

Tillaga til þingsályktunar

um bólusetningu gegn HPV-smiti og leghálskrabbameini.

Flm.: Steinunn Valdís Óskarsdóttir, Sív Friðleifsdóttir, Þórunn Sveinbjarnardóttir, Ásta R. Jóhannesdóttir, Sigríður Ingibjörg Ingadóttir, Jónína Rós Guðmundsdóttir, Oddný G. Harðardóttir, Margrét Tryggvadóttir, Ragnheiður Ríkharðsdóttir, Lilja Mósesdóttir, Lilja Rafney Magnúsdóttir og Eygló Harðardóttir.

Alþingi ályktar að fela heilbrigðisráðherra að hefja undirbúning að bólusetningu allra 12 ára stúlkna gegn HPV-smiti og leghálskrabbameini.

Greinargerð.

Hér á landi hófst leghálskrabbameinsleit árið 1964. Nú eru konur á aldrinum 20–69 ára boðaðar til skoðunar á tveggja ára fresti. Sá árangur sem náðst hefur með þessu skipulega leitarstarfi er ótvíræður og samkvæmt upplýsingum á heimasíðu Krabbameinsfélagsins hefur nýgengið lækkað um 64% og dánartíðnin um 83% á þessu tímabili. Í greinargerð starfshóps sóttvarnalæknis um kostnaðarhagkvæmni bólusetningar frá 12. janúar 2008, sem er fylgiskjal með þingsályktunartillögu þessari, kemur fram að hér á landi greinast að meðaltali um 17 ný tilfelli af leghálskrabbameini og þrjú dauðsföll verða á ári hverju. Meðalaldur kvenna sem greinast með leghálskrabbamein er 45 ár og hafa erlendar rannsóknir sýnt að þróun krabbameinsins eftir HPV-sýkingu getur tekið um 20 ár. Enn fleiri konur greinast þó með forstigsbreytingar og eru framkvæmdir yfir 300 keiluskurðir á ári þar sem hluti legháls er fjarlægður. Forstigsbreytingum í leghálsi er skipt í mismunandi stig eftir því hversu alvarlegar þær teljast. Vægar forstigsbreytingar geta horfið sjálfkrafa án þess að gripið sé til meðferðar. Meðalsterkar og sterkar forstigsbreytingar hverfa aftur á móti síður af sjálfdáðum og því fara konur ávallt í nánari skoðun með leghálsspeglun. Við speglunina er tekið lítið vefjasýni frá leghálsi en rannsókn þess ákvarðar hvort framkvæmdur er keiluskurður.

Human papilloma veirur (HPV) eru aðalorsakavaldar krabbameins í leghálsi. Talið er að þær valdi um 70% allra leghálskrabbameina í heiminum, um 73% í Evrópu og um 60% hér á landi. Enn fremur er leghálskrabbamein algengasta tegund krabbameins á eftir brjóstakrabbameini hjá konum á aldrinum 15–44 ára innan Evrópusambandsins. HPV hefur lengi verið þekkt en í upphafi síðustu aldar uppgötvaðist eiginleiki veiranna til að smita. Með aukinni tækniþekkingu hefur HPV nú verið greind í marga stofna og yfir 100 undirflokkna eða tegundir. Þær tegundir sem fyrst og fremst valda krabbameini í leghálsi eru HPV 16 og 18. Algengasta sýking HPV er á kynfærum og er kynhegðun fólks helsti áhættuþáttur fyrir smiti, sér í lagi ungur aldur við fyrstu kynmök og fjöldi rekkjunauta. Sýnt hefur verið með rannsókn að hér á landi er meðalaldur íslenskra kvenna 16 ár þegar þær hafa fyrst kynmök. Aftur á móti hafa um 20% stúlkna haft kynmök við 12 ára aldur en fátítt er að stúlkur hafi kynmök yngri en 12 ára.

Fyrir fáeinum árum komu á markað tvö bóluefni (Gardasil og Cervarix) gegn nokkrum stofnum HPV, þar á meðal stofni 16 og 18. Bóluefnin eru ónæmisvekjandi og örugg og koma

í veg fyrir forstigsbreytingar af völdum HPV af gerð 16 og 18. Í fyrirnefndri greinargerð er farið yfir skiptingu kostnaðar við hvert stig í greiningu leghálskrabbameins og kostnað við bólusetningu allra 12 ára stúlkna hér á landi. Kemur þar fram að bólusetning kemur í veg fyrir um 1,7 dauðsföll á ári og vinnur alls um 16,9 lífsgæðavegin lífár. Enn fremur kemur fram að á verðlagi ársins 2006 var árlegur kostnaður við bólusetningu um 47 millj. kr. og sparnaður um 17 millj. kr vegna fækkunar leghálskrabbameins og forstiga þess. Í niðurstöðum greinargerðarinnar kemur jafnframt fram að HPV-bólusetning virðist vera kostnaðarhagkvæm miðað við aðstæður hér á landi og út frá ákveðnum forsendum. Jafnframt hafa rannsóknir sýnt að aukaverkanir eru vægar. Í skýrslu ráðgjafahóps heilbrigðisráðherra frá október 2008, sem endurskoðuð var í febrúar 2009, eru bólusetningar gegn pneumókokkasýkingum hjá ungbörnum settar í forgang og jafnframt lagt til að hafin verði HPV-bólusetning 12 ára stúlkna hér á landi. Það er þó mikilvægt að halda áfram því leitarstarfi sem nú er unnið enda geta aðrir stofnar HPV valdið leghálskrabbameini. Mikilvægt er að hafist verði handa við bólusetningar 12 ára stúlkna hér á landi sem fyrst svo sá ávinningur sem af þeim hlýst geti nýst sem flestum konum hér á landi. Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands hefur staðið sig mjög vel í skipulögðu leitarstarfi og hlotið mikið lof fyrir, bæði hérlendis og erlendis. Í ríflega 40 ár hefur farið hér fram leit að leghálskrabbameini og er skipulögð bólusetning allra 12 ára stúlkna liður í því að þróa og bæta enn frekar forvarnir gegn þessum mikla vágesti sem leghálskrabbamein er.

Með þingsályktunartillögu þessari ályktar Alþingi að fela heilbrigðisráðherra að hefja undirbúning að bólusetningu allra 12 ára gamalla stúlkna hér á landi fyrir Human papilloma veiru (HPV). Fyrir þinginu liggur jafnframt þingsályktunartillaga um bólusetningar barna gegn pneumókokkasýkingum. Í þeirri tillögu felst að Alþingi álykti að fela heilbrigðisráðherra að hefja undirbúning að bólusetningu allra ungbarna gegn pneumókokkasýkingum. Æskilegt væri þessar tillögur væru unnar og ræddar samhliða.

12.1.2008

Skýrsla vinnuhóps

**Bólusetning gegn leghálskrabbameinsvaldandi HPV
(Human Papilloma Veirum)**

Kostnaðarvirknigreining á Íslandi

Þórólfur Guðnason¹, Kristján Oddsson², Jakob Jóhannsson³,
Tinna Laufey Ásgeirsdóttir⁴

¹ yfirlæknir hjá sóttvarnalækni Landlæknisembættinu og sérfræðingur í barnalækningum og smitsjúkdómum barna

² yfirlæknir Landlæknisembættinu og sérfræðingur í kvensjúkdómum og heimilislækningum

³ sérfræðingur í krabbameinslækningum, Landspítala

⁴ sérfræðingur í heilsuhagfræði og lektor við viðskipta- og hagfræðideild Háskóla Íslands

Þakkir:

Kristjáni Sigurðssyni yfirlækni og Önnu Salvarsdóttur lækni eru færðar þakkir fyrir veitta aðstoð við öflun upplýsinga.

