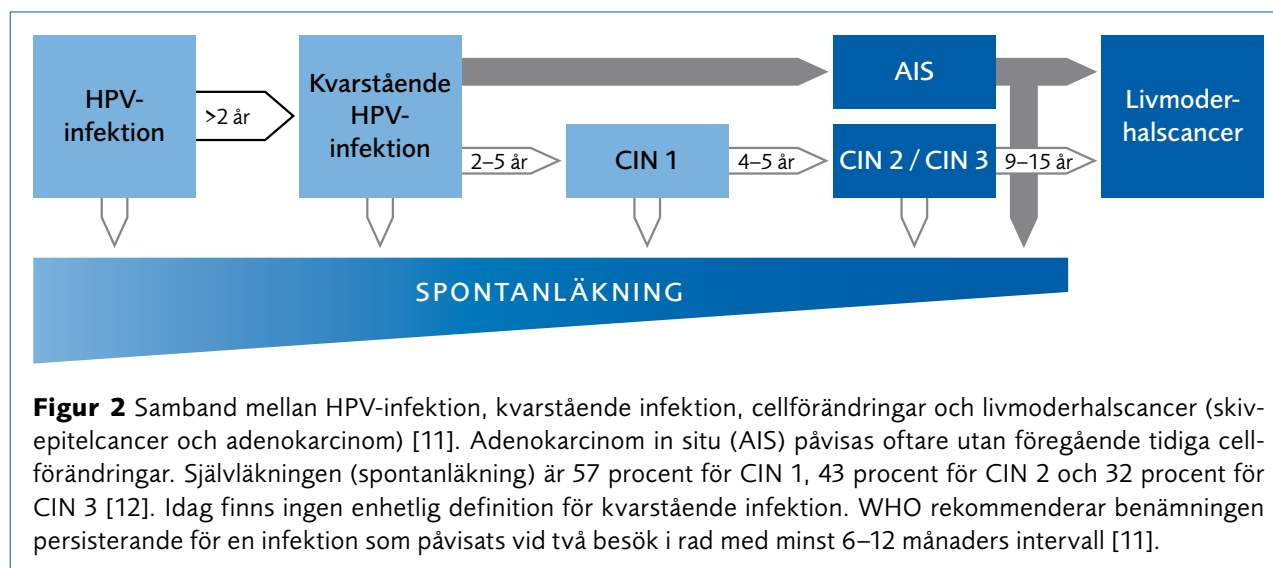
HPV-typer associerade med cellförändringar och livmoderhalscancer

Enligt IARC är arton HPV högrisk- eller möjliga högrisktyper avseende livmoderhalscancer [6]. HPV har påvisats i mer än 90 procent av fallen med livmoderhalscancer [13,14]. I en studie av Munoz och medarbetare påvisades HPV i 2 855 av 3 085 fall av livmoderhalscancer (92,5 procent) [13]. Vanligast förekommande var HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 och 35. I 7,8 procent av de positiva proverna påvisades två eller fler HPV-typer samtidigt.

I internationella studier har HPV 16 och 18 påvisats i 20–25 procent av fallen som diagnostiserats med CIN 1, i 40–50 procent av fallen med CIN 2/3 och i 60–70 procent av fallen med adenokarcinom in situ eller livmoderhalscancer [6]. HPV 16 är vanligast förekommande vid livmoderhalscancer över hela världen [6,13].

I en svensk kohortstudie av 6 123 kvinnor, i åldrarna 32–38 år, som deltog i rutinmässig gynekologisk cellprovskontroll påvisades HPV 16 i 2,1 procent av cellproverna [15]. En fortsatt uppföljning av 5 696 av kvinnorna under 4,1 år visade att 148 kvinnor utvecklade CIN 2+ [7]. Kvinnor som var positiva för HPV-typerna 16, 31 och 33 hade signifikant högre risk att utveckla CIN 2+ än kvinnor positiva för HPV 18, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 och 66. Studien beräknade också att 39 procent av fallen med CIN 2+ var relaterade till HPV 16 och 18.

Diagnostik av HPV-infektioner och bestämning av vilka HPV-typer som förekommer vid höggradiga cellförändringar och livmoderhalscancer utförs inte rutinmässigt i Sverige.



efter vaccination av unga kvinnor? Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 minska framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer i Sverige? Är allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i kombination med organiserad gynekologisk cellprovskontroll kostnadseffektiv i Sverige?

Avgränsning och redovisning av tillvägagångssättet vid utvärderingen

För att försöka besvara frågan om allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 kan minska framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer har en systematisk litteraturgenomgång gjorts av randomiserade kliniska prövningar av vaccination mot HPV 16 och 18 och dess förmåga att förebygga cellförändringar i livmoderhalsen (CIN). WHO rekommenderar att höggradiga cellförändringar (CIN 2+) används som surrogatmått för livmoderhalscancer vid utvärdering av skyddseffekt av HPV-vacciner [11].

Inga studieresultat angående HPV-vaccinernas förebyggande effekt mot infektion eller cellförändringar har rapporterats efter vaccination av barn, den potentiella målgruppen för en eventuell allmän vaccination. Där emot har immunsvaret efter vaccination mot HPV 16 och 18 studerats hos barn och jämförts med immunsvaret hos unga kvinnor. Dessa studier har granskats för att försöka besvara frågan om barn utvecklar ett immunsvaret som är likvärdigt med det som har uppmätts hos unga kvinnor.

HPV-vaccinernas eventuella skyddseffekt mot andra, ovanligare, cancerformer och kondylom har inte utvärderats i denna rapport.

I den hälsoekonomiska utvärderingen har enbart modellstudier av vaccination mot HPV 16 och 18 avseende livmoderhalscancer beaktats.

Beskrivning av metoden

Vaccination mot HPV syftar till att förebygga cancer genom att vaccinerade individer utvecklar ett skyddande immunsvaret. Detta består av ett cellmedierat immunsvaret och HPV-typspecifika neutraliserande antikroppar mot de onkoga HPV-typer som ingår i vaccinet.

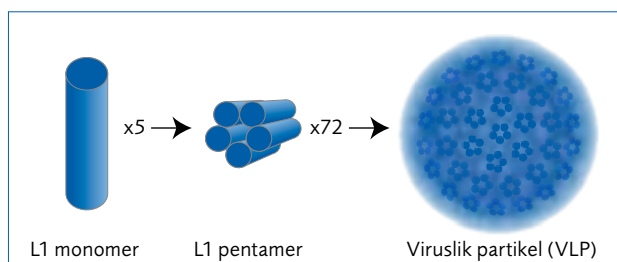
Två vacciner mot HPV 16 och 18 marknadsförs i Europa [8,9]. Det ena vaccinet innehåller de två HPV-typerna 16 och 18 (Cervarix) och det andra innehåller de fyra HPV-typerna 6, 11, 16 och 18 (Gardasil). HPV 6 och 11 är associerade med utveckling av könsvärtor (kondylom) och räknas inte till de onkoga för livmoderhalscancer [6]. Som grundvaccination ges Gardasil månad 0, 2 och 6, medan Cervarix ges månad 0, 1 och 6. Möjligheten att ge grundvaccinationen med längre intervall eller vid två tillfällen undersöks, se avsnittet "Pågående studier". En närmare beskrivning av vaccinerna presenteras i Tabell 1.

Vaccinerna innehåller förutom viruslika partiklar (se Figur 3) också ämnen för att förstärka immunsvaret efter vaccination, adjuvans. Gardasil innehåller ett adjuvans bestående av amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat. Cervarix innehåller AS04 som består av aluminiumhydroxid och 3-O-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL). MPL är ett derivat av en lipopolysackarid från *Salmonella Minnesota R595* som förändrats för att behålla sin immunstimulerande kapacitet men med minskad toxicitet [16].

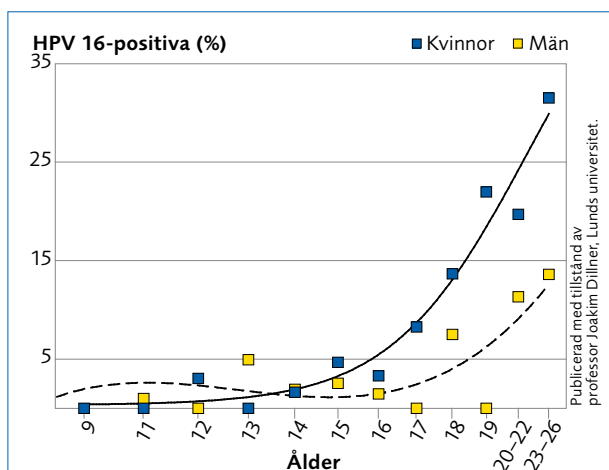
Vaccin innehållande AS04 har inte tidigare getts till barn. Ett vaccin mot hepatit B som innehåller AS04 har godkänts i Europa för vaccination av individer från 15 års ålder med nedsatt njurfunktion (Fendrix). Vaccination med Fendrix har visats ge en större andel seropositiva individer och högre antikropps nivåer jämfört med sedvanligt hepatit B-vaccin med aluminiumadjuvans [17,18]. Dock rapporterades en större andel individer med lokala reaktioner.

Tabell 1 Beskrivning av dagens vacciner mot HPV, Gardasil och Cervarix [8,9].

	Gardasil	Cervarix
HPV-typer i vaccinet	20/40/40/20 µg L1 VLP av HPV 6/11/16/18	20/20 µg L1 VLP av HPV 16/18
Adjuvans	225 µg aluminiumhydroxifosfatsulfat	AS04 (500 µg aluminiumhydroxid och 50 µg av 3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A)
Övriga tillsatser	Natriumklorid, L-histidin, polysorbat 80, natriumborat	Natriumklorid, natriumdivätefosfatdihydrat
Vaccinproduktion	Viruslika partiklar framställda i jästceller, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (stam 1895)	Viruslika partiklar framställda i baculovirus-infekterade Hi-5 Rix4446-celler från <i>Trichoplusia ni</i>
Indikationer	Förebyggande av höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen (CIN 2/3) och vulva (VIN 2/3), livmoderhalscancer och externa genitila vårtor (kondylom) orsakade av HPV 6, 11, 16 och 18	Förebyggande av höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen (CIN grad 2 och 3) och livmoderhalscancer orsakade av HPV 16 och 18
Kontraindikationer	Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot övriga tillsatser. Administrering ska senareläggas vid akut sjukdom med hög feber	
Dostillfällen	Månad 0, 2, 6 Behovet av eventuell påfyllnadsdos är inte fastställt	Månad 0, 1, 6 Behovet av eventuell påfyllnadsdos är inte fastställt
Administration	Intramuskulärt	Intramuskulärt
Användning tillsammans med andra vacciner	Samtidig administrering av Gardasil och rekombinant hepatit B-vaccin interfererade inte med immunsvaret för de aktuella HPV-typerna	Det finns inga data från samtidig administrering av Cervarix och andra vacciner
Utbytbarhet	Då studier saknas avseende utbytbarhet mellan de båda vaccinerna ska hela serien om tre doser ges med ett av dessa vacciner	
Interaktioner	I alla kliniska prövningar uteslöts personer som fått immunglobulin eller blodprodukter inom 6 månader före första vaccindosen	I alla kliniska prövningar uteslöts personer som fått immunglobulin eller blodprodukter inom 3 månader före första vaccindosen


Figur 3 Principen för produktion av viruslika partiklar (VLP) av kapsidproteinet L1.

De flesta vacciner mot virusjukdomar framställs efter odling av virus i cellkultur. HPV går inte att odla varför man har använt viruslika partiklar som framställts med hjälp av genteknik. Dessa VLP bildas spontant av L1-monomerer från varje enskild HPV-typ som inkluderas i vaccinet. VLP saknar virus arvs massa, och kan därför inte infektera celler eller föroka sig hos den vaccinerade. VLP-vaccin liknar således ett avdödat, inaktiverat viralt vaccin.


