

## HPV-vaksiner – effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet

I Tidsskrift nr. 10/2007 skriver Charlotte Haug en lederartikkel om vaksinen mot humant papillomavirus (HPV), med tittelen *Drømmevaksine eller fortsatt en drøm?* (1). Hun viser til at Kunnskapssenteret har laget to rapporter på oppdrag fra Folkehelseinstituttet. Den første omhandler effekt og sikkerhet av HPV-vaksinene (2), og den andre omhandler kostnadseffektivitet av slike vaksiner (3). Kunnskapssenteret oppsummerer publisert dokumentasjon og gir ikke anbefalinger. Rapportene er ment å danne en viktig del av kunnskapsgrunnlaget for Folkehelseinstituttets anbefalinger. Vår rapport om effekt og sikkerhet bygger på flere kontrollerte, prospektive studier der én gruppe har fått vaksinen og en annen har fått kontrollvaksine. Disse studiene bruker bl.a. forstadier til kreft som endepunkt (cervikal intraepitelial neoplasia (CIN) 2/3) (4), fordi det ville være uetisk ikke å behandle slike forstadier når de påvises.

I vår helseøkonomiske analyse bruker vi en modell opprinnelig utarbeidet for det britiske helsevesenet av Garnett og medarbeidere ved Imperial College. Vi har tilpasset modellen til norske forhold, bl.a. basert på norske seksualvaneundersøkelser, og validert den mot virkeligheten, dvs. tall fra Kreftregisteret. Vi stod helt fritt til å bruke og/eller tilpasse modellen slik vi ønsket og hadde ingen dialog med eller bindinger til firmaet Merck. Så vidt vi vet, er det ingen kobling mellom vår modell og den nylig publiserte amerikanske modellen til Elbasha (5). Vi er enig i at vår modell er kompleks og bygger på flere forutsetninger, slik alle helseøkonomiske modeller gjør. Alle forutsetningene er dokumentert gjennom modellkonstruksjon og parameterverdier som er beskrevet i rapporten. Vi har informert om at vi vil kunne gjøre kildekoden tilgjengelig for fagpersoner som ønsker å studere den. Resultatene av vår modellering for kostnadseffektivitet av vaksinasjon mot HPV-16 og HPV-18 er imidlertid konservative i forhold til andre publiserte rapporter (5–7).

Kunnskapssenteret prøver å gjøre sine rapporter så enkle og leserverdige som mulig, også for ikke-fagkyndige personer, og legger vekt på at prosessen skal være åpen og transparent. Vi vil prøve å få dette ennå bedre til i våre fremtidige rapporter.

Redaktøren viser til noen nye studier som er publisert etter at vi offentliggjorde våre rapporter. Vi analyserer nå disse studiene og vil utarbeide et notat om hvordan disse funnene eventuelt vil medføre justeringer i våre tidligere analyser.

**Marianne Klemp Gjertsen**

**Aileen Rae Neilson**

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

**Birgitte Freiesleben de Blasio**

Universitetet i Oslo

### Litteratur

1. Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
2. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.
3. Økonomisk evaluering av humant papillomavirus (HPV) vaksine. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.
4. Guidelines on clinical evaluation of new vaccines. www.emea.europa.eu/pdfs/human/vwp/16465305enfin.pdf (29.5.2007).
5. Elbasha E, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. Infect Dis 2007; 13: 28–41.
6. Newall AT, Beutels P, Wood JG et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. Lancet Infect Dis 2007; 7: 289–96.
7. Reduktion af risikoen for livmoderhalskræft ved vaccination mod humant papillomavirus (HPV) – en medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Enhed for Medicinsk Teknologivurdering, 2007.

### Redaktøren svarer:

Kunnskapssenteret skriver at de legger vekt på systematikk, åpenhet og transparens i prosessene når de oppsummerer kunnskap. Hensikten er å være forutsigbar mht. hva som vektlegges og å gi leseren mulighet til å vurdere analysene og konklusjonene slik det er vanlig i vitenskapelige publikasjoner (1). Det jeg stuset på i rapporten om HPV-vaksinens effekt og sikkerhet, var at upublisert dokumentasjon som Kunnskapssenteret innhentet direkte fra legemiddelfirmaene, ble vurdert sammen med publiserte studier som en del av beslutningsgrunnlaget. Min innvending mot presentasjonen av den helseøkonomiske analysen av HPV-vaksinen i den andre rapporten, var at den ikke var tilstrekkelig transparent til at det var mulig å vurdere holdbarheten i det som var gjort – og dermed konklusjonene.

En kostnadseffektivitetsanalyse består av tre hovedelementer: En modell som simulerer sykdoms- og kostnadsutvikling, en nøyaktig beskrivelse av parametere og forutsetninger som legges inn i modellen, samt et system for å teste og beskrive hvordan resultatene påvirkes av usikkerhet i parameteranslagene (sensitivitetsanalyser). Selve modellen er gjerne så komplisert at den ikke kan beskrives i detalj i en publikasjon. Det er vanlig for å vurdere modellen sjekker leseren vanligvis andre publiserte studier der samme modell er brukt. Jeg undret meg da Garnetts modell kun var publisert i et supplement til tidsskriftet *Vaccine* i 2006 (2) og at han oppga at han hadde fått støtte fra Merck. En fremstilling av de nøyaktige kliniske forutsetningene modellen bygger på, er heller ikke redegjort for i detalj. Det er synd, for disse er de mest usikre og mest avgjørende.