Samantekt

Inngangur

Leghálskrabbamein er næst algengasta krabbamein hjá konum á heimsvísu og sérstaklega algengt í þróunarríkjum þar sem ekki er til staðar skipuleg krabbameinsleit. Á Íslandi greinast um 17 konur á ári með leghálskrabbamein, meðalaldur þeirra er um 45 ár og fimm ára lifun 80%.

Human papilloma veirur (HPV) eru taldar vera helstu orsakavaldar nánast allra leghálskrabbameina og þar af eru HPV 16/18 algengastar. Þær finnast einar sér í um 60% leghálskrabbameins hjá íslenskum konum.

Nýlega komu á markað tvö bóluefni gegn HPV, Gardasil[®] (Merck and Co., Inc) og Cervarix[®], (Glaxo SmithKline). Gardasil[®] inniheldur mótefnavaka gegn HPV 6/11/16 og 18 og Cervarix[®] mótefnavaka gegn HPV 16/18. Bæði bóluefnin eru ónæmisvekjandi og örugg, og hafa góða virkni til að koma í veg fyrir forstigsbreytingar leghálskrabbamein af völdum HPV 16/18.

Í þessari greinargerð er kostnaðarvirkni HPV bólusetningar könnuð miðað við íslenskar aðstæður.

Aðferðafræði

Sjúkdómslíkan það sem hér er stuðst við byggir á fjölda íslenskra kvenna og meðalaldri þeirra sem greinast á hverju ári með leghálskrabbamein og forstig þess. Í útreikningum er reiknað með að bólusetningin komi komi í veg fyrir leghálskrabbamein og forstig þess af völdum HPV 16/18 sem veldur um 60% af leghálskrabbameini hér á landi. Innlendar kostnaðartölur fyrir hvert stig sjúkdómslíkansins er lagðar til grundvallar útreikningum ásamt tölum um 5 ára lifun þeirra sem greinast með leghálskrabbamein.

Í útreikningum er gert ráð fyrir að bólusetningin hindri einungis sýkingu af völdum HPV 16/18, virknin áætluð 95% og þátttaka 12 ára gamalla stúlkna verði 90%. Ekki er gert ráð fyrir að margir árgangar stúlkna verði bólusettir né heldur bólusetningu drengja. Gert er ráð fyrir að frumbólusetning samanstandi af þremur sprautum (0, 1 og 6 mán.) og endist út lífstíð. Afvöxtunarstuðull er áætlaður 3%.

Næmisgreining er gerð á verði bóluefna, umsýslukostnaði, örvunabólusetningu, breytilegri afvöxtun, breiðari verkun bóluefna gegn krabbameinsvaldandi HPV og vinnutapi sjúklinga.

Kostnaðarvirknin er reiknuð sem kostnaður bólusetningarinnar umfram sparnað á hvert unnið lífsgæðavegið lífár (QALY).

Niðurstöður

Árlegur kostnaður HPV bólusetningar á verðlagi 2006 er um 47 milljónir kr. og sparnaður um 17 milljónir vegna fækkunar á leghálskrabbameini og forstígum þess. Bólusetningin kemur í veg fyrir um 1,7 dauðsföll á ári og vinnur alls um 16,9 lífsgæðavegin lífár. Kostnaðarvirknin er því að minnsta kosti 1.806.114 kr. á verðlagi 2006 og er heldur hærri hér á landi en í Danmörku og Noregi en svipuð og í Kanada og Bandaríkjunum. Hagkvæmni bólusetningarinnar er líklega meiri en hér er gefið upp vegna ýmissa atriða sem rædd eru í skýrslunni.

HPV bólusetning hér landi virðist kostnaðarhagkvæm en þær forsendur sem breytt geta niðurstöðu útreikninga eru einkum verð bóluefnisins, nauðsyn á örvunarskammti og afvöxtunarstig sem notað er í útreikningum.

Inngangur

Leghálskrabbamein er í öðru sæti krabbameina kvenna á heimsvísu, bæði hvað varðar nýgengi og dánartíðni. Árlega greinast yfir 493.000 ný tilfelli í heiminum og um 274.000 konur deyja af völdum leghálskrabbameins [1]. Leit að forstigsbreytingum leghálskrabbameins með svokölluðu Pap (Papanicolaou) stroki hefur lækkað mjög bæði nýgengi leghálskrabbameins og dánartíðni af völdum þess í þróuðum löndum [2]. Í dag greinast um 80% allra einstaklinga með leghálskrabbamein í þróunarlöndunum [3] en þar er leghálskrabbamein enn í efsta sæti yfir dánarorsakir af völdum krabbameina [4]. Human papilloma veirur (HPV) eru aðalorsakavaldar krabbameins í leghálsi [5-7] og er áætlað að yfir 11% allra krabbameina hjá konum í heiminum orsakist af þessum veirum [8].

Talið hefur verið að HPV 16/18 (HPV 16 og/eða 18) valdi um 70% leghálskrabbameins en nýlegar rannsóknir á Íslandi benda til að hér sé hlutfallið lægra eða um 60% [9]. Að minnsta kosti 15 aðrar HPV veirur geta valdið leghálskrabbameini [10] og að auki valda HPV veirur endaparms- og kynfæravörtum, einkum HPV 6 og 11 [11, 12].

Á Íslandi greinast að meðaltali um 17 ný tilfelli af leghálskrabbameini á ári og eru þetta yfirleitt konur sem ekki hafa mætt reglulega í skipulagða krabbameinsleit. Enn fleiri konur greinast með forstigsbreytingar og árlega eru gerðir yfir 300 keiluskurðir á Íslandi vegna CIN 2/3 (“cervical intrepithelial neoplasia”) forstigsbreytinga [13, 14]

Tvö bóluefni gegn HPV sýkingum hafa nýlega verið markaðsett. Annars vegar er það Cerverix® frá Glaxo SmithKline sem inniheldur mótetnavaka gegn HPV 16 og 18 og hins vegar Gardasil® frá Merck and Co., Inc sem inniheldur mótetnavaka gegn HPV 6, 11, 16 og 18 og eru bæði bóluefnin virk og örugg. Erlendar kostnaðarvirknigreiningar hafa sýnt að bólusetning með þessum bóluefnum virðist hagkvæm og hafa heilbrigðisyfirvöld margra landa hug á að hefja almenna bólusetningu hjá ungum stúlkum [15-29].

Kostnaðarvirknigreining hefur þó ekki verið reiknuð út frá íslenskum aðstæðum.

Þann 22.02.2007 fól sóttvarnaráð Þórólfi Guðnasyni yfirlækni hjá sóttvarnalækni að kanna kostnaðarvirgni HPV bólusetningar hér á landi. Stofnaður var hópur sérfræðinga í þessu skyni sem á að skila niðurstöðu til sóttvarnaráðs. Hópurinn skipa auk Þórólfs, Kristján Oddsson kvensjúkdóma- og heimilislæknir, Jakob Jóhannsson krabbameinslæknir og Tinna Laufey Ásgeirsdóttir heilsuhagfræðingur.

Í þessari skýrslu er kostnaðarvirgni HPV bólusetningar einungis reiknuð með tilliti til leghálskrabbameins en ekki annarra HPV tengdra sjúkdóma. Til grundvallar útreikningum er stuðst við faraldsfræði HPV sýkinga og leghálskrabbameins hér á landi og þeim innlenda kostnaði sem sjúkdómunum fylgir. Í þeim tilvikum sem íslenskar tölur eru ekki aðgengilegar er stuðst við erlendar tölur sem höfundum finnst líklegt að falli að íslenskum aðstæðum.

Þeir þættir sem hafa þarf í huga þegar taka skal ákvörðun um hvort hefja eigi HPV bólusetningu hér á landi eru einkum þættir sem snerta eiginleika bóluefnanna (virgni og öryggi), verð þeirra og fjárhagsstöðu hins opinbera. Aðrir þættir sem áhrif geta haft á ákvarðanatökuna eru álit almennings og pólitískir hagsmunir ráðandi stjórnvaldamanna.