Figur 4 Förekomst av HPV 16-specifika antikroppar hos svenska barn, ungdomar och unga vuxna baserat på ett serummaterial insamlat 1997 [19]. En tydlig ökning av andelen barn som är seropositiva för HPV 16 ses från tidpunkten för sexualdebut vid 15–16 års ålder.

tioner (rodnad och svullnad) och systemiska reaktioner (huvudvärk och symtom från mage och tarm) bland dem som fått hepatit B-vaccin med AS04 (Fendrix).

Målgrupp

Wilka barngrupper som ska omfattas av en eventuell allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 utreds för närvarande av Socialstyrelsen. Som framgår i avsnittet "Patientnytta" är det visat att skyddseffekten av vaccinerna är högst hos unga kvinnor som vid vaccinationen inte hade tecken på tidigare eller aktuell infektion med HPV 16 eller 18. Det är också känt att andelen seropositiva individer ökar snabbt åren efter sexualdebut (se Figur 4). En eventuell allmän barnvaccination bör därför ges före förväntad sexualdebut. Möjliga vaccinationsstrategier är att vaccinera enbart flickor eller både flickor och pojkar, samt möjligheten till samtidig vaccination av flera årskullar vid en introduktion (se även avsnittet "Ekonomiska aspekter").

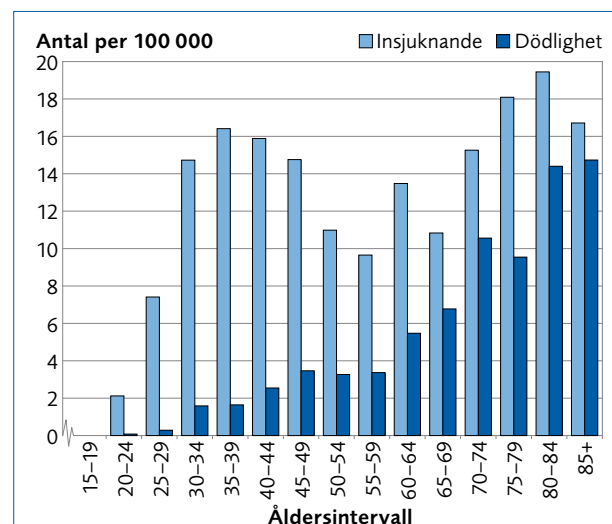
Relation till andra metoder

Vaccination mot HPV är en så kallad primärpreventiv metod med syfte att minska risken för framtida utveckling av livmoderhalscancer. Det finns en annan primärpreventiv metod, användande av kondom, vars förmåga att skydda mot HPV-infektion varit omdebatterad och svårstuderad. Winer och medarbetare presenterade 2006 en studie av kvinnliga universitetsstudenter i USA och deras risk att smittas med HPV relaterat till den manlige partners användande av kondom [20]. Resultaten visade att risken att kvinnorna skulle få en HPV-infektion minskade med 70 procent om den manlige partnern regelbundet använde kondom under hela samlaget.

I Sverige används för närvarande en sekundärpreventiv metod, gynekologiska cellprovskontroller, som rekommenderas ske vart tredje år mellan 23 och 50 års ålder och därefter vart femte år till 60 års ålder. Sjuttioåtta procent⁴ av kvinnorna i dessa åldrar deltog i regelbundna cellprovskontroller 2002 [21]. Insjuknandet i livmoderhalscancer har minskat med drygt 60 procent sedan 1960-talet [3]. Genomsnittsåldern för insjuknande är cirka 54 år (se Figur 5). Hos unga kvinnor som diagnostiseras med livmoderhalscancer upptäcks idag hälften av fallen i ett så tidigt skede att sjukdomen kan botas på ett sätt som bevarar fertiliteten [22]. Två tredjedelar av cancerfallen drabbar idag kvinnor som inte har deltagit i cellprovskontrollen. Majoriteten av de avancerade cancerfallen med dålig prognos återfinns i denna grupp.

Att lägga till HPV-testning av cellprovet inom ramen för den gynekologiska cellprovskontrollen har föreslagits

som en metod för att förbättra och tidigarelägga upptäckten av cellförändringar. I en svensk studie randomiserades drygt 13 000 kvinnor i åldrarna 32–38 år till enbart cellprov eller cellprov plus HPV-testning [23]. Upptäckt av höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen kunde tidigareläggas hos 40–50 procent av dem som HPV-testades. Studiens uppföljningstid var drygt fyra år.



Figur 5 Diagrammet visar ett genomsnittsvärde för insjuknande (åren 2001–2005) och dödlighet (åren 2000–2004) i livmoderhalscancer per 100 000 kvinnor [4,5]. Genomsnittsåldern för insjuknande var under denna period 54 år och för död 67 år.

Patientnytta

Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 förebygga höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen?

Skyddseffekt mot cellförändringar hos unga kvinnor

Det finns inga publicerade studier av skydd mot cellförändringar efter vaccination av barn. Skyddseffekten mot cellförändringar har utvärderats hos unga kvinnor i åldrarna 15–25 år för Cervarix och 16–26 år för Gardasil. Fem randomiserade kliniska prövningar av vaccination mot HPV 16 och 18 har redovisat histopatologiska cellförändringar i livmoderhalsen, CIN, som resultatmätt [24–30] (se Tabell 2). I tre av dessa studier har även immunsvaret studerats. Den genomsnittliga åldern var i samtliga studier cirka 20 år. Två av studierna har som primärt resultatmätt CIN 2+ där HPV 16 eller 18 påvisas i förändringen [27,30].

Gardasil

I en fas III-studie av Gardasil, FUTURE II, inkluderades 12 167 unga kvinnor som före studiestart hade haft normala cellprov [27]. Genomsnittlig uppföljningstid var tre år. I vaccingruppen utvecklade 219 av 6 087 kvinnor

⁴ Frekvensen innefattar såväl de som deltagit i ett organiserat program som de som själva, utanför den organiserade screeningens ram, genomgår gynekologisk undersökning som även omfattar cellprovskontroll.

Tabell 2 Skyddseffekt mot cellförändringar hos unga kvinnor efter vaccination mot HPV 16 och 18.

Författare År, referens	Villa et al 2005, 2006 [24,25]	Garland et al 2007 [26]	FUTURE II study group 2007 [27]	Harper et al 2004, 2006 [28,29]	Paavonen et al 2007 [30]
Studiedesign	RCT, fas II	RCT, fas III	RCT, fas III	RCT, fas II	RCT, fas III
Intervention (I)	Gardasil Administration månad 0, 2, 6			Cervarix Administration månad 0, 1, 6	
Kontroll (K)	Placebo med aluminiumhydroxifosfatsulfat			Placebo med aluminiumhydroxid	Hepatit A-vaccin med aluminiumhydroxid
Inklusionskriterier	Friska, icke-gravida kvinnor som före studiestart hade haft normala cellprov*				
	Tidigare sexualpartners ≤4			Tidigare sexualpartners ≤6	
	16–23 år	16–24 år	15–26 år	15–25 år	15–25 år
Antal individer	552	5 455	12 167	1 113	18 644
Bortfall	93% fullföljde 3 vaccinationer. 13% avbröt studien till månad 36	95% fullföljde 3 vaccinationer	98% fullföljde 3 vaccinationer	93% fullföljde 3 vaccinationer. 15% avbröt studien till månad 18	92% fullföljde 3 vaccinationer. 5% avbröt studien
Resultat (ITT)	n=552 <u>CIN 1–3</u> I: 0/258 K: 7/256	n=5 455 <u>CIN 2</u> I: 36/2 723 K: 51/2 732 <u>CIN 3</u> I: 39/2 723 K: 44/2 732 <u>AIS</u> I: 1/2 723 K: 6/2 732	n=12 167 <u>CIN 2+</u> I: 219/6 087 K: 266/6 080 <u>med HPV 16 el 18</u> I: 83/6 087 K: 148/6 080	Redovisas ej	Redovisas ej
Resultat (PP)**	Resultatmättet CIN 2+ där HPV 16 el 18 påvisas i förändringen redovisas ej	Resultatmättet CIN 2+ där HPV 16 el 18 påvisas i förändringen redovisas ej***	n=10 565 <u>CIN 2+ med HPV 16 el 18**</u> I: 1/5 305 K: 42/5 260	n=951 <u>CIN 2+ med HPV 16</u> I: 0/481 K: 5/470	n=15 626 <u>CIN 2+ med HPV 16 el 18**</u> I: 2/7 788 K: 21/7 838
Genomsnittlig uppföljningstid	3 år/5 år	3 år	3 år	47,7 mån (standardavvikelse 3,4 mån)	14,8 mån (standardavvikelse 4,9 mån)
Bevisvärde	****	Medelhögt	Högt	Lågt	Högt
Resultatmätt immunsvär	Se Tabell 3a	–	1 512 kvinnor studerades avseende immunsvär	Se Tabell 3b	–

* I studien av Garland et al även: utan tidigare kända kondylom. I studien av Harper et al även: utan behandling för kondylom eller cytologiska avvikelser före studiestart, seronegativa för HPV 16 och 18 samt PCR-negativa för 14 högrisk HPV-typer vid studiestart.

** Analysgrupperna skiljer sig mellan studierna. FUTURE II: Sero- och DNA-negativa för HPV 16 eller 18 dag 1 samt DNA-negativa för HPV 16 eller 18 månad 7. Fått 3 vaccindoser och följt protokollet. PATRICIA (Paavonen): Sero- och DNA-negativa för HPV 16 eller 18 dag 0. Fått minst 1 vaccindos.

*** Skyddseffekten anges för varje enskilt effektmått i per protokoll-gruppen (n=4 499): 100 procent (95 procent KI, 81–100) för CIN 2, 100 procent (95 procent KI, 76–100) för CIN 3 och 100 procent (95 procent KI, 15–100) för AIS med påvisande av HPV 6, 11, 16 eller 18.

**** Studien ej bevisvärderad då skyddseffekt för CIN 2+ ej redovisas.

AIS = Adenokarcinom in situ; CIN = cellförändring i livmoderhalsen (cervikal intraepitelial neoplasia); I = Interventionsgrupp; ITT = Intention to treat; K = Kontrollgrupp; PP = Per protokoll; RCT = Randomiserad kontrollerad studie

CIN 2+ jämfört med 266 av 6 080 kvinnor i kontrollgruppen. Analys av HPV-typerna i dessa cellförändringar visade att 83 fall i vaccingruppen och 148 fall i kontrollgruppen var positiva för HPV 16 och/eller 18. Resultaten för alla kvinnor som inkluderats i studien (ITT-analys) visade att vaccinationen gav en skyddseffekt på 17 procent (95 procent KI⁵, 1–31) mot all CIN 2+ och 44 procent mot CIN 2+ där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen (95 procent KI, 26–58).

I studien utvärderades också skyddseffekten hos de 10 565 unga kvinnor som befanns vara HPV-naiva⁶, fått samtliga tre vaccindoser och följt studieprotokollet [27]. I denna per protokoll-grupp utvecklade 1 av 5 305 kvinnor i vaccingruppen och 42 av 5 260 kvinnor i kontrollgruppen CIN 2+ där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen, motsvarande en skyddseffekt på 98 procent (95 procent KI, 86–100).

För per protokoll-gruppen presenteras inte det totala antalet fall av CIN 2+. Detta presenteras dock för de kvinnor som inte hade tecken på en tidigare eller pågående infektion med HPV 16 och 18 (var både sero- och DNA-negativa för HPV 16 och 18) vid studiestart. Av dessa kvinnor utvecklade 95 av 4 693 i vaccingruppen och 130 av 4 703 i kontrollgruppen CIN 2+, motsvarande en skyddseffekt på 27 procent mot all CIN 2+ (95 procent KI, 4–44).

