

HPV-vaccin: expertmyndighetens roll

Ragnar Norrby
Smittskyddsinstitutet
Solna

SMI:s bedömningar av HPV-vacciner

Referensgruppen för vaccinfrågor (REFVAC) har vid två tillfällen ingående diskuterat HPV-vaccinerna; 2005-09-28 och 2007-02-22

www.smittskyddsinstitutet.se/amnesomraden/vaccinationer/refvac

HPV-relaterade infektioner

- **Cervixcancer:** Typerna 16 och 18 svarar för cirka 70% av alla fall
- **Genitala vårtor:** typerna 1 och 6 svarar för cirka 90% av alla fall

Immunologisk princip

- HPV har ett kapsidprotein, L1, som uttrycks på virus yta och som är typs specifikt och immunogent
- Antikroppar mot L1 ger skydd mot HPV-infektion med samma L1-typ
- L1 kan uttryckas i kulturer av eukaryota celler och bildar där s.k. viruslika partiklar (VLP), vilka kan användas som vacciner

Immunologisk princip (II)

- Immunsvaret mot L1 är humoralt och det cellulära immunsvaret är sannolikt av underordnad betydelse
- För detaljer: Dillner, Arbyn & Dillner Clin Exp Immunol 2007;148:199-207

Vacciner

Gardasil (Sanofi Pasteur MSD)

- **Består av VLP av HPV-typerna 6, 11, 16 och 18**
- **Testat på cirka 20 000 försökspersoner i placebo-kontrollerade dubbelt blinda studier**
- **Registrerat i flertalet länder**

Vacciner (II)

Cervarix (GlaxoSmithKline)

- **Består av VLP av HPV-typerna 16 och 18**
- **Testat på cirka 30 000 försökspersoner i placebo-kontrollerade dubbelt blinda studier**
- **Registrerat i Australien; ansökan inne hos FDA och EMEA**

Bedöma skyddseffekt

Positivt

- Vacciner mot HPV av typerna 16 och 18 ger efter 3 vaccindoser skydd mot cellförändringar av typ CIN2/3 orsakad av dessa två virustyper
- Skyddseffekten har varit anmärkningsvärt hög – närmare 100%
- Skyddseffekten har kvarstått 4 år - sedan saknas data

Bedöma skyddseffekt (II)

Men

- Skydd mot cervixcancer ej visat (men mycket hög grad av sannolikhet för att skydd uppnås)
- Skyddet avser bara primärinfektion – ingen effekt på redan infekterade kvinnor. Som en följd av detta måste vaccinet ges tidigt för att ge optimal effekt

Bedöma skyddseffekt (III)

- Skyddets varaktighet är okänd – ganska stor sannolikhet för att boosterdos(er) kommer att behövas
- Skyddet täcker idag endast 70% av de HPV-typer som ger cervixcancer
- Ej klarlagt om en utbredd vaccination mot HPV 16 och 18 kan leda till ökning av andra HPV-typer

Bedöma skyddseffekt (IV)

- Immunsvaret mot de två vacciner (Gardasil och Cervarix) har bestämts med helt olika metodik – ej möjligt jämföra om det finns skillnader, t ex vad gäller storleken på antikroppssvaret eller dess varaktighet

Bedöma säkerhet

- Hos cirka 25 000 personer som vaccinerats med Gardasil eller Cervarix har den vanligaste biverkan varit övergående lokalreaktioner som setts hos cirka 80%.
- Feber lika vanligt med placebo som vaccin
- Allvarliga biverkningar mycket sällsynta och ingen skillnad mot placebo

Bedöma säkerhet (II)

- 2 516 försökspersoner (vaccin 1244 och placebo 1272) i Gardasilstudier blev ofrivilligt gravida –ingen skillnad mellan vaccin och placebo vad avser graviditetsresultat – Gardasil rekommenderas dock ej till gravida

Bedöma kostnadseffektivitet

- SMI saknar hälsoekonomisk expertis och får förlita sig på studier av andra eller lämna förslag på nya studier.
- För HPV-vacciner gäller att det finns hälsoekonomiska studier men att dessa i flertalet fall initierats av fabrikanterna och därför får förutsättas vara biased.

Bedöma kostnadseffektivitet

(II)

- För svenska ändamål bör oberoende hälsoekonomiska studier vara utförda i Sverige eller i annat land med ett hälso- och sjukvårdssystem liknande det svenska. USA-studier i allmänhet utan värde för Sverige.
- Mycket svårt bedöma HPV-vacciner; okänt antal doser, okänd långtidseffekt och resultat först efter lång tid samt okända effekter på screeningprogrammet