Tilgangur skýrslunnar er að draga fram þá meginþætti HPV bólusetningar sem nauðsynlegt eru íslenskum heilbrigðisyfirvöldum til að geta tekið upplýsta ákvörðun um notkun bóluefnanna hér á landi.

Bakgrunnur

Faraldsfræði HPV sýkinga og tengsl við leghálskrabbamein

Vörtur og papilloma hafa verið þekktar frá fornsögulegum tíma en það var ekki fyrr en í upphafi síðustu aldar að menn gerðu sér grein fyrir smitandi eiginleikum þeirra. Í lok áttunda áratugar síðustu aldar greindust sérstakar HPV tegundir, aðallega HPV 16, í vefjasýnum leghálskrabbameins og staðfestu rannsóknir að nokkrar HPV tegundir (“high risk HPV”) voru aðal áhættuþættir leghálskrabbameins [30, 31]

HPV er tvöföld (double stranded) DNA veira án umslags (non-enveloped) og tilheyrir fjölskyldu Papillomaviridae. Greinst hafa rúmlega 200 undirstofnar HPV sem hafa fengið númer í tímaröð eftir því hvenær þær fundust. HPV er ofast skipt í tvo undirflokkka eftir hversu krabbameinsvaldandi þær eru, lág-áhættu HPV og há-áhættu HPV.

Sýking á kynfærum er algengasta sýking HPV hjá konum og körlum [32]. Helstu áhættuþættir HPV sýkinga tengjast kynhegðun, einkum aldri við fyrstu kynmök og fjölda rekkjunauta. Áætlað hefur verið að a.m.k. 40-50% kvenna sem stunda kynlíf sýkist af HPV innan 2-3 ára eftir fyrstu kynmök [33-35] og flest verði þau á 8-14 mánaða tímabili [36]. Þannig er talið a.m.k. helmingur kvenna og karla sem stunda kynlíf sýkist af HPV á lífsleiðinni og sumar rannsóknir leiða í ljós að allt að 80% kvenna smitist. Í Bandaríkjunum sýkjast rúmlega 6 milljónir einstaklinga af HPV árlega og þar er áætlað að um 20 milljónir eða 15% þjóðarinnar sé sýktar af HPV, helmingur á aldrinum 15-25 ára. Nýgengi og algengi lækkar venjulega með aldrinum en þó hefur sést aukning hjá eldri konum [37, 38].

Íslensk rannsókn hefur sýnt að meðalaldur íslenskra kvenna við fyrstu kynmök er 16 ár og við 12 ára aldur höfðu um 20% stúlkna haft kynmök [39]. Kynmök fyrir 12 ára eru hins vegar afar sjaldgæf. Hér á landi má því búast við HPV sýkingu hjá íslenskum stúlkum fljótlega upp úr 12 ára aldri.

Rúmlega 40 HPV stofnar geta sýkt húð og slímhúð á kynfærum en almennt er talið að um 15 HPV krabbameinsvaldandi stofnar séu helstu orsakavaldar nánast leghálskrabbameins [40]. Flestar sýkingar, jafnvel af völdum krabbameinsvaldandi HPV standa stutt og ganga til baka innan eins eða tveggja ára frá smiti án alvarlegra afleiðinga. Í stöku tilfellum verða sýkingarnar viðvarandi sem eykur áhættuna á forstigsbreytingum og síðar leghálskrabbameini. Þó sýking verði viðvarandi og fram komi forstigsbreytingar þá ganga þær í 75-90% tilfella til baka án alvarlegra afleiðinga [33, 34, 41]. Því hefur verið talið að kembileit hjá unglíngum og yngri konum geti leitt til ónauðsynlegrar meðferðar vegna þessarar háu tíðni forstigsbreytinga.

Aðrir þættir (co-factors) sem aukið geta hættuna á viðvarandi HPV sýkingu og þar með forstigsbreytingum og krabbameini eru sýkingar af völdum margra HPV stofna, mikið magn af veirum, ónæmisbæling, fjöldi fæðinga, reykingar, notkun getnaðarvarnarpillunnar í meira en 5 ár og aðrir kynsjúkdómar eins og klamydía, HIV og herpes simplex [42].

Þó almennt sé talið að HPV 16 og 18 sé orsakavaldur 70% leghálskrabbameins er ljóst að þetta er breytilegt milli landa og heimsálfa [30] sem getur haft áhrif á niðurstöðu útreikninga á kostnaðarvirkni. Hér á landi hafa rannsóknir leitt í ljós að HPV 16/18 finnast án annarra veira í um 40% CIN 2/3 forstigsbreytinga og í 60% leghálskrabbameins en finnast hins vegar með öðrum veirum í alls 70% leghálskrabbameins [9]. Ekki eru til íslenskar tölur um dreifingu HPV í lág áhættu forstigsbreytingum en í erlendum rannsóknum er talið að HPV 16/18 valdi um 35% þeirra [43].

Aðrir sjúkdómar tengdir HPV

Árlega greinast yfir 500.000 ný tilfelli af kynfæravörtum í Bandaríkunum og er talið að á hverjum tíma þar í landi séu yfir 1.400.000 einstaklingar með kynfæravörtur. Slembiúrtak hjá 18-45 ára konum í Danmörku, Íslandi, Noregi og Svíþjóð sýndi að 10% hafði sögu um kynfæravörtur [44] og rannsóknir frá Bretlandi benda til að tíðnin sé vaxandi [45].

Um 90% kynfæravarta orsakast af HPV 6 og 11 og má áætla að um 10% kvenna og karla fái kynfæravörtur einhvern tíma á lífsleiðinni. Kynfæravörtur eru góðkynja og hverfa oft án meðferðar en geta komið aftur innan 6 mánaða frá greiningu. Þær breytast hins vegar sjaldan í staðbundinn ífarandi vöxt sem þarfnast skurðaðgerðar [40].

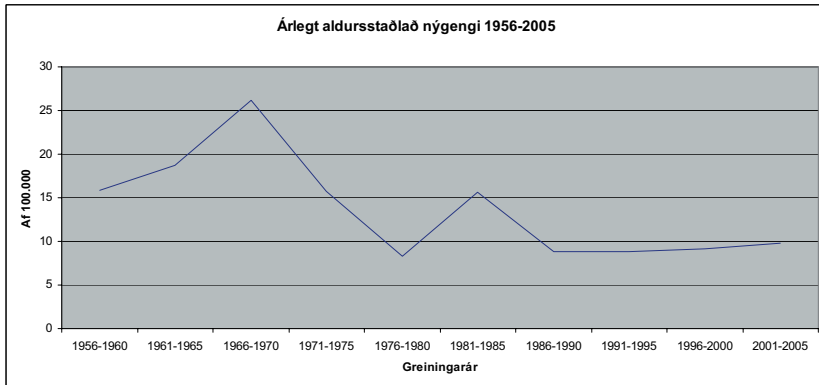
HPV eru taldar valda mörgum öðrum sjaldafari krabbameinum en leghálskrabbameini. Þannig tengjast þessar veirur stórum hluta krabbameins í endaparmsopi, skaparbörmum, getnaðarlim, leggöngum, þvagrás, höfði og hálsi en þessi krabbamein eru sjaldgæf [13, 40, 46, 47].