Cervarix

En interimanalys har rapporterats för en fas III-studie av Cervarix, PATRICIA, som inkluderade 18 644 unga kvinnor som före studiestart hade haft normala cellprov [30]. Genomsnittlig uppföljningstid var 15 månader. Skyddseffekten mot CIN 2+ för alla kvinnor som ingick i studien har ännu inte rapporterats. Effekten har däremot utvärderats hos de kvinnor som var sero- och DNA-negativa för HPV 16 eller 18 dag 0, inte hade höggradiga cellförändringar vid studiestart, samt fått minst en vaccindos. I denna analysgrupp utvecklade 2 av 7 788 kvinnor i vaccingruppen och 21 av 7 838 kvinnor i kontrollgruppen CIN 2+ där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen. Detta motsvarar en skyddseffekt på 90,4 procent (97,9 procent KI, 53,4–99,3). I 61 procent av dessa fall med CIN 2+ påvisades minst en annan onkogen HPV-typ⁷.

Sammanfattning

Efter vaccination fick unga kvinnor, som vid studiestart inte hade tecken på tidigare eller aktuell infektion med

HPV 16 eller 18, mer än 90-procentigt skydd mot höggradiga cellförändringar där HPV 16 eller 18 påvisades i förändringen. Den genomsnittliga uppföljningstiden var som längst tre år. Vaccinernas skyddande effekt utvärderades således under kort tid efter genomförd vaccination. Detta skiljer situationen från en eventuell barnvaccination flera år före sexualdebut. Den skyddande effekten behöver då kvarstå under längre tid än man idag har data för.

Studierna kunde inte visa att vaccination mot HPV 16 och 18 hade någon skyddande effekt hos de unga kvinnor som redan var infekterade med dessa HPV-typer före vaccination. Om en kvinna däremot enbart var infekterad med den ena HPV-typen kunde vaccination fortfarande ge skydd mot den andra HPV-typen.

Utvecklar barn ett immunsvaret efter vaccination mot HPV 16 och 18 som är likvärdigt med det som uppmätts efter vaccination av unga kvinnor?

De resultatmätt som använts i studierna är andelen individer som utvecklar antikroppar (procent seropositiva) och uppnådda antikropps nivåer hos dessa efter vaccination. Det är inte känt vilken nivå av antikroppar som krävs för att individen ska ha ett skydd mot infektion.

För bestämning av HPV-specifika antikroppar finns ännu ingen standardiserad mätmetod eller referensenhet⁸ och det är inte möjligt att göra en direkt jämförelse mellan de två vaccinererna av immunsvaret efter vaccination. Däremot kan immunsvaret efter genomförd grundvaccination och avklingande immunitet över tid bedömas för respektive vaccin.

Immunsvaret hos unga kvinnor

I tre av de kliniska prövningarna som presenteras i Tabell 2 undersöktes även immunsvaret hos unga kvinnor efter vaccination mot HPV 16 och 18.

Gardasil

I två randomiserade, placebokontrollerade studier undersöktes immunsvaret hos unga kvinnor efter vaccination med Gardasil [25,27,31,32] (se Tabell 3a). Resultat från studien av Villa och medarbetare visade att efter 36 månaders observation var samtliga studiedeltagare seropositiva avseende HPV 16 (n=177) medan endast 76 procent var seropositiva avseende HPV 18 (n=196) [31]. Hos de seropositiva individerna sjönk antikroppshalterna mot samtliga HPV-typer i vaccinet under observations-tiden, till cirka 10–15 procent av ursprungshalterna efter

⁵ Konfidensintervall.

⁶ I de kliniska prövningarna av Gardasil introduceras begreppet HPV-naiv för kvinnor som var seronegativa för HPV 16 eller 18 dag 1 och HPV-DNA-negativa för HPV 16 eller 18 dag 1 och studiemånad 7.

⁷ HPV 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58 eller 68.

⁸ De två vaccinproducenterna har använt egna mätmetoder. Immunsvaret efter vaccination med Gardasil mäts med en icke kommersiell cLIA-teknik och anges i mMU/mL (mMU = milliMerck Units). Immunsvaret efter vaccination med Cervarix mäts med en icke kommersiell ELISA-teknik och anges i ELISA-enheter/mL. Företagens mätmetoder skiljer sig också avseende bestämning av seropositivitet. Sensitiviteten i analysen kan påverka andelen seropositiva och resultat kan inte jämföras mellan de båda preparaten.

genomförd grundvaccination. Även det fåtal kvinnor som var seropositiva för HPV 16 eller 18 före grundvaccinationen erhöll ett likvärdigt antikroppssvar [31]. Hos de studiedeltagare som följdes i fem år efter vaccination föll antikroppshalterna ytterligare något mellan 36 och 60 månader [32].

Observationen att antikroppshalterna mot HPV 18 avklingar i större utsträckning bekräftas av resultaten från en substudie till FUTURE II [27]. Av de studiedeltagare som hade erhållit alla vaccindoser inom ett år var 99 procent seropositiva mot HPV 16 (n=953) och 68 procent seropositiva mot HPV 18 (n=1 059) efter 24 månader. Den kliniska betydelsen av förlust av påvisbara HPV 18-specifika antikroppar är oklar. Studien av Olsson och medarbetare visade att även dessa individer utvecklade ett immunologiskt minne [32] (se avsnittet "Långsiktigt immunologiskt minne och behov av påfyllnadsdos").

Cervarix

I en randomiserad, placebokontrollerad studie undersöktes immunsvaret hos 1 113 unga kvinnor efter vaccination med Cervarix [28,29] (se Tabell 3b). Resultat redovisas endast för individer som var seronegativa för HPV 16 och 18 samt HPV-DNA-negativa för 14 högrisktyper vid studiestart. Andelen seropositiva individer 18 månader efter genomförd vaccination var 100 procent för båda HPV-typerna [28]. Antikroppshalterna avklingade under observationstiden till 10–15 procent av de halter som uppmättes en månad efter avslutad grundvaccination. I en långtidsuppföljning av en subgrupp av studiedeltagarna (n=776) 51–53 månader efter grundvaccination noterades att ≥99 procent var seropositiva mot både HPV 16 och 18 [29].

I en randomiserad fas II-studie utvärderades olika adjuvans, AS04 jämfört med enbart aluminiumhydroxid, tillsammans med vaccin mot HPV 16 och 18 [33]. I en mindre grupp friska kvinnor i åldrarna 18–30 år påvisades såväl högre antikroppshalter som fler specifika B-minnesceller dag 60 och 210 efter vaccination hos dem som fått AS04 jämfört med dem som fått enbart aluminiumhydroxid. Antikropps nivåerna mot HPV 16 och 18 var 1,5–3,2 gånger högre hos gruppen som fick AS04 jämfört med dem som fick enbart aluminiumhydroxid [33]. Den kliniska betydelsen av detta är inte säkerställd.

Båda vaccinproducenterna har undersökt immunsvaret hos fler unga kvinnor [8,9] än vad som publicerats och presenteras i Tabell 3a och 3b.

Långsiktigt immunologiskt minne och behov av påfyllnadsdos

Gardasil

Det långsiktiga immunologiska minnet efter vaccination med Gardasil har studerats i en randomiserad, placebo-

Tabell 3a Immunsvar hos unga kvinnor efter vaccination med Gardasil. Antikropps nivåer i serum, GMT (mätmetod: icke kommersiell cLIA), samt seropositivitet för HPV 16 och 18 efter vaccination.

Uppföljning	HPV-typ	Mån	N	GMT, mMU/mL	95% KI	% seropos
Uppföljning till 36 månader Villa et al, 2006 [31]	Vaccingrupp					
	16	2	194	147	123–177	–
		7	194	3 892	3 324–4 558	100
		36	177	509	436–593	100
	18	2	219	14	12–16	–
		7	219	801	694–925	100
		36	196	60	49–74	76
	Placebogrupp					
	16	2	184	6,4	6,0–6,9	–
		7	185	6,5	6,2–6,9	–
		36	170	7,7	6,8–8,8	–
	18	2	208	4,5	4,2–4,9	–
7		209	4,6	4,3–5,0	–	
36		193	4,8	4,4–5,2	–	
Före och efter påfyllnadsdos månad 60 Olsson et al, 2007 [32]	Vaccingrupp					
	16	7	–	3 870	3 157–4 744	–
		60	82	404	313–522	99
		60+ 1 v	81	4 466	3 095–6 445	100
		61	81	5 714	3 830–8 525	99
	18	7	–	741	577–952	–
		60	85	43	32–63	65
		60+ 1 v	84	1 033	754–1 416	98
		61	86	1 230	904–1 672	98

KI = Konfidensintervall; mMU = MilliMerck Units

kontrollerad studie omfattande 241 unga kvinnor som 60 månader efter dos 1 i grundvaccinationsserien fick en planerad påfyllnadsdos av Gardasil [32] (se Tabell 3a). Resultaten visade 1,3–4,2 gånger högre halter av antikroppar för respektive HPV-typ jämfört med toppvärdet vid månad 7 efter grundvaccinationen. Individer som fick en påfyllnadsdos svarade lika bra oavsett om de före påfyllnadsdosen var seropositiva eller seronegativa. En majoritet av de 35 procent av kvinnorna som saknade antikroppar mot HPV 18 månad 60 svarade också bra. Dessa data visade att vaccinet inducerar ett immunologiskt minne. Studien hade kort uppföljningstid efter påfyllnadsvaccinationen.

Tabell 3b Immunsvar hos unga kvinnor efter vaccination med Cervarix. Antikropps nivåer i serum, GMT (mätmetod: icke kommersiell ELISA), samt seropositivitet för HPV 16 och 18 efter vaccination.

Uppföljning	HPV-typ	Mån	N	GMT, ELISA-enh/mL	95% KI	% seropos
Uppföljning till 18 månader Harper et al, 2004 [28]	Vaccingrupp					
	16	0	352	4,0	4,0–4,0	0
		7	351	5 334	4 767–5 970	100
		18	348	801	706–909	100
	18	0	352	3,5	3,5–3,5	0
		7	351	3 365	3 015–3 755	99,7
		18	348	480	424–544	100
	Placebogrupp					
	16	0	310	4,0	4,0–4,0	0
		7	310	4,2	4,0–4,3	3,2
		18	310	4,2	4,1–4,3	3,2
	18	0	310	3,5	3,5–3,5	0
7		310	3,6	3,5–3,7	1,3	
18		310	3,5	3,5–3,6	0,3	
Uppföljning till 53 månader. Harper et al, 2006 [29]. Vården för GMT och 95% KI publicerade med tillstånd av GSK AB, Sverige.	Vaccingrupp					
	16	0	303	4,3	4,2–4,5	6
		7	303	4 189	3 758–4 670	100
		33–38	174	456	383–543	99
		51–53	40	628	458–861	100
	18	0	303	3,9	3,8–4,1	10
		7	303	3 360	3 045–3 707	100
		33–38	174	382	323–452	99
		51–53	40	375	280–503	100
	Placebogrupp					
	16	0	6	4,0	4,0–4,0	0
		7	6	4,7	3,1–7,3	17
33–38		146	4,8	4,3–5,3	10	
51–53		33	4,7	4,0–5,6	12	
18	0	6	3,5	3,5–3,5	0	
	7	6	4,0	2,8–5,7	17	
	33–38	146	4,2	3,8–4,5	12	
	51–53	32	4,4	3,6–5,3	9	

KI = Konfidensintervall

Cervarix

För Cervarix finns inga studieresultat avseende påfyllnadsdos av vaccinet.

Immunsvar hos barn

Immunsvar har utvärderats hos barn i åldrarna 9–15 år för Gardasil [34,35] respektive 10–14 år för Cervarix [36] (se Tabell 4). Den genomsnittliga åldern var cirka 12 år.