Med så stor usikkerhet er det desto viktigere at modellens robusthet sjekkes gjennom omfattende sensitivitetsanalyser og at resultatet av disse redegjøres for. Noen analyser er gjort, men på en overraskende forenklet måte. Kunnskapssenteret

har to begrunnelser for en slik fremgangsmåte: For det første var det ikke «computationally practical to undertake such simulations» fordi hver simulering tok 15–20 minutter (PC-tid, ikke mennesketid). For det andre finner Kunnskapssenteret støtte for sin forenklete tilnærming i publisert litteratur: «This pragmatic approach adopted to sensitivity analyses is consistent with recent economic model based evaluations of HPV vaccination» (3). Men artikkelen de støtter seg på, er skrevet av Elbasha og medarbeidere – alle ansatt i Merck! Når Kunnskapssenteret hevder at det ikke er noen kobling mellom deres modell og Elbasha, er det derfor vanskelig å forstå.

Kunnskapssenteret vil nå vurdere nye publiserte studier som nevnes i min lederartikkel. Men disse studiene kan da umulig være nye eller overraskende for dem? En av artiklens bidragsyttere har også vært med på å skrive Kunnskapssenterets rapport. Han må nødvendigvis ha visst at denne artikkelen var til vurdering for publikasjon.

**Charlotte Haug**

Tidsskriftet

### Litteratur

1. Bjørndal A, red. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.
2. Garnett GP, Kim JJ, French K et al. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. Vaccine 2006; 24 (suppl 3): S178–86.
3. Elbasha E, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papilloma vaccination strategies. Emerg Infect Dis 2007; 13: 28–41.

Se også side 1625

## HPV-vaksinen – en utprøvd og godkjent realitet

I Tidsskriftet nr. 10/2007 har redaktøren en kritisk lederartikkel om anbefalingen fra Folkehelseinstituttet om å tilby jenter i 11–12-årsalderen vaksinasjon mot humant papillomavirus (HPV) i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet (1, 2). Folkehelseinstituttet har lagt vekt på at HPV-vaksinen hos personer som ikke er HPV-smittet, er profylaktisk og har vist bortimot 100 % effektivitet mot forstadier til livmorhalskreft for de HPV-typene vaksinen dekker. Vi har derfor anbefalt at jenter tilbys vaksine for seksuell debut, fordi smitte ofte skjer raskt etter dette. Vi har ingen tro på at en slik vaksinasjon vil påvirke ungdoms seksualatferd, men vaksinasjon vil trolig bidra til å beskytte dem som er mest risikoutsatt.

HPV-vaksinen er godkjent av legemiddelmyndighetene i både USA og Europa i 2006. Det stilles strenge krav til dokumentasjon av sikkerhet og effekt før slik godkjenning gis. Ved å tilby vaksinen tilbyr man altså bruk av et godkjent legemiddel.

Det er ikke slik at norske jenter blir «prøvekaniner» for en vaksine som ikke er utprøvd.

Redaktøren etterlyser randomiserte, prospektive vaksineforsøk med livmorhalskreft som endepunkt. Påviste forstadier til kreft kan og må behandles. Derfor er alvorlige celleforandringer (CIN 2/3) akseptert som surrogatendepunkter for livmorhalskreft. Ca. 10–20 % av dem som har alvorlige celleforandringer, vil uten behandling utvikle livmorhalskreft (3, 4). På forhånd kan man ikke forutsi hvem dette er. Det vil derfor være etisk uakseptabelt å bruke kreft som endepunkt. Vi tror det ville være svært vanskelig å få aksept for å gjennomføre en langvarig, placebokontrollert studie her i landet med et godkjent legemiddel som alle leger kan forskrive.

Vi er enig i at det finnes mange ubesvarte spørsmål, noe Folkehelseinstituttet har lagt vekt på i sin utredning (2). Det er ikke uvanlig at man ikke kjenner den fulle virkning av en vaksine mht. varighet når man starter et vaksinasjonsprogram. En eventuell innføring av HPV-vaksinen i vaksinasjonsprogrammet må ledsages av en systematisk oppfølging av både effekt og bivirkninger. Forholdene i Norge ligger svært godt til rette for en slik oppfølging. Vi har to alternativer: å tilby vaksinen til norske jenter nå, eller å vente til andre land har tilbudt den i noen år, så vi vet mer om hvordan det går. Folkehelseinstituttets vurdering er at gevinsten ved å ta vaksinen i bruk sannsynligvis vil være langt større enn den risikoen vi løper ved å være tidlig ute.

**Elise Klouman**  
**Hanne Nøkleby**  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

#### Litteratur

- Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
- Folkehelseinstituttet anbefaler HPV-vaksinen innført i vaksinasjonsprogrammet. www.fhi.no (1.6.2007).
- Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12: 186–92.
- Melnikow J, Nuovo J, Willan AR et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 92: 727–35.