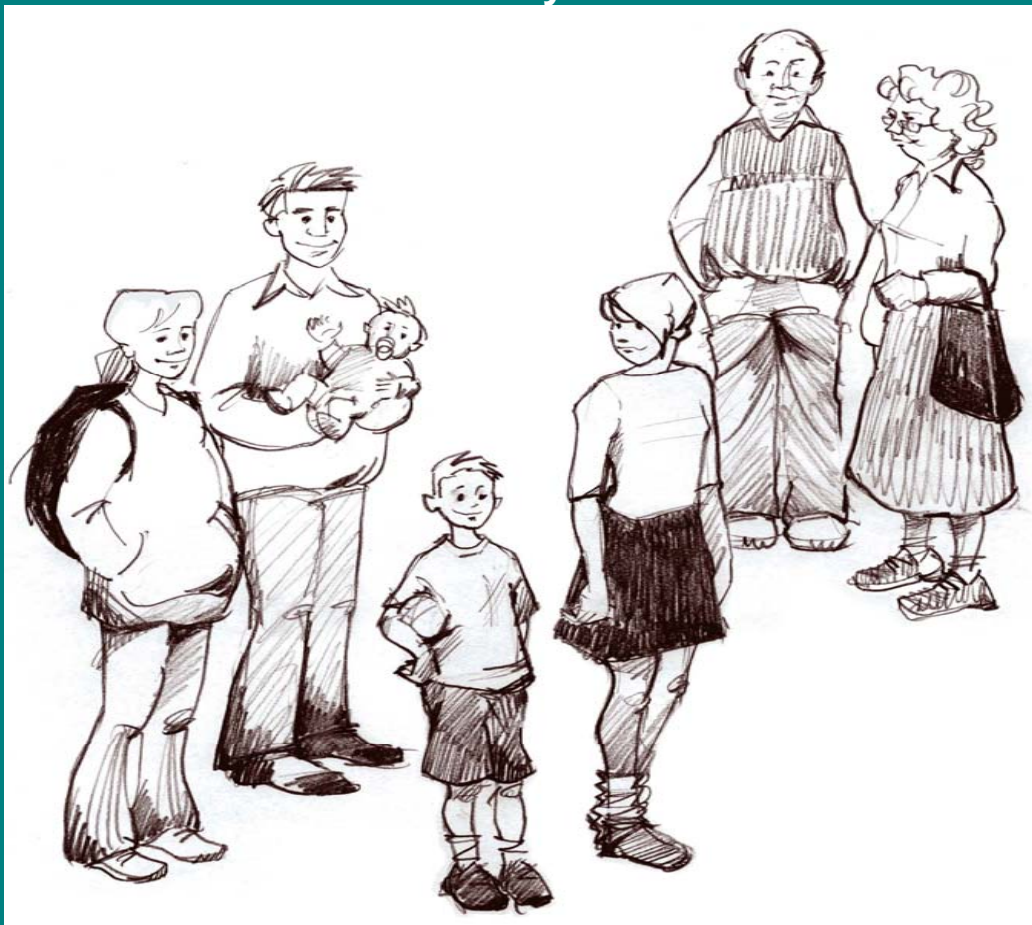
Registrera HPV-vaccinationer

Av följande skäl bör HPV-vaccinationer registreras centralt:

- Möjliggöra uppföljning av cellförändringar/cervixcancer hos vaccinerade; tid mellan vaccinationer och diagnos, typ av HPV, etc.
- Möjliggöra långsiktig uppföljning av biverkningar

Nationell Registrering av HPV-vaccination: Ett pilot-projekt för

svevac 
ett nationellt informationssystem för vaccinationer



HPV-vaccinationsregister (II)

- Syftar till att genom att samla uppgifter om vaccinationer:
 - Öka säkerhet
 - Öka effektivitet i vården
 - Underlätta uppföljning och forskning

HPV-vaccinationsregister (III)

- Svevac är i drift sedan maj 2005 – alla med tillgång till Internet eller Intranät kan registrera
- Säkerhet: Kryptering med SSL eller användning av eID-kort
- Lagreglering
 - För vården - Lagen om vårdregister (1988:543)
 - För forskning - Personuppgiftslagen (1998:204)

HPV-vaccinationsregister (IV)

- Registrering av HPV-vaccinationer genomförs som ett forskningsprojekt med etiskt tillstånd.
- Samtycke till registrering efterfrågas - om nej registreras endast kön och födelseår

HUR REGISTRERA?

- Anslutning till Svevac genom kontakt med SMI
 - susanne.andren@smi.ki.se, tfn 046-188373, fax 046-188041
- Kostnadsfri- Ingen programvara behöver installeras
- Enkel registrering med förvalda alternativ på http://vacc.smittskyddsinstitutet.se/svevac_demo
- Även möjligt att registrera med pappersblankett som medföljer vaccindosen (registrering via internet rekommenderas dock)

Vem skall betala för HPV-vaccin?

- I Sverige bekostas det allmänna vaccinationsprogrammet av landstingen (barnvaccinationsprogrammet på BVC, influensa- och pneumokockvaccination av riskgrupper) eller av primärkommunerna (vaccinationer i skolan). Staten beslutar genom SoS vilka vacciner som skall (bör) ingå i programmet men bidrar inte direkt ekonomiskt.

Vem skall betala för HPV-vaccin? (II)

- HPV-vaccin bör ges till flickor nära sexualdebut, t ex 12-13-åringar. Detta innebär att skolorna skulle få stå för vaccinkostnaderna. Vinster av vaccinationerna tillfaller dock landstingen.
- Osannolikt att primärkommunerna kommer att acceptera att stå för en mångdubbling av kostnaderna för skolvaccinationsprogrammet.

Vem skall betala för HPV-vaccin? (III)

- Om nya, bra vacciner, som är kostnadseffektiva skall inlemmas i det allmänna vaccinationsprogrammet måste man komma överens om ett system som möjliggör att så sker utan fördröjningar orsakade av diskussioner om betalansvaret.

Vem skall betala för HPV-vaccin? (IV)

- Det vore olyckligt om privatekonomiska faktorer skall styra individernas möjlighet att bli vaccinerade
- Även om HPV-vaccinet omfattas av högkostnadsskyddet måste man ta ställning till finansieringen av eventuella booster-doser efter skolslutet.