Gardasil

I båda studierna av Gardasil var andelen flickor och pojkar som var seropositiva för HPV 16 och 18 vid uppföljning efter 7 månader 99,5–100 procent [34,35]. För HPV 16 kvarstod seropositiviteten vid månad 18, medan den för HPV 18 sjönk till 91,5 procent för flickor respektive 92,5 procent för pojkar [34]. Den kliniska betydelsen av detta är oklar. I den ena studien jämfördes också immunsvar mellan flickor, pojkar och unga kvinnor [35].

Studieresultaten visade att flickor och pojkar initialt utvecklar signifikant högre antikroppshalter mot HPV 16 och 18 efter vaccination jämfört med unga kvinnor.

Cervarix

I en "non-inferiority"-studie⁹ jämfördes immunsvaret hos flickor med immunsvaret hos unga kvinnor efter vaccination med Cervarix [36]. Vid uppföljning månad 7 var 100 procent seropositiva för såväl HPV 16 som 18. Antikroppshalter mättes vid studiestart och 7 månader efter påbörjad vaccination.

Studieresultaten visade att flickor initialt utvecklar signifikant högre antikroppshalter mot HPV 16 och 18 efter vaccination jämfört med unga kvinnor.

Immunsvar hos barn som är seropositiva före grundvaccination

Förekomsten av HPV 16-specifika antikroppar hos barn före vaccination varierar mellan olika länder [37]. I Sverige har HPV 16-specifika antikroppar påvisats hos 1–2 procent av yngre barn [19]. I studien av Reisinger och medarbetare var 38 av 1 740 barn (2,2 procent) seropositiva för HPV 6, 11, 16 eller 18 före vaccination, varav 18 var seropositiva för HPV 16 och 5 för HPV 18 [34]. I studien av Block och medarbetare var 19 av 506 flickor (3,8 procent) och 7 av 508 pojkar (1,4 procent) seropositiva för HPV 6, 11, 16 eller 18 vid studiestart [35]. I studien av Pedersen och medarbetare var 3 procent av barnen seropositiva för HPV 16 (n=5) och 4 procent för HPV 18 (n=6) vid studiestart [36].

I vaccinstudierna (enligt Tabell 4) redovisades inte immunsvar för de barn som var seropositiva före vaccination som enskild grupp. I den ena studien av Gardasil [35] visade en poolad analys, av både de seropositiva och seronegativa barnen, högre antikropps nivåer än analysen av enbart de seronegativa barnen [35]. Det är inte känt om alla barn, även de som är seropositiva före grundvaccinationen, kommer att kunna få samma skydd mot infektion med HPV 16 och 18.

⁹ Studie som avser att visa att något inte är sämre.

Tabell 4 Immunsvar hos barn (och unga kvinnor) efter vaccination mot HPV 16 och 18. Antikropps nivåer i serum, GMT, samt seropositivitet för HPV 16 och 18 efter vaccination.

Författare År, referens	Reisinger et al 2007 [34]	Block et al 2006 [35]	Pedersen et al 2007 [36]																																																																																																																									
Studiedesign	RCT	"Non-inferiority"-studie	"Non-inferiority"-studie																																																																																																																									
Intervention (I)	Gardasil Administration månad 0, 2, 6		Cervarix. Olika produktions- omgångar av vaccinet testades. Administration månad 0, 1, 6																																																																																																																									
Kontroll (K)	Placebo innehöll ej HPV L1 VLP eller aluminiumadjuvans. Placebo och vaccin hade synliga skillnader*	Ingen kontrollgrupp	Ingen kontrollgrupp																																																																																																																									
Inklusions- kriterier	Friska flickor och pojkar 9–15 år som ej debuterat sexuellt	Friska flickor och pojkar 10–15 år som ej debuterat sexuellt. Friska, icke-gravida kvinnor 16–23 år med högst fyra tidigare sexualpartners**	Friska, icke-gravida flickor/kvinnor i åldrarna 10–14 år respektive 15–25 år med högst sex tidigare sexualpartners																																																																																																																									
Antal individer	1 781, varav 1 184 i vaccingruppen (I) och 597 i placebogruppen (K)	1 529, varav 506 flickor, 510 pojkar och 513 unga kvinnor	619, varav 616 vaccinerades; 158 flickor och 458 unga kvinnor																																																																																																																									
Bortfall	95% fullföljde samtliga tre vaccinationsdoser. 76 av 1 184 (I) respektive 46 av 597 (K) avbröt studien	95% fullföljde samtliga tre vaccinationsdoser. 39 flickor, 47 pojkar, respektive 86 unga kvinnor avbröt studien	Mer än 95% i varje grupp fullföljde samtliga tre vaccinationsdoser. 21 avbröt studien, varav 4 pga oönskade händelser																																																																																																																									
Resultat	<p><i>Per protokoll-gruppen</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HPV-typ</th> <th>n</th> <th>GMT, mMU/mL (95% KI)</th> <th>% seropos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Flickor: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>489</td> <td>4 490</td> <td>99,8</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>494</td> <td>1 071</td> <td>99,6</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Flickor: Månad 18</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>478</td> <td>1 250 (1 134–1 378)</td> <td>99,8</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>483</td> <td>181 (159–205)</td> <td>91,5</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pojkar: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>455</td> <td>6 316</td> <td>99,5</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>458</td> <td>1 581</td> <td>99,8</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pojkar: Månad 18</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>448</td> <td>1 402 (1 252–1 570)</td> <td>99,3</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>451</td> <td>233 (201–270)</td> <td>92,5</td> </tr> </tbody> </table>		HPV-typ	n	GMT, mMU/mL (95% KI)	% seropos	Flickor: Månad 7				16	489	4 490	99,8	18	494	1 071	99,6	Flickor: Månad 18				16	478	1 250 (1 134–1 378)	99,8	18	483	181 (159–205)	91,5	Pojkar: Månad 7				16	455	6 316	99,5	18	458	1 581	99,8	Pojkar: Månad 18				16	448	1 402 (1 252–1 570)	99,3	18	451	233 (201–270)	92,5	<p><i>Per protokoll-gruppen</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HPV-typ</th> <th>n</th> <th>GMT, mMU/mL</th> <th>% seropos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Flickor: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>424</td> <td>4 697</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>426</td> <td>916</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Pojkar: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>427</td> <td>5 638</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>429</td> <td>1 212</td> <td>99,7</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Unga kvinnor: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>306</td> <td>2 548</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>340</td> <td>453</td> <td>99,1</td> </tr> </tbody> </table>	HPV-typ	n	GMT, mMU/mL	% seropos	Flickor: Månad 7				16	424	4 697	100	18	426	916	100	Pojkar: Månad 7				16	427	5 638	100	18	429	1 212	99,7	Unga kvinnor: Månad 7				16	306	2 548	100	18	340	453	99,1	<p><i>Per protokoll-gruppen</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HPV-typ</th> <th>n</th> <th>GMT, ELISA- enh/mL (95% KI)</th> <th>% seropos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Flickor: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>150</td> <td>17 272 (15 118–19 734)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>150</td> <td>6 864 (5 976–7 883)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Unga kvinnor: Månad 7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>359</td> <td>7 293 (6 624–8 030)</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>364</td> <td>3 319 (3 023–3 643)</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	HPV-typ	n	GMT, ELISA- enh/mL (95% KI)	% seropos	Flickor: Månad 7				16	150	17 272 (15 118–19 734)	100	18	150	6 864 (5 976–7 883)	100	Unga kvinnor: Månad 7				16	359	7 293 (6 624–8 030)	100	18	364	3 319 (3 023–3 643)	100
HPV-typ	n	GMT, mMU/mL (95% KI)	% seropos																																																																																																																									
Flickor: Månad 7																																																																																																																												
16	489	4 490	99,8																																																																																																																									
18	494	1 071	99,6																																																																																																																									
Flickor: Månad 18																																																																																																																												
16	478	1 250 (1 134–1 378)	99,8																																																																																																																									
18	483	181 (159–205)	91,5																																																																																																																									
Pojkar: Månad 7																																																																																																																												
16	455	6 316	99,5																																																																																																																									
18	458	1 581	99,8																																																																																																																									
Pojkar: Månad 18																																																																																																																												
16	448	1 402 (1 252–1 570)	99,3																																																																																																																									
18	451	233 (201–270)	92,5																																																																																																																									
HPV-typ	n	GMT, mMU/mL	% seropos																																																																																																																									
Flickor: Månad 7																																																																																																																												
16	424	4 697	100																																																																																																																									
18	426	916	100																																																																																																																									
Pojkar: Månad 7																																																																																																																												
16	427	5 638	100																																																																																																																									
18	429	1 212	99,7																																																																																																																									
Unga kvinnor: Månad 7																																																																																																																												
16	306	2 548	100																																																																																																																									
18	340	453	99,1																																																																																																																									
HPV-typ	n	GMT, ELISA- enh/mL (95% KI)	% seropos																																																																																																																									
Flickor: Månad 7																																																																																																																												
16	150	17 272 (15 118–19 734)	100																																																																																																																									
18	150	6 864 (5 976–7 883)	100																																																																																																																									
Unga kvinnor: Månad 7																																																																																																																												
16	359	7 293 (6 624–8 030)	100																																																																																																																									
18	364	3 319 (3 023–3 643)	100																																																																																																																									
Kommentar	Resultat redovisas endast för per protokoll-gruppen, dvs de som följt studieprotokollet och var seronegativa för vaccinspecifika HPV-typer dag 1		Resultat redovisas endast för initialt seronegativa individer																																																																																																																									
Bevisvärde	Högt	Medelhögt	Medelhögt																																																																																																																									

* Sponsorn blindad. Eftersom man kunde skilja vaccin och placebo på utseendet, så förbereddes och gavs såväl vaccin som placebo av personal som inte på annat sätt var inblandad i omhändertagande eller monitorering av studien.

** Unga kvinnor utan tidigare cervicit, kondylom, cellförändringar eller onormala cellprov.

I = Interventionsgrupp; K = Kontrollgrupp; KI = Konfidensintervall; mMU = MilliMerck Units; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; VLP = Viruslik partikel

Kan allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 minska framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer i Sverige?

Data saknas ännu för vaccinernas effekt på sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer efter allmän vaccination i ett nationellt program.

Höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen kan vidareutvecklas till cancer. Upptäckt och behandling av höggradiga cellförändringar kan skydda kvinnor mot cancer i livmoderhalsen. Med denna utgångspunkt anses höggradiga cellförändringar vara ett accepterat surrogatmätt för livmoderhalscancer. Befintliga studier har primärt studerat effekten på höggradiga cellförändringar där HPV 16 eller 18 påvisas i förändringen.

Hur stor andel av sjuklighet i livmoderhalscancer som skulle kunna förebyggas med en allmän vaccination beror bl a på hur vanligt HPV 16 och 18 är i cellförändringar och i livmoderhalscancer. Rutinmässiga undersökningar av HPV vid cellförändringar och livmoderhalscancer görs inte i Sverige idag. I en svensk studie beräknades att 39 procent av fallen med CIN 2+, hos kvinnor 32–38 år, var relaterade till HPV 16 och 18 [7]. I en annan svensk studie analyserades HPV i gynekologiska cellprover före cancerdiagnos och 61 procent av livmoderhalscancerfallen (skivepitelcancerfallen) under 1969–2002 beräknades vara relaterade till HPV 16 och 18 [38].

Vid livmoderhalscancer kan också HPV 16 och/eller 18 påvisas samtidigt med andra onkogen HPV-typer (så kallade multiinfekterade fall). I en isländsk studie påvisades HPV 16 och 18 i totalt 72 procent av livmoderhalscancerfallen [39]. Men andelen cancerfall där endast HPV 16 och/eller 18 påvisades var 60 procent. Det är inte känt om vaccination mot HPV 16 och 18 skulle kunna förebygga de cancerfall där även andra HPV-typer påvisas.