Leghálskrabbamein

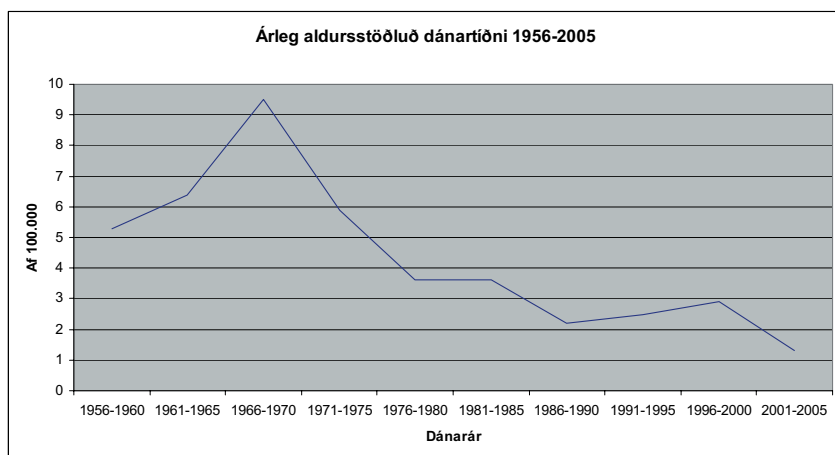
Á Íslandi greinast að meðaltali um 17 ný tilfelli af leghálskrabbameini á ári og þrjár konur látast en flestar þessara kvenna hafa ekki mætt reglulega í skipulagða krabbameinsleit [13, 14]. Meðalaldur við greiningu er 45 ár og er leghálskrabbamein nú um 2,7% af öllum greindum krabbameinum hjá íslenskum konum [46]. Enn fleiri konur greinast með forstigsbreytingar (CIN) leghálskrabbameins og árlega eru gerðir yfir 300 keiluskurðir á Íslandi vegna forstigsbreytinga af tegund 2 og 3 (CIN 2/3) [13, 14].

Á tímabilinu 1962 til 2001 batnaði 5 ára lifun kvenna sem greinst höfðu með leghálskrabbamein umtalsvert eða úr 55% í 80% og í árslok 2005 voru 326 konur á lífi sem greinst höfðu með sjúkdóminn [13].

Mynd 1. Árlegt aldursstaðlað nýgengi leghálskrabbameins á Íslandi 1956-2005.



Mynd 2. Árleg aldurstöðluð dánartíðni einstaklinga með leghálskrabbameins á Íslandi 1956-2005.



Árangur skiplegrar leitar að leghálskrabbameini

Áhrifaríkasta aðferðin til að berjast gegn leghálskrabbameini hefur verið leit/skimun að sjúkdómnum á frumstigi með frumustroki. Þróun leghálskrabbameins (HPV sýking, viðvarandi HPV sýking, myndun forstigsbreytinga og ífarandi vöxtur) tekur oftast langan tíma eða um 20 ár að meðaltali þó þessi tími geti í sumum tilfellum verið styttri [48].

Hinn langi tími sem líður frá HPV sýkingu þar til leghálskrabbamein kemur fram hefur verið grundvöllurinn að vel heppnaðri leit sjúkdómsins. Skipuleg leit að leghálskrabbameini hófst hér á landi 1964 og náði til alls landsins árið 1969 með leit á 2-3 ára fresti hjá 25-69 ára gömlum konum. Árið 1988 voru aldursmörkin þeirra sem leitin náði til lækkuð í 20 ár og á árinu 2005 mættu 61% kvenna í leit innan 2 ára og 73% innan 3 ára. Í aldurshópnum 20-24 ára var hlutfall þeirra sem mætti í leit 48% [14]. Tæplega 70% þeirra kvenna sem mætir í skipulega leit hér á landi eru skoðaðar á Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands en hinar hjá sjálfstætt starfandi sérfræðinum í kvensjúkdómum.

Leitaraðferðin byggir á frumustroku (Papanicolaou, Pap próf) frá leghálsi og með hefðbundinni smásjárskoðun má greina afbrigðilega kjarna í frumum stroksins. Á árinu 2005 var vefjasýni frá leghálsi tekið frá 575 konum sem farið höfðu í skipulagða leit og 315 konur þurftu að gangast undir keiluskurð eða legnám í framhaldi af því [14].

Vegna lágs næmis Pap prófs þurfa konur að mæta tiltölulega oft til skimunar eða á 2-3 ára fresti. Erlendis eru á markaði próf til að greina HPV-sýkingu sem byggir á því að greina DNA veirunnar. Nýlegar rannsóknir benda til að næmi þessara prófa séu mun meiri eða um 95% en næmi Pap prófs er aðeins um 50-55%. Hins vegar er sértækni Pap prófs heldur meiri en DNA prófanna eða um 97% á móti 94% [49].

Skipulögð krabbameinsleit hér á landi hefur leitt til þess að konum með leghálskrabbamein hefur fækkað um 65% og dánartíðni fallið um allt að 84% frá því leit hófst (sjá mynd 1 og 2) [50]. Hins vegar er ýmislegt sem bendir til þess að hættan á myndun leghálskrabbameins hafi aukist á ný í hinum vestræna heimi á síðari árum einkum hjá ungum konum og virðist það tengjast breyttum lífsháttum þeirra [51].

Virgni og aukaverkanir HPV bóluefna

Frá og með 1. nóvember 2007 hafa verið tvö HPV bóluefni á markaði á Íslandi, Gardasil[®] (Merck and Co., Inc) og Cervarix[®] (Glaxo SmithKline). Bæði bóluefnin innihalda “recombinant virus-like particles (VLPs)” sem byggja á sértækum L1 próteinum sem mótefnavökum. Gardasil[®] inniheldur L1 prótein gegn HPV 6/11/16 og 18 og aluminium ónæmisglæði (aluminium hydroxífosfat súlfat) [52, 53] en Cervarix[®] inniheldur L1 prótein gegn HPV 16 og 18 og ónæmisglæðinn aluminium hydrosíð ásamt 3-deacylated monofosfóríl lípíð A (ASO4) [10, 54-56]. Bæði bóluefnin örva gott ónæmissvar gegn þeim mótefnavökum sem í bóluefnunum eru og virðast auk þess geta örvað ónæmissvar gegn öðrum HPV tegundum sem ekki eru í bóluefnunum og valdið geta krabbameini [57]. Þó ekki sé vitað hversu lengi vernd eftir frumbólusetningu endist sem felur í sér þrjár sprautur (0, 1 og 6 mán.) þá hafa rannsóknir sýnt að mótefni eftir bólusetninguna haldast í góðum styrk að minnsta kosti 36-54 mánuði [53, 56, 57].

Bæði bóluefnin örva gott ónæmissvar hjá um 98% hinna bólusettu eftir frumbólusetningu og einnig gott ónæmisminni sem bendir til að verndin af bólusetningu endist lengi og hugsanlega fyrir lífstíð [53, 56]. Talið er að vernd gegn HPV sýkingu felist einkum í myndun sértækra IgG mótefna í blóði en staðbundin IgA og IgG mótefnamyndun á slímhúð hafi minni þýðingu [56, 58-60]. Mikilvægi frumubundins ónæmis til að vernda gegn HPV sýkingu er óljóst en er ótvírætt þegar horft er til virkni ónæmiskerfisins til að uppræta HPV sýkingu [61]. Hvorugt bóluefnanna er hins vegar talið uppræta HPV sýkingu sem er til staðar þegar bóluset er.

Samantekt (metaanalysis) á sex rannsóknum á virkni bóluefnanna leiðir í ljós að virkni þeirra er mjög góð til að koma í veg fyrir HPV sýkingu og forstigsbreytingar leghálskrabbameins (CIN 2/3) af völdum HPV 16/18 hjá konum á aldrinum 15-25 ára í a.m.k 14-60 mánuði eftir bólusetningu [62]. Að auki kemur Gardasil[®] í veg fyrir kynfæravörtur af völdum HPV 6 og 11 sem eru algengustu orsakavaldar kynfæravarta. Aukaverkanir bóluefnanna eru vægar en algengastar eru hiti, höfuðverkur og bólga á stungustað. Engar alvarlegar aukaverkanir er hægt að rekja til bólusetningarinnar hjá rúmlega 40.000 einstaklingum.