Redaktøren svarer:

Se side 1625

## Drømmevaksine, drøm eller noe derimellom?

I Tidsskriftet nr. 10/2007 gir redaktør Charlotte Haug en ubalansert fremstilling av dokumentasjonen for vaksiner mot humant papillomvirus (HPV) (1). Det finnes ca. 15 onkogene HPV-virus, men HPV-16 og HPV-18, som det nå kan vaksineres mot,

forårsaker ca. 70 % av alle tilfeller av livmorhalskreft (2) og ca. 50 % av forstadiene, dvs. av såkalt cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2+). Reduksjon av forekomst og dødelighet av invasiv cervixcancer er det ideelle endepunkt for en forebyggende kreftvaksine, men slike studier, som Haug etterlyser, ville aldri bli godkjent av en etisk komité, for det er uetisk ikke å behandle histologisk verifiserte forstadier til livmorhalskreft. Verdens helseorganisasjon (WHO) har anbefalt CIN 2+ som endepunkt i effektstudier av masseundersøkelser mot livmorhalskreft, vel vitende om at det er et surrogat for kreftbeskyttelse. De øvrige endepunktene som Haug omtaler, slik som immunrespons, persisterende infeksjon og cytologiske forandringer, er kun tidlige indisier på ønsket effekt, men utilstrekkelig for godkjenning av en vaksine. Godkjenningen både av amerikanske og europeiske legemiddelmyndigheter bygger på dokumentert effekt på histologisk verifisert CIN 2+.

Haug blander kortene i sin omtale av artiklene i *New England Journal of Medicine* (1): Effekten av vaksinen var 98–100 % hos dem som ikke allerede var eksponert for de aktuelle HPV-typene. Hos dem som allerede var smittet, var det ingen effekt. Dette tilsvarende andre vaksineformer. Blant dem med færre enn fem seksualpartnere var 73 % naive for alle fire HPV-virus; 93 % var naive eller positive for kun ett av virusene, men effekt mot de andre HPV-typene i vaksinen var god. Den eksterne sikkerhetskomiteen anbefalte å avbryte studien, fordi effekten var så god og tydelig allerede i interimanalysen – det ble ansett som uetisk å følge tidsplanen og dermed forsinke vaksinasjon av placebo-gruppen. Det er publisert indikasjoner på at vaksinen kan ha effekt også på andre onkogene HPV-genotyper enn dem som inngår i vaksinen, men foreløpig ikke med CIN 2+ som endepunkt.

HPV-vaksinen bør brukes før seksuell debut. *The Lancet* oppfordrer alle EU-land til å gjøre vaksinasjon obligatorisk for alle jenter i 11–12-årsalderen (3), og i Australia går helseministeren inn for at alle kvinner under 26 år skal tilbys vaksinen på statens regning. Folkehelseinstituttet går inn for et frivillig tilbud om vaksine – i internasjonal sammenheng altså en nøktern anbefaling. I tillegg til den godkjente vaksinen er det publisert resultater med en bivalent HPV-16/18-vaksine som er søkt godkjent i 2006. Det betyr at det blir konkurranse. På sikt borger det for prisreduksjon og at fattige land i Afrika og Sør-Amerika, der forekomst og sykkelighet av cervixcancer er høyest, etter hvert kan få ta del i dette fremskrittet, slik vi har sett innen hivbehandling.

Erfaringer med cytologiske prøver fra cervix som frivillig tilbud viser at ressursvake og mindre helsebevisste grupper i befolkningen må tas med hvis forebyggende tiltak skal ha effekt. Bare et landsomfattende program kan motvirke at HPV-

vaksinering begrenses til dem med betalingssevne. Norge har svært gode kreft- og vaksineregistre som kan brukes til å avklare uavklarte spørsmål. Etter vårt skjønn er global solidaritet det beste argumentet for HPV-vaksinering i Norge, der forekomsten av cervixcancer er forholdsvis lav og kontrollen med sykkeligheten god. Basert på dagens kunnskap om humant papillomvirus er det ikke særlig sannsynlig at andre høyrisikovarianter av dette viruset vil overta etter HPV-16 og HPV-18 (4).

Vi har deltatt i utprøvingen av den aktuelle HPV-vaksinen og er medlemmer av rådgivningsgruppen for masseundersøkelsen mot livmorhalskreft. Det påhviler alle aktører i denne debatten å unngå slagside den ene eller andre vei. Overselging av nytte er ikke bra. Selektivt valg av kritiske kilder tjener heller ikke til å belyse et fagfelt som utvikler seg svært raskt.

**Ole-Erik Iversen**  
Haukeland Universitetssjukehus

**Bjørn Hagen**  
St. Olavs Hospital

#### Litteratur

- Haug C. Drømmevaksine eller fortsatt en drøm? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1331.
- Munoz N, Bosch FX, Castellsague X et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer 2004; 111: 278–85.
- Should HPV vaccination be mandatory for all adolescent? Lancet 2006; 368: 1212.
- Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. Clin Exp Immunol 2007; 147: 199–207.

Redaktøren svarer:

Se side 1625