Om man därför antar att 60 procent av fallen av livmoderhalscancer kan påverkas av en vaccination mot HPV 16 och 18, vaccinernas skyddseffekt är 90 procent och deltagandet i ett vaccinationsprogram är 95 procent, visar denna beräkning att drygt hälften av livmoderhalscancerfallen skulle kunna förebyggas.

Komplikationer och biverkningar

Detta avsnitt baseras på dokumentationen i EPAR (European Public Assessment Report) för respektive vaccin och har skrivits i samarbete med Läkemedelsverket [8,9].

Gardasil

Biverkningar vid injektionsstället rapporterades för 83 procent av individerna som vaccinerades med Gardasil, för 77 procent av dem som fick placebo med aluminium, och för 50 procent av dem som fick placebo utan aluminium. Skillnaden mellan vaccingruppen och placebo grupperna var signifikant. Smärta, rodnad och svullnad vid injektionsstället var mycket vanligt i samtliga tre grupper.

Allvarliga lokala reaktioner (svullnad eller rodnad >5 cm eller besvär som medförde oförmåga att arbeta) observerades hos 5 procent av individerna som fick Gardasil jämfört med hos 2 procent i placebo grupperna. Huvudvärk, illamående och andra systemiska reaktioner var vanligt förekommande (cirka 60 procent) såväl hos dem som fick Gardasil som i placebo grupperna. Feber förekom lika ofta (hos cirka 10 procent) i alla grupperna. Hög feber, >39,9 °C, noterades hos 0,1–0,2 procent av studiedeltagarna. De sju allvarliga oönskade systemiska händelser som inträffade bedömdes inte vara relaterade till vaccinationen med Gardasil. Säkerhetsprofilen var likartad för olika åldersgrupper och kön.

Fram till december 2006 hade mer än 2,1 miljoner doser Gardasil administrerats i USA. Den myndighet i USA som övervakar biverkningar efter vaccination hade mottagit totalt 542 rapporter till december 2006, dvs 25 rapporter per 100 000 givna doser [40]. Fem procent rapporterade allvarliga oönskade händelser. Vanligast bland dessa var yrsel, svimningar, feber och illamående. Tre barn som drabbades av svimningsanfall ådrog sig näsfrakturer. Tre fall av Guillain-Barrés syndrom och tre fall av facialis pares har rapporterats, vilket är ett lägre antal än förväntat.

Cervarix

Lokal smärta och ömhet rapporterades för 78 procent av individerna som vaccinerades med Cervarix, för 53 procent av dem som fick placebo med aluminium, och för 41 respektive 59 procent av dem som fick hepatit A-vaccin (två olika doser). Skillnaden mellan grupperna var signifikant.

Allvarliga lokala reaktioner rapporterades hos 6 procent av individerna som vaccinerades med Cervarix jämfört med hos 0,8–3,4 procent i kontrollgrupperna. Frekvensen systemiska biverkningar var jämförbar mellan dem som vaccinerats med Cervarix (67 procent) och dem som vaccinerats med hepatit A-vaccin (73 procent). Den var dock lägre för dem som fått placebo med aluminium (55 procent). Förekomsten av ledsmärta och muskelsmärta var något högre för dem som fått Cervarix (10,2 respektive 28 procent) jämfört med dem som fått hepatit A-vaccin (8,6 respektive 26,5 procent). Svår muskelsmärta var mer vanligt hos dem som vaccinerats med Cervarix jämfört med kontrollgrupperna. De flesta biverkningarna var milda till måttliga, kortvariga och gick tillbaka utan följd-tillstånd. Få deltagare (0,2 procent) avbröt studierna pga biverkningar. Allvarliga systemiska biverkningar rapporterades hos 2,8 procent av dem som fick Cervarix jämfört med 2,2–3,8 procent i kontrollgrupperna.

Allvarliga oönskade händelser som bedömdes kunna vara relaterade till vaccinationen inträffade i 11 fall hos dem som fick Cervarix jämfört med i 13 fall i kontrollgrupperna. Neurologiska sjukdomar rapporterades i fem fall för dem som fått Cervarix och i två fall i kontrollgrup-

perna. Det bedömdes som oklart om dessa händelser var relaterade till vaccinationen, och man kunde inte se någon anhopning av fallen i relation till tidsintervall eller antal vaccindoser. Dessa fall bedömdes inte visa på en ökad risk för demyeliniserande sjukdom eller annan neurologisk sjukdom [9].

Graviditeter har förekommit både hos dem som vaccinerats med Gardasil och hos dem som vaccinerats med Cervarix i de kliniska prövningarna. Det fanns inga tecken på att vaccination påverkade graviditetens förlopp, fosterdöd eller medfödda missbildningar. Dessa data räcker dock inte som underlag för att rekommendera användning av HPV-vaccin under graviditet.

Kunskapsluckor

Data saknas ännu för vaccinernas effekt på sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer efter allmän vaccination i ett nationellt program.

Ett relevant surrogatmått för att skatta vaccinernas förmåga att förebygga livmoderhalscancer är skyddseffekten mot höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen associerade med samtliga onkogen HPV-typer. De genomförda studierna har dock primärt analyserat effekten på höggradiga cellförändringar där HPV 16 eller 18 påvisades.

Hur stor andel av sjuklighet i livmoderhalscancer som skulle kunna förebyggas med en allmän vaccination beror på hur vanligt HPV 16 och 18 är i cellförändringar och i livmoderhalscancer i Sverige. Frekvensen av HPV 16 och 18 i svenska cancermaterial är ofullständigt känd, liksom frekvensen av andra onkogen HPV-typer och förekomsten av multipla HPV-typer vid livmoderhalscancer. Mer kunskap behövs om detta för att bättre kunna bedöma effekten av ett eventuellt framtida vaccinationsprogram.

Kunskap saknas också om en allmän vaccination mot HPV 16 och 18 kan leda till att andra onkogen HPV-typer får ökad betydelse för sjuklighet i höggradiga cellförändringar och livmoderhalscancer. En noggrann uppföljning behövs med bl a HPV-typning av vaccinerade ungdomar och av cellförändringar hos vaccinerade kvinnor.

Långtidsuppföljningar längre än fem år saknas för både Gardasil och Cervarix avseende säkerhet, skyddseffekt mot infektioner samt immunsvår. Cervarix använder ett relativt nyutvecklat adjuvans som inte tidigare använts till barn och längre säkerhetsuppföljningar saknas av detta.

Eftersom man inte vet vilka antikropps nivåer (lokalt i slemhinnan eller i serum) som är kopplade till immunitet kan man inte skatta skyddseffektens varaktighet genom att mäta antikropps nivåer. Detta försvårar bedömningen av eventuellt behov av påfyllnadsdoser. En avtagande immunitet flera år efter vaccination kan leda till genom-brottsinfektioner och att primärinfektion med HPV flyttar

upp i högre åldrar. Vidare vet vi inte om steriliserande immunitet¹⁰ utvecklas efter vaccination, vilket skulle kunna förhindra fortsatt smittspridning.

Det saknas en standardiserad metod för mätning av antikropps nivåer efter HPV-vaccination. En internationell standardisering behövs för att möjliggöra seroepidemiologiska studier i olika befolkningsgrupper och för att kunna utvärdera ett eventuellt införande av HPV-vaccin i allmänna barnvaccinationsprogram.

Vaccination mot HPV 16 och 18 och dess förmåga att förebygga cancer utvärderas hos män. På grund av bl a anatomiska skillnader är det inte säkert att vaccination av pojkar kan komma att ge en skyddseffekt mot HPV-infektion liknande den som har påvisats hos unga kvinnor.

Mer kunskap behövs om hur attityder hos ungdomar och vuxna påverkas av vaccination mot HPV, som är en sexuellt överförbar sjukdom. Teoretiskt finns en risk att vaccinerade kvinnor är mindre motiverade att delta i gynekologisk cellprovskontroll. En annan risk är att man vid dålig kunskap hos ungdomar om vilken sjukdom vaccinet skyddar mot får ett minskat kondom användande och därigenom en ökning av andra sexuellt överförbara sjukdomar såsom klamydia.

Ekonomiska aspekter

Kostnader

Kostnaden per vaccindos är cirka 1 100 kronor för båda vaccinerarna. En allmän vaccination mot HPV 16 och 18 av en kohort flickor i Sverige (här antas n=60 000) beräknas ge en årlig kostnad på cirka 197 miljoner kronor i ett fullt utbyggt program. I denna beräkning antas personalkostnaden till 50 kronor per vaccinationstillfälle och följsamheten till vaccination till 95 procent, dvs $(60\,000 \cdot 0,95) \cdot (1\,100 + 50) \cdot 3 = 196\,650\,000$ kronor. En påfyllnadsdos beräknas kosta cirka 65,5 miljoner kronor årligen, vilket ger en total kostnad på cirka 262 miljoner kronor per år. Till detta kommer kostnader för uppföljning av ett vaccinationsprogram, vilka sannolikt inte är försumbara men svåra att uppskatta. En vaccination även av pojkar skulle fördubbla ovanstående kostnader.

Kostnaden för det allmänna barnvaccinationsprogrammet i sin nuvarande utformning¹¹ är svår att exakt beräkna men uppskattas till mellan 100 och 200 miljoner kronor per år [41].

¹⁰ Lokalt immunsvår i livmoderhalsen som kan förhindra HPV-infektion.

¹¹ Idag ingår vaccination mot stelkramp, difteri, kikhosta, polio, Haemophilus influenzae typ B, mässling, påssjuka och röda hund i det allmänna barnvaccinationsprogrammet. Dessa vacciner erbjuds samtliga barn, både flickor och pojkar. Dessutom erbjuds vaccin mot hepatit B och tuberkulos till särskilda riskgrupper.

Kostnadseffektanalyser

De publicerade hälsoekonomiska modellstudierna för vaccination mot HPV 16 och 18 har baserats på epidemiologi och kostnadsdata från respektive land [42–47]. Detta kan innebära att insjuknandefrekvens och kostnader skiljer sig från svenska förhållanden.

I Tabell 5 presenteras de sex hälsoekonomiska modellstudier där en allmän vaccination mot HPV 16 och 18 har utvärderats [42–47]. I studierna har tre olika alternativ analyserats: gynekologiska cellprovskontroller, vaccination, eller en kombination av dessa båda metoder. Fyra studier inkluderar endast direkta sjukvårdskostnader,

Tabell 5 Hälsoekonomiska modellstudier av vaccination mot HPV 16 och 18.