Árangur bóluefnanna til að koma í veg fyrir langvarandi (persistent) sýkingu af völdum HPV 16/18 er um 74-100% [63, 64] en auk þess er virkni Cervarix[®] til að koma í veg fyrir sýkingu af völdum HPV 45 um 94% og HPV 31 um 55% [56].

Sýnt hefur verið fram á að árangur bóluefnanna til að koma í veg fyrir sjúkdóma í kynfærum kvenna og forstigsbreytingar leghálskrabbameins er 90-100% allt að 60 mánuðum eftir bólusetningu þegar litið er til þeirra HPV veira sem í bóluefnunum eru [56, 63-67]. Því má ætla að bóluefnin muni einnig koma í veg fyrir leghálskrabbamein af völdum þessara veira (HPV 16/18) en lengri eftirfylgni þarf til að fá óyggjandi niðurstöður um að svo sé. Miklar vonir eru bundnar við að bæði bóluefnin komi í veg fyrir leghálskrabbamein af völdum annarra veira en HPV 16/18. Eins og áður hefur komið fram þá virðist Cervarix[®] hafa allgóða virkni til að koma í veg fyrir sýkingu af völdum HPV 31/45 en niðurstöður um virkni til að koma í veg fyrir CIN 2/3 eða krabbamein liggja ekki fyrir. Virkni Gardasil[®] til að koma í veg fyrir CIN 2/3 forstigsbreytingar af völdum tíu HPV veira annarra en HPV 16/18 er um 38% tveimur árum eftir bólusetningu og um 62% ef eingöngu er litið til verndandi virkni gegn HPV 31 eða 45 [68].

Kostnaðarvirknigreining

Fyrri hluti hugtaksins *hagfræði* vísar til þess að við vinnu sína reyna hagfræðingar oft að mæla hagsæld samfélagsins eða velferð við mismunandi skilyrði. Mannfólkið vill í flestum tilfellum meira frekar en minna af gæðum heimsins. Þar sem að auðlindir einstaklinga og samfélaga eru oftast af skornum skammti geta skapast vandamál við að skipta þeim niður. Hagfræðingar leitast við að skýra hvernig þessum takmörkuðu auðlindum er best varið [69]. Í því samhengi verður að spyrja sig tveggja spurninga: (1) Eru kenningalegar forsendur fyrir inngripunum stjórnvalda á mörkuðum ef markaðurinn getur ekki ráðstafað auðlindum með hagfelldum hætti? Þetta er á máli hagfræðinnar kallaðir markaðsbrestir (“market failure”). (2) Hvaða lausnir vegna markaðsbresta hafa í för með sér mestan árangur og minnstar förnir?

Í þessari greiningu er ekki gert ráð fyrir því að það sé grunnmarkmið stjórnvalda að skapa sem mesta heilsu í samfélaginu. Heildarmarkmiðið er hagsæld í almennum skilningi og heilsa er sjálfsagt með því mikilvægasta sem veitir fólki velferð en í því samhengi er ekki víst að inngrip sem auki heilsu landsmanna séu alltaf förnanna virði. Því er mikilvægt að gera sér grein fyrir hversu mikla heilsu skal ráðast í að skapa og hvenær framleiðsla hennar er farin að taka of mikinn toll af öðrum lífsgæðum sem einnig skapa okkur hagsæld. Hægt er að framleiða of mikla heilsu ef svo má að orði komast. Það þarf að hafa þann möguleika í huga að heilsuframleiðsla sé ekki förnanna virði þó svo að hún leggi eitthvað af mörkum fyrir heilsu einstaklinga. Slíkt getur komið upp ef tækifærum, sem skapa einstaklingum og samfélaginu meiri velferð, er förnað við heilsuframleiðsluna. Þó að góð heilsa sé mikilvæg er hún ekki eina takmark lífsins og getur sú staða komið upp að of mikil áhersla sé lögð á hana.

Snúum okkur fyrst að fyrrnefndri spurningu um hvort kenningalegar forsendur fyrir afskiptum ríkisvaldsins séu til staðar til þess að auka heilsu með þeim hætti sem hér um ræðir t.d. skipulagðri HPV bólusetningu. Bólusetning einstaklings við smitsjúkdómi felur í sér vörn fyrir aðra en hinn bólusetta sem kallast jákvæð ytri áhrif (“positive externality”) á máli hagfræðinnar. Hætt er við að á frjálsum markaði myndu færri látið bólusetja sig en hagfellt er fyrir samfélagið í heild sem leitt getur til krafna um afskipti ríkisvaldsins.

Til þess að afskipti stjórnvalda séu réttlætunleg út frá hagfræðilegum forsendum er ekki nóg að markaðsbrestur sé til staðar. Kjósi stjórnvöld að leiðrétta markaðsbrest með afskiptum verða þau einnig að geta greint hvaða aðferð skuli nota til þess að ávinningur af tilteknum inngripum verði meiri en kostnaður vegna þeirra. Í þessari greinargerð er greint frá útreikningum kostnaðarvirknigreiningar (“cost-effectiveness analysis”) og kostnaðarnytjagreiningar (“cost-utility analysis”) á HPV bólusetningu og eru þessi tvö hugtök skýrð nánar hér.

Kostnaðarvirknigreining gengur líka undir nafninu kostnaðarárangursgreining. Hún byggist á því að árangur er metinn í samanburðarhæfum einingum. Í heilsuhagfræði eru líffræðilegar einingar oft lagðar til grundvallar mati á árangri, t.d. viðbótarlífár. Dæmi um slíka greiningu væri skoðun á viðbótarlíftíma, sem fæst fyrir hverja eydda krónu í ýmiss konar forvarnarstarf eða meðferðarúrræði. Hér er virknin sem vísað er til í nafni greiningarinnar mæld í viðbótarlíftíma. Annað dæmi er umfjöllum um valkosti í baráttu gegn influensu þar sem árangurinn eða virknin mæld í færri veikindadögum. Þessi leið er oft farin þegar fullkomin kostnaðarábatagreining (“cost-benefit analysis”) er illmöguleg eða þegar rannsakendur vilja forðast þá viðkvæmu aðgerð að meta líf til fjár.

Kostnaðarnytjagreining er ein tegund af kostnaðarvirknigreiningu og byggist á samanburði á þeim nytjum (“utility”) sem aðgerðir hafa í för með sér. Í þessari greiningu felst að afleiðingar eru metnar sem nytjar fyrir einstaklinginn eða samfélagið í heild. Hér er t.d. reynt að mæla gæði lífára og oft notaðir til þess ýmsir mælikvarðar, oftast svokölluð lífsgæðavegin lífár, eða QALY-mælikvarði (“quality adjusted life years”).

Aðferðafræði

Sjúkdómslíkan

Í reiknilíkani því sem notað er í þessari grein eru tölur frá árinu 2006 um faraldsfræði leghálskrabbamein og forstiga þess hér á landi lagðar til grundvallar. Einungis er litið til leghálskrabbameins í þessari úttekt en ekki til annarra sjúkdóma sem tengjast HPV eins og kynfæravarta eða annarra krabbameina.

Gert ráð fyrir að stúlkur verði bólusettar fyrir eða við 12 ára aldur og að á þeim tíma hafi þær ekki haft kynmök og því ekki sýktar af HPV.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að þróun leghálskrabbameins eftir HPV sýkingu getur tekið um 20 ár að meðaltali [48] en í reiknilíkani því sem hér er stuðst við er gert ráð fyrir atburðarrás sem tekur 33 ár að meðaltali frá 12 ára aldri ($t=0$; tími við bólusetningu) til 45 ára aldurs ($t=33$) en það er meðalaldur íslenskra kvenna sem greinist með leghálskrabbamein [46].