Författare År, referens	Sundhedsstyrelsen, DK 2007 [46]	Kunnskaps-senteret, NO 2007 [44]	Goldie et al 2004* [42]	Kulasingam et al 2003* [43]	Sanders et al 2003 [45]	Taira et al 2004 [47]
Målgrupp	Flickor 12 år Catch-up	Flickor 12 år	Flickor 12 år	Flickor 12 år	Flickor 12 år	Flickor 12 år Pojkar 12 år
Perspektiv	Sjukvård, delvis samhälle	Samhälle	Sjukvård, delvis samhälle	Sjukvård	Sjukvård	Sjukvård
Modell	Dynamisk, flockimmunitet	Dynamisk, flockimmunitet	Kohort, Markov	Kohort, Markov	Kohort, Markov	Hybrid, dvs kohort + flockimmunitet
Ekonomisk analys	CEA	CEA och CUA	CUA	CEA	CUA	CUA
Tidshorisont	62 år (till 75 års ålder)	52 år (till 65 års ålder)	Livslång	70 år	70 år	70 år
Andel livmoderhalscancerfall associerade med HPV 16 eller 18	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Screeningprogram fortsätter (deltagande)	Ja (70%)	Ja (Enligt nuläge)	Ja (84–97%. Olika antaganden)	Ja (100%)	Ja (71%)	Ja
Skyddseffekt	90%	90%	90%	90%	75%	90%
Vaccinationsföljsamhet	70%	90%	100%	100%	70%	70%
Vaccinets persistens	Livslångt	10 år, därefter påfyllnadsdos	Livslångt	10 år, därefter påfyllnadsdos	10 år, därefter påfyllnadsdos	10 år, därefter påfyllnadsdos
Vaccinkostnad per dos	868 DKK (1 076 SEK)	1 259 NOK (1 448 SEK)	377 USD (2 639 SEK)	200 USD (1 400 SEK)	300 USD (2 100 SEK)	300 USD (2 100 SEK)
Diskontering	3%	4%	3%	3%	3%	3%
Ökad överlevnad dagar					2,8 dagar samtliga, kvalitetsjusterat 4 dagar	5 dagar samtliga, kvalitetsjusterat 6,1 dagar
NNT för att undvika ett dödsfall					1 484	
Grundmodellen kostnad per QALY resp LYS	101 526 DKK/ LYS direkta kostnader, 11 396 DKK/ LYS direkta + indirekta	399 000 NOK/ QALY direkta kostnader, 118 000 NOK/ QALY direkta + indirekta	20 600 USD/ QALY	44 899 USD/ LYS	22 755 USD/ QALY	14 583 USD/ QALY, inklusive pojkar 442 039 USD/QALY

* Studierna genomfördes med ekonomiskt stöd av de vaccinproducerande läkemedelsföretagen.

Catch-up = Vaccination av äldre årskullar; **CEA** = Kostnadseffektivitetsanalys; **CUA** = Kostnadsnyttoanalys; **LYS** = Vunnet levnadsår; **NNT** = Number needed to treat; **QALY** = Kvalitetsjusterat levnadsår

dvs de har ett sjukvårdsperspektiv. De hälsoekonomiska utvärderingarna från Danmark [46] och Norge [44] inkluderar även indirekta kostnader, dvs de har ett samhällsperspektiv.

Med den i Danmark allmänt låga följsamheten till vaccinationer antogs för grundkalkylen 70 procents följsamhet. Sanders och Taira har också antagit 70 procents följsamhet, den norska studien 90 procent medan Goldie och Kulasingam antagit 100 procents följsamhet. Tre av studierna, inklusive den norska och den danska, har även inkluderat effekter av flockimmunitet i beräkningarna [44,46,47] (se Faktaruta 2).

Den beräknade kostnadseffektkvoten i modellstudierna för vaccination mot HPV 16 och 18 varierar från mindre än 100 000 kronor till drygt 458 000 kronor per vunnet levnadsår (LYS) vid antagande om allmän vaccination av flickor vid 12 års ålder (se Tabell 5 för övriga antaganden). I den danska studien beräknades kostnaden till 125 900 SEK per LYS vid 70 procents följsamhet respektive 171 200 SEK per LYS vid 85 procents följsamhet till vaccination (vid kursen 1 DKK=1,24 SEK). Den danska analysen inkluderade även vaccination av flickor upp till 19 års ålder (så kallad catch-up) men ingen påfyllnadsdos av vaccinet. Den norska analysen använde även kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som utfallsmått baserat på uppgifter från USA.

I den norska beräkningen uppskattades den direkta sjukvårdskostnaden till 458 850 SEK per QALY (vid kursen 1 NOK=1,15 SEK). När kostnader för uteblivet produktionsbortfall beaktades i kalkylen (så kallade indirekta kostnader eller samhällsperspektiv) sjönk kostnaden till 135 700 SEK per QALY. Tio procents lägre följsamhet

Faktaruta 2 Flockimmunitet.

Immunologiskt skydd hos en större del av befolkningen mot en infektionssjukdom kan minska risken för att mottagliga individer smittas och insjuknar. Detta kallas flockimmunitet. För att ett smittämne ska kunna spridas i en befolkning måste ett antal mottagliga individer finnas. Om antalet mottagliga individer hålls nere dör infektionen så småningom ut. Immunitet hos enskilda individer kan uppnås genom naturlig infektion eller vaccination. I en population kan nya mottagliga individer tillföras genom migration eller barnafödande. Målet med vaccination är dels att åstadkomma ett långvarigt skydd hos den enskilde individen mot en viss infektionssjukdom, dels att förhindra spridning av infektionen i befolkningen.

Att beräkna flockimmunitet efter vaccination mot sexuellt överförbara sjukdomar är mer komplext än efter vaccination mot luftburna infektionssjukdomar.

till vaccination höjde den direkta kostnaden med 86 250 SEK, till 545 100 SEK per QALY. Om vaccinets effekt också antogs minska med 5 procent ökade den direkta kostnaden till 584 200 SEK per QALY.

Taira och medarbetare beräknade även kostnadseffektkvoten vid antagande av vaccination av både flickor och pojkar vid 12 års ålder [47]. Detta resulterade i att kostnaden ökade från 94 350 SEK per QALY (flickor enbart) till 2 860 000 SEK per QALY (både flickor och pojkar) (vid kursen 1 USD=6,47 SEK).

De amerikanska studierna har data för kostnader och insjuknandefrekvens som kan skilja sig från svenska förhållanden. Men skillnader finns även mellan de nordiska länderna. Danmark har cirka 60 procents högre insjuknandefrekvens i livmoderhalscancer jämfört med Sverige, 16 jämfört med 10 per 100 000 invånare. Känslighetsanalyser visade att resultaten i de danska och norska studierna var känsliga för vaccinpris, följsamhet till vaccination, vaccinets skyddseffekt och diskonteringsräntans nivå.

En översiktlig ekonomisk skattning för svenska förhållanden

Vilka kostnader och effekter kan förväntas på lång sikt om en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 införs i Sverige? Nedanstående beräkningar är starkt förenklade (se Tabell 6) och bygger på antagandet att kostnader och effekter fördelas proportionellt med volymen av verksamheten.

De gynekologiska cellprovskontrollerna beräknas idag ge sjukvårdskostnader på cirka 202 miljoner kronor per år (baserat på 690 000 cellprov à 250 kronor och 20 000 sekundära cellprov à 1 500 kronor). Denna kostnad för-

Tabell 6 Skattning av kostnader och effekter av allmän barnvaccination av flickor mot HPV 16 och 18 i kombination med gynekologiska cellprovskontroller i Sverige.

Alternativ	Antal undvikta fall av livmoderhalscancer	Kostnad per år (miljoner kronor)
Nuläge		
Gynekologiska cellprovskontroller	750	202
Behandling		120
Totalt	750	322
Framtid (situationen efter 50 år)		
Vaccination mot HPV 16 och 18 samt gynekologiska cellprovskontroller	980	398
Behandling		85
Totalt	980	483

väntas inte minska om en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 införs. Däremot antas en minskning av behandlingskostnaderna för cellförändringar och livmoderhalscancer. Dessa kostnader uppgår idag till cirka 120 miljoner kronor per år¹².

Antalet fall av livmoderhalscancer är idag cirka 450 per år. Utan cellprovskontroller skulle insjuknandefrekvensen i livmoderhalscancer vara högre och antas här till 1 200 fall per år [48]. Baserat på detta antagande skulle de gynekologiska cellprovskontrollerna idag resultera i 750 undvikta fall av livmoderhalscancer per år (1 200–450=750).

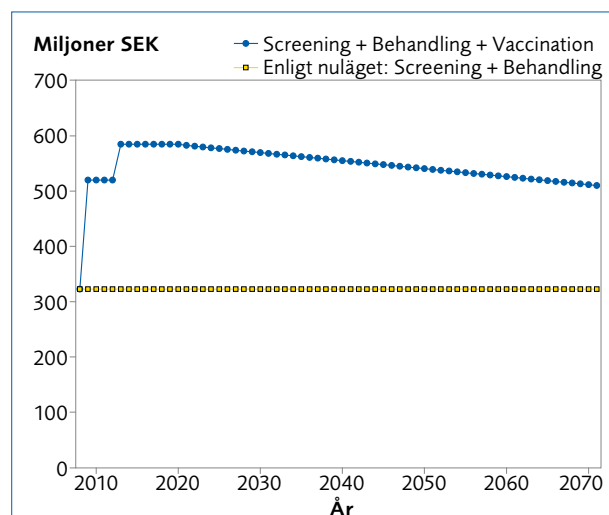
Vi antar vidare att en allmän vaccination av flickor mot HPV 16 och 18 införs och att programmet för gynekologiska cellprovskontroller fortsätter. Här antas en konstant befolkning varför vi räknar på 60 000 flickor, en följsamhet till vaccination på 95 procent samt att HPV 16 och 18 skulle svara för 70 procent av fallen av livmoderhalscancer.

Efter 50 år skulle kombinationen av vaccination av flickor mot HPV 16 och 18 och gynekologiska cellprovskontroller resultera i totalt 980 undvikta fall av livmoderhalscancer per år. Detta innebär att ytterligare cirka 230 fall av livmoderhalscancer undviks per år jämfört med idag. En tredjedel, 77 av dessa fall, förväntas motsvara förtida dödsfall. Beräknat som levnadsår motsvarar 77 undvikta dödsfall cirka 995 vunna levnadsår utan diskontering. Hälsoförbättringar idag antas ha ett högre värde för oss än hälsoförbättringar långt fram i tiden. Detta innebär att framtida hälsoförbättringar antas ha mindre värde än de som kan uppnås i nuläget, vilket beräknas med hjälp av diskontering. En diskontering av dessa 995 vunna levnadsår med 3 procent motsvarar 191 vunna levnadsår idag.

En översikt av den förväntade årliga kostnaden för gynekologiska cellprovskontroller och allmän barnvaccination av flickor mot HPV 16 och 18 under en period av 63 år presenteras i Figur 6. Den minskade sjukligheten antas leda till minskade behandlingskostnader, från cirka 120 till 85 miljoner kronor per år. Vid behov av en påfyllnadsdos ökar vaccinationskostnaden med 65 miljoner kronor per år.

Diskussion

Hälsoekonomiska analyser av kostnadseffektivitet syftar till att ge ett underlag för prioriteringar. De kliniska data som hittills finns för dagens HPV-vacciner är relativt begränsade. Publicerade studier har utvärderat olika surrogatmått såsom antikropps nivåer mot vaccinspecifika



Figur 6 Förväntad årlig kostnad för gynekologiska cellprovskontroller, diagnostik och behandling av cellförändringar och cancer, samt allmän barnvaccination av flickor mot HPV 16 och 18 under en period av 63 år (dvs fram till 75 års ålder för de först vaccinerade, vid antagande om en vaccination vid 12 års ålder). Beräkningarna förutsätter en konstant befolkning och oförändrade priser.

HPV-typer och cellförändringar där HPV 16 och 18 påvisas i förändringen. Uppföljningar längre än fem år saknas, behovet av eventuella påfyllnadsdoser är inte klarlagt och frekvensen av HPV 16 och 18 i svenska material är otillräckligt känd. Detta gör att vaccinernas eventuella effekt på ett framtida insjuknande i livmoderhalscancer än så länge bara kan skattas i modellanalyser.

De publicerade hälsoekonomiska studierna pekar på, med de antaganden som gjorts, att HPV-vaccination av 12-åriga flickor kan ha en kostnadseffektkvot i ett brett intervall kring ett par hundra tusen kronor per LYS och en något lägre kostnad per QALY (se Tabell 5). Flera antaganden är dock behäftade med stor osäkerhet. En effekt av flockimmunitet får anses både osäker och hypotetisk. Känslighetsanalyserna visade att resultaten var känsliga för vaccinpris, följsamhet till vaccination, vaccinets skyddseffekt och diskonteringsräntans nivå.