Þessari 33 ára atburðarrás er skipt í fjögur eftirfarandi tímabil eftir aldur við bólusetningu ($t=0$):

Frumubreytingar af lágri gráðu (LG)

Gert er ráð fyrir að meðalaldur kvenna sem greinast með LG sé 24 ár ($t=12$ ár) [14]. Ef LG breytingar greinast þá leiðir það til fjögurra aukaskoðana með frumustroki samkvæmt starfsreglum Leitarstöðvar Krabbameinsfélags Íslands [70].

Frumubreytingar af hárrí gráðu (HG)

Gert er ráð fyrir að meðalaldur kvenna sem greinast með HG sé 28 ár ($t=16$). Samkvæmt starfsreglum Leitarstöðvarinnar er gerð leghálsspeglun með vefjasýnatöku þegar HG breytingar greinast [70].

Vefjabreyting CIN 2/3

Vefjasýni sem tekið er vegna HG breytinga getur leitt til vefjagreiningar CIN 2/3 sem yfirlitt leiðir til keiluskurðar ($t=16$). Eftirlit eftir keiluskurð er að jafnaði þrjú áttu komur með frumustroki frá leghálsi [70].

Leghálskrabbamein

Meðalaldur kvenna sem greinast með leghálskrabbamein hér á landi er 45 ár ($t=33$) [46]. Meðferð leghálskrabbameins er eftirfarandi:

a) Stig 1A.

Meðferð á leghálskrabbameini á stigi 1A er fyrst og fremst einfalt legbrotnám. Í framhaldi af því kemur sjúklingur í eftirlit til sérfræðings tvisvar á ári í þrjú ár; samtals sex skipti.

b) Stig hærra en 1A.

Meðferð við alvarlegra stigi af leghálskrabbameini en 1A samanstendur af róttæku legbrotnámi og/eða geisla- og lyfjameðferð. Eftirlit felst í komu til sérfræðings á sama hátt og við stig 1A nema hér eru komurnar um 13 á fimm árum

Gert ráð fyrir að forstigsbreytingar af lágri gráðu af völdum HPV sýkinga séu undanfari breytinga af hárrí gráðu og CIN 2/3 undanfari leghálskrabbameins. Leghálsskrabbamein getur hins vegar greinst án þess að forstigsbreytingar hafi fundist áður.

Hlutfall HPV veira í leghálskrabbameini

Almennt er talið að HPV 16/18 valdi um 70% leghálskrabbameins en þó er ljóst að hlutfallið er breytilegt milli landa og heimsálfa [30]. Rannsóknir á Íslandi hafa sýnt að HPV 16/18 einar sér valda að minnsta kosti um 40% CIN 2/3 forstigsbreytinga og um 60% leghálskrabbameins [9]. Í þessari greinargerð verður stuðst við íslenskar niðurstöður á greiningu HPV veira í leghálskrabbameini og forstigum þess [9]. Þar sem að kostnaðarvirknigreiningin sem hér er gerð miðast við þau tvö bóluefni sem nú eru á markaði þá er stuðst við hlutfall leghálskrabbameins sem tengist HPV 16/18 eingöngu. Þessi nálgun kann hins vegar að orka tvímælis þar sem að bæði bóluefnin koma líklega í veg fyrir sýkingu af völdum annarra HPV krabbameinsvaldandi veira eins áður hefur verið getið um (sjá bls. 10) [56, 57, 68].

HPV veirum sem greinast í leghálskrabbameini og CIN 2/3 forstigsbreytingum hjá íslenskum konum má skipta í eftirfarandi flokka [9]:

Tafla I. Tíðni HPV í leghálskrabbameini og forstigum þess á Íslandi

HPV veirur	Fjöldi-CIN 2/3 (%)	Fjöldi-Leghálsskrabbamein (%)
16/18 eingöngu	177 (40,1)	84 (59,6)
16/18 ásamt 31 og/eða 45	19 (4,3)	5 (3,5)
16/18 ásamt öðrum veirum	251 (56,9)	98 (69,5)
Aðrar veirur en 16/18/31/45	122 (27,7)	23 (16,3)
Engin veira	20 (4,5)	11 (7,8)
Alls	441 (100)	141 (100)

Bólusetning

Í dag eru tvö HPV bóluefni á markaði á Íslandi, Gardasil[®] (Merck and Co., Inc) og Cervarix[®] (Glaxo SmithKline). Gardasil[®] inniheldur mótefnavaka gegn HPV 6/11/16 og 18, og Cervarix[®] mótefnavaka gegn HPV 16 og 18. Í þessari greinargerð beinast útreikningar að virkni bóluefnanna til að koma í veg fyrir leghálskrabbamein af völdum HPV 16/18 en eins og áður hefur komið fram þá er líklegt að þau geti komi í veg fyrir sýkingu af völdum annarra veira og virknin því meiri en hér er reiknað með [56, 57].

Fyrirkomulag bólusetninga

Gert er ráð fyrir í kostnaðarvirknigreiningunni að öllum 12 ára stúlkum verði boðin bólusetning sem felst í þremur sprautum (0, 1 og 6 mán.) á $t=0$ í sjúkdómslíkani. Þó ekki sé vitað á þessari stundu hversu lengi ónæmi endist eftir frumbólusetningu er ekki gert ráð fyrir að örvunarbólusetningu þurfi síðar á ævinni. Hins vegar er gerð næmisgreining á því að örvunarbólusetningu þurfi 10 árum eftir frumbólusetningu til að viðhalda ónæmi. Ekki er gert ráð fyrir að drengir verði bólusettir og ekki er gert ráð fyrir að fleiri árgangar stúlkna verði bólusettir í upphafi ("catch-up").

Gert er ráð fyrir að skólahjúkrunarfræðingar muni sjá um bólusetninguna undir yfirumsjón lækna. Fyrsta bólusetning verður gefin á sama tíma og hefðbundin 12 ára bólusetning (mislingar, hettusótt og rauðir hundar) en hinar tvær gefnar sérstaklega.

Þekjun bólusetningar og virkni

Í útreikningum er gert ráð fyrir um 90% þekjun fullrar bólusetningar því líklegt má telja að hluti 12 ára stúlkna verði ekki full bólusettur og einhverjar neiti. Á árinu 2006 var fjöldi 12 ára stúlkna 2.267 [71] og ef miðað er við 90% þekjun er reiknað með bólusetningu 2.040 stúlkna í hverjum árgangi. Virkni bóluefnisins eftir einn eða tvo skammta er ekki þekkt en virkni fullrar bólusetningar er áætluð 95%. Ekki er gert ráð fyrir að bólusetningin muni skapa hjarðónæmi eða valda aukningu á öðrum krabbameinsvaldandi HPV en þeim sem bólusett er gegn.

Kostnaðarþáttgreining

Kostnaðarþáttgreining tekur til kostnaðar við leghálskrabbameins og forstiga þess ef ekki er bólusett annars vegar og hins vegar ef bólusett er samkvæmt ofangreindu fyrirkomulagi. Gert ráð fyrir óbreyttri leit leghálskrabbameins og því ekki þörf á að skoða kostnað við leitina sérstaklega. Þar sem að HPV 16 og 18 eru helstu orsakavaldar leghálskrabbameins er einungis horft á kostnað við sjúkdómsbreytingar af þeirra völdum en gerð er næmisgreining á virkni bólusetningarinnar gegn fleiri veirum (sjá bls. 22). Allur kostnaður er miðaður við kostnað á árinu 2006.

Kostnaður af hverju sjúkdómsástandi er reiknaður samkvæmt sjúkdómslíkani sem áður hefur verið greint frá (sjá bls. 12) og er látinn fylgja náttúrulegum gangi sjúkdómsins eins og kostur er. Kostnaðarþættir líkansins eru teknir saman í töflu II bls. 16.