Ingen studie varierade dock antagandet om andelen cancerfall som skulle kunna förebyggas med en vaccination mot HPV 16 och 18. I samtliga studier antas 70 procent av fallen med livmoderhalscancer vara associerade med HPV 16 och 18. Andelen cancerfall som skulle kunna påverkas av en vaccination mot HPV 16 och 18 kan vara lägre (se sidan 13) [38,39]. Om andelen fall av livmoderhalscancer som kan påverkas av en vaccination mot HPV 16 och 18 är lägre än de 70 procent som har antagits i modellanalyserna, så har effekten av en allmän vaccination generellt överskattats.

¹² Kostnadsberäkningar enligt Socialstyrelsens arbetsgrupp. Diagnostik- och behandlingskostnader: Mild dysplasi = 2 500 kronor (n=2 500); måttlig/svår dysplasi = 5 500 kronor (n=10 000); mikroinvasiv cancer = 20 000 kronor (n=84); lokaliserad cancer = 93 000 kronor (n=167); avancerad cancer = 263 000 kronor (n=159).

Känslighetsanalyserna visade också att resultaten i hög grad var känsliga för vaccinets pris. I en konkurrenssituation och vid införande av ett allmänt vaccinationsprogram kan förutsättningarna förändras. En halvering av priset minskar kostnadseffektkvoten på ett betydande sätt. Ett reducerat pris ökar sannolikheten för att ett vaccinationsprogram bedöms vara kostnadseffektivt i relation till en alternativ användning av resurserna i hälso- och sjukvården.

I de hälsoekonomiska modellerna har varierande antaganden gjorts för deltagandet i de gynekologiska cellprovskontrollerna. Vi saknar ännu kunskap om en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 kommer att påverka de vaccinerade kvinnornas vilja att delta i gynekologiska cellprovskontroller. Teoretiskt finns en risk att man upplever en falsk trygghet, att man tror sig vara skyddad mot alla HPV-typer som är associerade med livmoderhalscancer. Ett minskat deltagande i cellprovskontroller skulle också avsevärt förändra de beräknade kostnadseffektkvoterna. I de granskade studierna har inte känslighetsanalyser gjorts i detta avseende.

Kostnadseffektanalyser är i stor utsträckning villkorade av de förutsättningar som råder i respektive land. Ett beslut om införande av vaccination mot HPV 16 och 18 i Sverige skulle helst baseras på en modellanalys med svenska data för epidemiologi och kostnader. Vi har idag tillgång till hälsoekonomiska analyser från Danmark och Norge. Den norska studien är baserad på epidemiologiska data som är relativt lika svenska förhållanden och skulle därför kunna vara relevant för svensk hälso- och sjukvård. Men denna modell begränsas av att den är beräknad på en antagen uppföljning under 52 år, tills de vaccinerade fyllt 65 år, och bortser därigenom från de fall av livmoderhalscancer som inträffar i högre åldrar.

Ovanstående diskussion visar på att ett eventuellt införande av HPV-vaccin i det svenska barnvaccinationsprogrammet kräver en noggrann uppföljning och utvärdering, och möjligheten att revidera beslutet när ny kunskap genereras. Det vetenskapliga underlaget angående kostnadseffektivitet för en allmän barnvaccination i Sverige är osäkert och bedöms ännu som otillräckligt. Om en allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 ska införas eller ej är därför en policyfråga som bl a handlar om vilken osäkerhet om effekterna – positiva och negativa – som samhället är berett att acceptera när resurser ska avsättas.

Sjukvårdens struktur och organisation

Socialstyrelsen utreder om vaccination mot HPV 16 och 18 ska ingå i det allmänna barnvaccinationsprogrammet och vid vilken ålder en eventuell vaccination bör genomföras. I detta arbete ingår även att utreda vilka organisatoriska åtgärder som kan behövas för att genomföra ett vaccinationsprogram. Vissa allmänna antaganden om denna organisation kan dock göras. Att administrera tre vaccin-

doser inom sex månader till en barngrupp kräver tillgång till utbildad hälso- och sjukvårdspersonal oavsett i vems regi vaccinationen sker. Det är ett rimligt antagande att utökade personalresurser kommer att behövas. En vaccination måste också föregås av information om vaccinationens syfte och dess förväntade effekt och säkerhet till berörda barn och föräldrar. Utrymme måste beredas för att vissa barn och föräldrar vill ha ytterligare information och möjlighet att ställa frågor innan samtycke till vaccination ges. Detta kräver utbildningsinsatser för den berörda personalen.

Etiska aspekter

Vår utvärdering har identifierat ett flertal kunskapsluckor. En viktig sådan är avsaknad av långtidsuppföljningar (mer än drygt fem år) av vaccinernas effekt och säkerhet. En utförlig etisk analys enligt aktörmodellen [49] är svår att genomföra då osäkerheten om effekten av en allmän vaccination mot HPV 16 och 18 på det framtida insjuknandet i livmoderhalscancer är stor. I en förenklad etisk analys identifieras för- och nackdelar med ett införande av vaccin mot HPV 16 och 18 i det allmänna barnvaccinationsprogrammet, med antagande om att en allmän vaccination omfattar flickor före sexualdebut (se Tabell 7).

Hälsovinsten hos dem som vaccineras, jämfört med att inte vaccineras, bedöms idag främst vara en minskad risk att insjukna i höggradiga cellförändringar. Detta grundas på att vaccinerarna har visats kunna förebygga cellförändringar där HPV 16 och 18 påvisas. Nackdelen med att inte införa en allmän vaccination är således ett oförändrat insjuknande i cellförändringar hos de flickor som inte på eget initiativ låter vaccinera sig.

Effekten på framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer är ännu inte känd. Ett införande av allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i kombination med program för gynekologiska cellprovskontroller kan sannolikt ge en minskad risk för framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer. En nackdel är att dagens kunskapsbrister kan försvåra möjligheten att bedöma effekten av ett vaccinationsprogram. Vid ett eventuellt införande behövs därför en noggrann uppföljning under decennier och resurser avsatta för detta.

En viktig etisk aspekt rör den unga personens integritet, autonomi och rätt till ett eget beslut. Vid vaccination av barn i 10–12-årsåldern väcks frågan om man ska inhämta samtycke från både föräldrar och barn. Detta kan orsaka problem då det för en del föräldrar kan vara svårt att diskutera vaccinets syfte med sitt barn, inte minst då målet med vaccinationen är att förebygga en sjukdom som barnet inte känner till och som eventuellt kan drabba det 20 till 50 år senare. Det kan också förekomma fall då barn inte vill diskutera frågan med sina föräldrar men vill bli vaccinerade. I en undersökning av föräldrars attityder till HPV-vaccination i England beskrev föräldrar till 11–12-

Tabell 7 För- och nackdelar med ett införande av vaccin mot HPV 16 och 18 i det allmänna barnvaccinationsprogrammet, med antagande om att en allmän vaccination omfattar flickor före sexualdebut.

Aktör	Fördelar	Nackdelar
Flicka	<ul style="list-style-type: none"> Erbjuds alla, kräver därför inte eget initiativ till vaccination Ger skydd mot höggradiga cellförändringar där HPV 16 och/eller 18 påvisas och medför därigenom färre behandlingar av dessa typer av cellförändringar Sannolikt minskad risk för framtida insjuknande och dödlighet i livmoderhalscancer. Detta kräver dock deltagande i gynekologiska cellprovskontroller Minskar socioekonomiska skillnader i vaccinanvändning (rättvisaspekt*) 	<ul style="list-style-type: none"> Föräldrar och barn kan ha olika åsikter om vaccination, vilket kan skapa konflikter Eventuella komplikationer vid vaccination Ger skydd mot två onkogen HPV-typer, HPV 16 och 18. Majoriteten av cellförändringarna kommer troligen inte att kunna förebyggas Fortsatt deltagande krävs i de gynekologiska cellprovskontrollerna, annars finns risk för oförändrad eller ökad framtida sjuklighet och dödlighet i livmoderhalscancer
Föräldrar	<ul style="list-style-type: none"> Erbjuds alla, kräver därför inte eget initiativ till vaccination Minskar socioekonomiska skillnader i vaccinanvändning 	<ul style="list-style-type: none"> Föräldrar och barn kan ha olika åsikter om vaccination, vilket kan skapa konflikter
Samhälle	<ul style="list-style-type: none"> Troligen minskad spridning av HPV 16 och 18 Kan sannolikt ge förbättrad framtida hälsa hos kvinnor i Sverige Tillfredsställer den allmänna opinionen 	<ul style="list-style-type: none"> Stor kostnad nu för osäker hälsoeffekt i framtiden Bristande kunskap om förekomst av HPV 16 och 18 vid cellförändringar och livmoderhalscancer Långtidsdata från vaccinationsstudierna saknas ännu avseende effekt och säkerhet Bristande kunskap om effekterna av en allmän vaccination ger också ett begränsat underlag för kostnadsanalyser Ett införande nu innebär en sanktion av dagens begränsade data, vilket skulle kunna ha konsekvenser vid införandet av andra liknande metoder Skulle kunna fördröja introduktionen av nya vacciner riktade mot fler onkogen HPV-typer
Vaccinproducent	<ul style="list-style-type: none"> Ökade intäkter Marknadsföringen kan fokuseras till andra målgrupper 	

* Enligt Hälso- och sjukvårdslagen 2 § är målet för hälso- och sjukvården en god hälsa och vård på lika villkor för hela befolkningen.

åriga barn sin inställning. Fyrtio procent svarade att barn borde ha rätt att välja själva medan 40 procent motsatte sig denna rättighet [50]. Föräldrars och barns inställning till vaccination kan påverkas med information. Det är därför viktigt att formulera syftet med vaccinationen och dess förväntade effekt och säkerhet. Det kan också förekomma mer generella skillnader i synen på barns självbestämmande och på öppenhet i sexuella frågor beroende på religiös eller kulturell bakgrund [50,51].

En farhåga som återkommande diskuteras är att attityden till programmet för gynekologisk cellprovskontroll kan förändras och resultera i ett minskat deltagande. Deltagandet kan också sjunka som en följd av bristfällig eller felaktig information om vaccinetts effekt [46]. Informationen bör uppmuntra till deltagande i organiserad gynekologisk cellprovskontroll. Det diskuteras även att sexuella attityder kan förändras, vilket kan medföra ett

ökat riskbeteende och därmed en ökning av andra sexuellt överförbara infektioner [51].

Vissa rättvisaspekter har också diskuterats kring allmän vaccination mot HPV 16 och 18. En allmän barnvaccination ger sannolikt minskade socioekonomiska skillnader i vaccinanvändning jämfört med när vaccination sker på eget initiativ. Det innebär att även de som inte har ekonomiska medel att själva betala för vaccinet kommer att erbjudas vaccination. Från ett globalt perspektiv förefaller det självklart att vaccinet skulle göra mest nytta i de länder där det är svårt att genomföra organiserade cellprovskontroller [46,51].

Vaccinproducenternas marknadsföring har diskuterats i flera länder. Marknadsföringen har kritiserats för att företagen inte har tagit tillräcklig hänsyn till användarperspektivet i sin marknadsföring och sina försök att övertyga beslutsfattare och allmänhet om nyttan av vaccination

[52]. I en kvalitativ attitydundersökning som utförts av Socialstyrelsen framkom att flera av de intervjuade fått uppfattningen att det var myndigheterna som hade annonserat och att vaccinet skyddade helt mot livmoderhalscancer [53]. Vacciner används vanligen i årtal innan de införs i allmänna vaccinationsprogram [54].

Användning av metoden i Sverige

Enskilda individer kan idag bli vaccinerade på eget initiativ efter medicinsk bedömning. Både Gardasil och Cervarix är receptbelagda. Gardasil är subventionerat för flickor 13–17 år enligt läkemedelsförmånen.