Kostnaður af afleiðingum HPV sýkingar:

Frumubreytingar af lágrri gráðu (LG)

Meðalaldur kvenna sem greinast hér á landi með LG frumubreytingar er 24 ár ($t=12$ ár) [14] en í 35% tilfella orsakast LG breytingar af HPV 16/18 [43].

Greining LG breytinga leiðir til fjögurra aukaskoðana með frumustroki og er kostnaður við hverja skoðun og frumustrok 7175,5 kr. á verðlagi 2006 [72].

Frumubreytingar af hárrri gráðu (HG)

Meðalaldur kvenna sem greinast með HG frumubreytingar er 28 ár ($t=16$) en HG breytingar orsakast í 40% tilfella af HPV 16/18 eins og CIN 2/3 breytingar (sjá töflu bls. 13) [9].

Samkvæmt starfsreglum þá leiðir greining HG breytinga til leghálsspeglunar með vefjasýnatöku [70]. Kostnaður við leghálsspeglun og vefjasýnatöku var 22.998 kr. á verðlagi 2006 [72].

Vefjabreyting CIN 2/3

Meðalaldur kvenna sem greinast með CIN 2/3 breytingar við vefjasýnatöku frá leghálsi er 28 ár ($t=16$) og finnast HPV 16/18 í 40% sýnanna (sjá töflu bls. 13) [9].

CIN 2/3 breytingar leiða til keiluskurðar sem kostaði 69.322 kr. á verðlagi 2006. Eftirlit eftir keiluskurð er að jafnaði þrjár komur með frumustroki frá leghálsinum og kostaði hver koma 7.175 kr. á árinu 1006 [70, 72]. Heildar kostnaður fyrir hvern keiluskurð á verðlagi 2006 er því 90.848,50 kr.

Leghálskrabbamein

Meðalaldur kvenna sem greinast með leghálskrabbamein hér á landi er 45 ár (t=33) [46] og greinast eingöngu HPV 16/18 í æxlum hjá 60% kvennanna [9].

Kostnaður vegna meðferðar við leghálskrabbameini fer eftir stigun sjúkdómsins og er eftirfarandi [72, 73]:

1. Greining og skoðun

Við greiningu leghálskrabbameins fer fram skoðun þar sem konan er skoðuð og rannsökuð til að flokka sjúkdóminn í stig og ákveðið hvaða meðferð hentar best. Kostnaður við slíka skoðun og þær rannsóknir sem henni fylgir er áætlaður 106.025 kr. á konu á verðlagi 2006.

2. Stig 1A.

Meðferð leghálskrabbameins á stigi 1A er fyrst og fremst einfalt legbrotnám sem kostaði 958.293 kr. á verðlagi 2006. Eftir legbrotnám kemur sjúklingur í eftirlit til sérfræðings tvisvar á ári í þrjú ár, samtals sex skipti. Kostnaður við hverja komu er 11.495,5 kr. sem felur í sér leggangaspeglun og frumustrok. Heildarverð fyrir hvert legbrotnám er því 1.027.266 kr.

3. Stig hærra en 1A.

Meðferð við hærra og alvarlegra stigi af leghálskrabbameini en 1A felst í róttæku legbrotnámi og/eða geisla- og lyfjameðferð. Lang flestar konur fara í róttækt legbrotnám og hluti þeirra fær einnig geisla- og lyfjameðferð í kjölfar skurðaðgerðar. Lítil hluti kvennanna fer ekki í róttækt legbrotnám heldur fær samtvinnnaða ytri og innri geislameðferð ásamt lyfjameðferð í fimm skipti.

Róttækt legbrotnám kostaði um 1.382.978 kr. á árinu 2006, geislameðferð 472.267 kr. og lyfjameðferð 199.141 kr. Kostnaður samtvinnnaðrar ytri og innri geislameðferðar ásamt lyfjameðferð var 431.690 á árinu 2006. Eftirlit felst í komu til sérfræðings á sama hátt og við stig 1A nema hér eru komurnar um 13 á þremur árum og auk þess bætist við ein sneiðmynd á ári per konu í 5 ár sem kostaði 26.400 kr. hver.

Meðalkostnaður á konu sem fer í róttækt legbrotnám er því 2.000,128,5 kr. á verðlagi 2006 og meðalkostnaður á konu sem fær samtvinnnaða ytri og innri geislameðferð ásamt lyfjameðferð er 2.439.892 kr.

Kostnaður við bólusetningu

Samkvæmt lyfjaverðskrá fyrir nóvember 2007 [74] var viðmiðunarverð Gardasil® 16.652 kr. og heilðsöluverð 11.201 kr. en viðmiðunarverð Cervarix® 16.332 kr og heilðsöluverð 10.961 kr. Ef almenn bólusetning gegn HPV verður tekin upp hér á landi er líklegt að það verði gert í kjölfar útboðs eins og gilt hefur verið um bóluefni í almennum bólusetningum. Útboð á bóluefnum hér á landi hafa leitt til söluverðs til hins opinbera sem er um 25% undir heilðsöluverði. Þó ekki sé hægt að fullyrða um hvaða verð gæti fengist í almennu útboð þá er í þessari greinargerð reiknað með verði um 25% undir heilðsöluverði eða um 8.311 kr. fyrir hverja sprautu á verðlagi nóvember 2007. Full bólusetning hvers einstaklings kostar því 24.933 kr. sem er heldur lægri tala en Danir hafa áætlað í sínum útreikningum [75] en svipuð og Kanadamenn og Norðmenn hafa áætlað [76, 77]. Á verðlagi 2006 er einingarverð

bóluefnisins því 7.782 kr. og heildarkostnaður 23.346 á verðlagi þess árs. Þessi tala er ekki núvirt þar sem hún kemur fram í tímanum $t=0$. Kostnaður við bólusetninguna í þessari greinargerð felst eingöngu í verði bóluefnisins og í grunnútreikningum er ekki gert ráð fyrir umsýslukostnaði við framkvæmd hennar. Hins vegar er gerð næmisgreining á heilðsöluverði bóluefnisins og áætluðum umsýslukostnaði (sjá bls. 21).

Tafla II. Samantekt einingarkostnaðar sjúkdóms og bóluefnis

Stig sjúkdóms	Kostnaður per einstakling*[72-74]
LG frumubreytingar	28.702
HG frumubreytingar	22.998
CIN 2/3 breytingar	90.848
Leghálskrabbamein	
- Skoðun	106.025
- Stig 1A	1.027.266
- Hærra stig	
- Róttækt legbrotnám	2.000,128
- Ytri og innri geislameðferð + lyfjameðferð	2.439.892
Bóluefni (hver sprauta)	7.782

*íslenskar krónur á verðlagi 2006

Afvöxtun

Afvöxtun er beitt bæði á þann sparnað sem fæst af bólusetningu á hverju stigi sjúkdómsins og einnig á þau lífsgæðavegnu lífár sem ávinnast af henni.

Bólusetning leiðir til kostnaðar strax í upphafi en sparnaðurinn og ávinningurinn sem af henni leiðir kemur fram síðar í fækkun forstigsbreytinga og leghálskrabbameins og minni kostnaði sem af því hlýst. Sparnaðurinn er núvirtur svo auðveldara sé að bera hann saman við kostnað af bólusetningunni með afvöxtun á hverju ári í þann árafjölda (t) sem fram kemur í sjúkdómslíkani. Kostnaður við bólusetningu er ekki núvirtur þar sem hann gerist á upphafstíma ($t=0$).