Pågående studier

Det pågår ett stort antal studier av dagens befintliga HPV-vacciner och av nya HPV-vacciner. Flertalet studier bedrivs och finansieras av de vaccinproducerande läkemedelsföretagen. En fråga av intresse är givetvis om de två idag godkända vaccinerna skiljer sig åt avseende immunsvaret och skyddseffekt. En direktjämförande immunogenicitetsstudie mellan vaccinerna har påbörjats. Av stort intresse är också de redan pågående studierna av nya vacciner som innehåller fler (fem till nio) onkoga HPV-typer (www.ClinicalTrials.gov) och deras teoretiska möjlighet att skydda mot en större andel höggradiga cellförändringar i livmoderhalsen. Det är oklart när data från dessa studier kan föreligga, men det kan i bästa fall vara redan inom tio år.

Studier av om Gardasil och Cervarix kan skydda mot närbesläktade HPV-typer, så kallad korsprotektion, pågår. Om en kliniskt relevant korsprotektion förekommer visar sig detta på vaccinerens förmåga att förebygga höggradiga cellförändringar associerade med andra onkoga HPV-typer besläktade med HPV 16 och 18.

Dagens HPV-vacciner studeras vidare avseende skyddseffekt mot höggradiga cellförändringar samt säkerhet under längre tid [8,9]. Vaccination av gravida följs via register. Studier pågår av samtidig administrering av HPV-vaccin och vaccin mot difteri, stelkramp (tetanus), kikhosta (pertussis) eller meningokocker.

Studier pågår också av immunsvaret efter vaccination av pojkar/unga män 10–26 år, kvinnor över 25 år, två-dos-schema hos barn jämfört med tre-dos-schema hos unga kvinnor 15–26 år, utglesat tre-dos-schema hos barn (0, 3, 9 månader, 0, 6, 12 månader eller 0, 12, 24 månader), samt avseende skyddseffekt mot andra sjukdomar och cellförändringar associerade med HPV hos både kvinnor och män.

En större enkätbaserad attitydundersökning utförs för närvarande vid Karolinska Institutet. Undersökningen görs med ekonomiskt stöd från en av vaccinproducenterna.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus

GlaxoSmithKline (GSK) AB, Sverige

Sanofi Pasteur MSD

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase t o m 13 augusti 2007. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Tabell 8. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har inte uppgivit några potentiella bindningar eller jäv som påverkar ställningstaganden i den aktuella frågan.

Förkortningar och ordlista

adjuvans	ämne i vaccinet som förstärker immunsvaret efter vaccination
antigen	främmande ämne som framkallar en immunologisk reaktion hos kroppen så att immunitet eller tolerans framkallas
antikroppar	proteiner (immunglobuliner) som framkallas av antigener vid en vaccination
CIN	cellförändring i livmoderhalsen (cervikal intraepitelial neoplasia)
CIN 2+	höggradiga cellförändringar (CIN 2/3) eller adenokarcinom in situ (AIS)
GMT	geometrisk medelkoncentration av antikroppstitrar
HPV	humant papillomvirus
IARC	International Agency for Research on Cancer
immunsvaret/immunitet	immunreaktion, kroppens reaktion på främmande antigener genom produktion av specifika antikroppar som är riktade mot dessa antigener
in situ	på platsen, lokalt begränsad
onkogen	cancerframkallande
seronegativ	avsaknad av virusspecifika antikroppar i serum
seropositiv	förekomst av virusspecifika antikroppar i serum
serum	blodserum (blodvätska utan fibrinogen och blodkroppar)
VLP	viruslik partikel

Tabell 8 Sökstrategi.

PubMed 1950–2007 (augusti)						
Sökstrategi: effekt av vaccin						
Humans	AND	Papillomaviridae Papillomavirus infections	AND	Viral vaccines Cancer vaccines	AND	Randomized controlled trial (PT)
OR						
Vaccine(s) (TW)	AND	Human papillomavirus (TW) Human papilloma virus (TW) Hpv (TW)	AND	Randomised (TW) Random (TW) Randomized (TW) Randomly (TW)		
Sökstrategi: immunrespons hos barn och vuxna						
Child Adolescent Adult	AND	Papillomaviridae Papillomavirus infections	AND	Viral vaccines Cancer vaccines	AND	Antibodies, viral Immunogenicity (TW)
Sökstrategi: ekonomiska aspekter						
Humans	AND	Papillomaviridae Papillomavirus infections	AND	Viral vaccines Cancer vaccines	AND	Costs and cost analysis /economics
OR						
Vaccine(s) (TW)	AND	Human papillomavirus (TW) Human papilloma virus (TW) Hpv (TW)	AND	Cost effectiveness (TW) Cost utility (TW) Cost benefit (TW)		
Cochrane library vers 3–2007						
Sökstrategi: effekt av vaccin och ekonomiska aspekter						
Papillomaviridae Papillomavirus infections			AND	Viral vaccines Cancer vaccines		
OR						
"human papillomavirus" (ti, ab, kw) "human papilloma virus" (ti, ab, kw) hpv (ti, ab, kw)			AND	vaccine(s) (ti, ab, kw)		
Embase 1974–2007 (augusti)						
Sökstrategi: effekt av vaccin						
Wart virus/DE Papillomavirus/DE Papilloma virus/DE	AND	Virus vaccine/DE Dna vaccine/DE Cancer vaccine/DE	AND	Randomized controlled trial/DE		
Söktermerna i PubMed har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. TW = text word, PT = publication type, / = subheading.						
Söktermerna i Cochrane library har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Heading) om inget annat anges. ti = title, ab = abstract, kw = keyword.						
Söktermerna i Embase har utgjorts av nyckelord specifika för databasen. DE = descriptor.						
Referenser						
1. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. <i>Nat Rev Cancer</i> 2007;7(1):11-22.	5. Cancerstatistik 2001–2005 [internetdatabas]. Stockholm: Socialstyrelsen. Tillgänglig på: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/index.htm .	2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. <i>CA Cancer J Clin</i> 2005;55(2):74-108.	6. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 90, Human Papillomaviruses. Lyon: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2007. http://monographs.iarc.fr .	3. Cancer Incidence in Sweden 2004. Statistics, Health and Diseases 2005:9. Stockholm: Socialstyrelsen; 2005. ISBN 91-85482-09-0.	7. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. <i>Br J Cancer</i> 2007;97(1):129-32.	4. Dödsorsaksstatistik 2000–2004 [internetdatabas]. Stockholm: Socialstyrelsen. Tillgänglig på: http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/index.htm .

8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report - Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
9. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report - Cervarix. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>.
10. Läke medels förmånsnämnden. Beslut angående Gardasil. <http://www.lfn.se>.
11. Pagliusi SR, Aguado TM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23(5):569-78.
12. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):186-92.
13. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85.
14. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12-9.
15. Forslund O, Antonsson A, Edlund K, van den Brule AJ, Hansson BG, Meijer CJ et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women. *J Med Virol* 2002;66(4):535-41.
16. Ribi E, Parker R, Strain SM, Mizuno Y, Nowotny A, Von Eschen K et al. Peptides as requirement for immunotherapy of the guinea-pig line-10 tumor with endotoxins. *Cancer Immunol Immunother* 1979;7:43-58.
17. Levie K, Gjørup I, Skinhoj P, Stoffel M. A 2-dose regimen of a recombinant hepatitis B vaccine with the immune stimulant AS04 compared with the standard 3-dose regimen of Engerix-B in healthy young adults. *Scand J Infect Dis* 2002;34(8):610-4.
18. Boland G, Beran J, Lievens M, Sasadeusz J, Dentico P, Nothdurft H et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. *Vaccine* 2004;23(3):316-20.
19. Joakim Dillner, personlig kommunikation.
20. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354(25):2645-54.
21. Nationellt kvalitetsregister för gynekologisk cellprovskontroll. Gynekologisk cellprovskontroll i Sverige - Rapport 2006. Stockholm: Institutet för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet; 2007.
22. Bengt Andrae, personlig kommunikation.
23. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97.
24. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
25. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95(11):1459-66.
26. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.
27. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356(19):1915-27.
28. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
29. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247-55.
30. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9580):2161-70.
31. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24(27-28):5571-83.
32. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931-9.
33. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24(33-34):5937-49.
34. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):201-9.
35. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacchetti KE, Marchant CD et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118(5):2135-45.
36. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007;40(6):564-71.
37. Marais DJ, Sampson CC, Urban MI, Sitas F, Williamson AL. The seroprevalence of IgG antibodies to human papillomavirus (HPV) types HPV-16, HPV-18, and HPV-11 capsid-antigens in mothers and their children. *J Med Virol* 2007;79(9):1370-4.
38. Gunnell AS. Risk factors for cervical cancer development. Thesis. Stockholm: Karolinska Institutet; 2007. ISBN 978-91-7357-437-2.
39. Sigurdsson K, Taddeo FJ, Benediktsdóttir KR, Olafsdóttir K, Sigvaldason H, Oddsson K et al. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: A population-based study. *Int J Cancer* 2007;121(12):2682-7.
40. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <http://www.cdc.gov>.
41. Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE). Hur ska nya vacciner finansieras? IHE-information 3/2006.
42. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX et al. Projected clinical benefits and cost-

- effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):604-15.
43. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290(6):781-9.
 44. Økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV)-vaksinasjon i Norge - Helseøkonomisk modell. Oslo: Kunnskapsenteret; 2007. Rapport nr 12-2007.
 45. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37-48.
 46. Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV) - en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for medicinsk teknologivurdering; 2007. Medicinsk teknologivurdering 2007;9(1).
 47. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10(11):1915-23.
 48. Pär Sparén, personlig kommunikation.
 49. Hermerén G. Hälsa och etisk analys i ett aktörsperspektiv, Begrepp om hälsa. Stockholm: Liber; 1995.
 50. Brabin L, Roberts SA, Kitchener HC. A semi-qualitative study of attitudes to vaccinating adolescents against human papillomavirus without parental consent. *BMC Public Health* 2007;7:20.
 51. Zimmerman RK. Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine* 2006;24(22):4812-20.
 52. Coombes R. Life saving treatment or giant experiment? *BMJ* 2007;334(7596):721-3.
 53. Resultat från en kvalitativ undersökning med syfte att få kunskap om föräldrars, ungdomars och skolsköterskors inställning till HPV-vaccinering. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
 54. Flogging gardasil (Editorial). *Nat Biotechnol* 2007;25(3):261.

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

SBU är en statlig myndighet som kritiskt granskar hälso- och sjukvårdens metoder och utvärderar metodernas nytta, risker och kostnader. Målet är ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör vilken sjukvård som ska bedrivas.

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya metoder inom hälso- och sjukvården avseende patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet), knuten till SBU Alert.

Publicering av SBU Alert-rapporter sker på SBU:s hemsida där det även finns en kostnadsfri prenumerationstjänst.

SBU Alert-rapport nr 2008-01. ISSN 1652-7151.
Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

SBU Alert
Box 5650, 114 86 Stockholm
www.sbu.se/alert • alert@sbu.se

SBU Alert-kansliet

Helene Törnqvist, Programchef och Projektledare
Karin Rydin, Utredare och ansvarig för litteratursökning
Elin Rye, Projektassistent
Lena Wallgren, Projektassistent
Johan Wallin, Utredare och Projektledare

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Universitetsadjunkt, Omvårdnad
Bo Carlberg, Med dr, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandson, Professor, Medicinsk teknik
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör
Viveca Odling, Professor, Gynekologi
Thomas Tegenfeldt, Dr, Anestesi och Intensivvård
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Åsa Westrin, Dr Med Vet, Psykiatri
Katrine Åhlström Riklund, Professor, Medicinsk radiologi och Nuklearmedicin