Afvöxtun á lífsgæðavegnum lífárum hefst við þann meðalaldur sem konur greinast hér á landi með leghálskrabbamein sem er 45 ár ($t=33$). Þar sem að bólusetning kemur bæði í veg fyrir dauða og bætir lífsgæði þá er afvöxtun lífsgæðaveginna lífára reiknuð á tvo vegu. Þau líf sem bjargast vegna bólusetningar eru afvöxtuð frá 45 ára aldri ($t=33$) til 83 ára aldurs ($t=71$) sem eru almennar ævilíkur 12 ára gamalla stúlkna [71]. Þau lífsgæðavegnu lífár sem ávinnast vegna bættra lífsgæða eru hins vegar afvöxtuð í tvö ár frá 45 ára aldri [78, 79].

Ráðgjafahópur um kostnaðarvirknigreiningar á sviði heilsu og læknisfræði (The Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine) hefur mælt með 3% vaxtaviðmiði til þess að auðvelda samanburð á milli rannsókna [80] og því er í þessari greinargerð afvöxtunin miðuð við 3% á ári. Í næmisgreiningu eru áhrif mismunandi afvöxtunar á kostnaðarvirkni hans vegar könnuð (sjá bls. 22).

Lifun og unnin lífsgæðavegin lífár (Quality adjusted life years)

Á árinu 2006 gátu íslenskar 12 ára gamlar stúlkur búist við að lifa til 83 ára eða í um 38 ár frá meðalaldri þeirra kvenna sem greinast með leghálskrabbamein [71] Fimm ára lifun íslenskra kvenna sem greinast með leghálskrabbamein er 80,2% [46] og í þessari greinargerð er gert ráð fyrir að þær konur sem greinast með leghálskrabbamein og lifa sjúkdóminn í 5 ár hafi sömu ævilíkur og konur sem ekki hafa greinst með leghálskrabbamein. Bólusetning hvers árgangs kemur þannig bæði í veg fyrir ákveðnar 5 ára dánarlíkur og eykur lífsgæði þeirra sem annars hefðu fengið krabbamein. Árangur til að koma í veg fyrir dauða og auka lífsgæði ákvarðast af virkni bóluefnisins, þátttöku stúlkna í bólusetningunni og þeim fjölda krabbameinsvaldandi HPV sem bóluefnið virkar gegn.

Þar sem að HPV 16/18 valda 60% leghálskrabbameins hér á landi, áætluð virkni bóluefnisins er 95% og þátttaka í bólusetningu er áætluð 90% má búast við að HPV bólusetning hvers árgangs fækki konum sem greinast með leghálskrabbamein um 8,7 og dragi úr dánartíðni um 50% sem svarar til að 1,7 konur bjargist af völdum bólusetningarinnar. Í þessum útreikningum er miðað við að bólusetningin vinni 1,7 lífár á tímanum 33 (við 45 ára aldur). Þessi lífár eru lífsgæðavegin um 35% í tvö ár en síðan afvöxtuð ólífsgæðavegin um 3% á ári til 83 ára aldurs.

Áætlað hefur verið að lífsgæði kvenna sem fá leghálskrabbamein en lifa sjúkdóminn af sé um 60% af fullum lífsgæðum [78] sem þýðir að bólusetningin eykur lífsgæði þeirra um 40%. Þar sem ekki er öruggt að þessar konur myndu að öðru leiti lifa við fullkomna heilsu er áætlað að bólusetningin auki lífsgæðin um 35% á ári í tvö ár eftir greiningu. Þeim sjö konum sem lifað hefðu af leghálskrabbamein ef ekki hefði verið bólusettt eru reiknuð aukin lífsgæði um 35% í tvö ár [79] sem eru afvöxtuð um 3% á ári í 2 ár sem lífskjarabótin nær til.

Kostnaði umfram sparnað sem af bólusetningunni hlýst er dreift yfir heildarfjölda lífsgæðaveginna lífára sem vinnast og fæst þá hver kostnaðurinn er af hverju lífsgæðavegnu lífári (ICER /incremental cost-effectiveness ratio) sem er mælikvarðinn á kostnaðarvirkni bóluefnisins.

Næmisgreining (sensitivity analysis)

Næmisgreining er gerð til að skoða kostnaðarvirknigreininguna með öðrum forsendum en þeim sem unnið er með í grunnútreikningum.

Næmisgreining er gerð á eftirfarandi þáttum:

- **Kostnaði við bólusetningu.** Litið er á breytingu á kostnaðarvirkni við mismunandi verð bóluefnisins og að teknu tilliti til umsýslukostnaðar við framkvæmd bólusetningarinnar. Í grunnútreikningum er ekki gert ráð fyrir umsýslukostnaði en með næmisgreiningu eru áhrif umsýslukostnaðar könnuð. Gert er ráð fyrir að fyrsti skammtur bóluefnisins verði gefinn samhliða MMR bólusetningunni og honum fylgi því ekki aukakostnaður. Við tvær seinni bólusetningarnar þarf að innkalla stúlkurnar sérstaklega og í útreikningum er launakostnaður hjúkrunarfræðings áætlaður samkvæmt launatöflu ríkisins frá 1. maí 2006 flokki 6 með 5% álagi. Gert er ráð fyrir um 5 mínútna vinnu á hverja bólusetningu.
- **Örvunarskammti gefnum 10 árum eftir frumbólusetningu.** Í grunnútreikningum er ekki gert ráð fyrir að örvunarskammt þurfi til að viðhalda ónæmi. Í næmisgreiningu er gert ráð fyrir að örvunarskammt þurfi 10 árum eftir frumbólusetningu og kostnaður felist eingöngu í verði bóluefnisins sem annaðhvort er heilðsöluverð ársins 2006 eða 75% af heilðsöluverði.

- **Breytilegri afvöxtun.** Í grunnútreikningum er afvöxtun áætluð 3% á ári en í næmisgreiningu eru áhrif 0% og 6% afvöxtunar á kostnaðarvirknina könnuð.
- **Virgni HPV bóluefnis gegn fleiri HPV krabbameinsvaldandi veirum.** Þar sem að HPV 16/18 finnast eingöngu í um 35% LG forstigsbreytinga, 40% HG forstigsbreytinga, 40% CIN 2/3 leghálsbreytinga og 60% leghálskrabbameins íslenskra kvenna [9] þá er þetta hlutfall notað í grunnútreikningum. Eins og áður hefur komið fram er líklegt að bæði bóluefnin komi í veg fyrir sýkingu af völdum fleiri HPV krabbameinsvaldandi veira en 16 og 18 og virgni bóluefnisins því líklega meiri en lagt er til grundvallar í kostnaðarvirknigreiningunni [56, 57]. Því er gerð næmisgreining á kostnaðarvirkni bóluefnisins ef verkun þess næði til 35% LG breytinga, 57% HG breytinga, 57% CIN 2/3 breytinga og 70% leghálskrabbameins.
- **Vinnutapi sjúklinga.** Í grunnútreikningum er ekki tekið tilliti til vinnutaps kvenna af völdum meðferðar leghálskrabbameins eða forstiga þess. Í næmisgreiningunni er tekið tillit til kostnaðar vegna vinnutaps af völdum aðgerða sem konur þurfa að undirgangst. Áætlað er að fjarvera frá vinnu sé 2 dagar eftir keiluskurð og 2 mánuðir eftir meðferð vegna leghálskrabbameins. Notaður var launataxti Verslunarmannafélags Reykjavíkur frá 1. júlí 2006 og miðað við sérþjálfaða starfsmenn í verslunum eftir 5 ára vinnu. Tímakaup er 869,94 kr en mánaðarlaun 147.890 kr.

Niðurstöður

Samkvæmt ofangreindu sjúkdóms- og reiknilíkani þá er fjöldi einstaklinga á hverju stigi ásamt heildarkostnaði samkvæmt töflu III. Tími sjúkdómsstiga er reiknaður frá 12 ára aldri þegar reiknað er með að bólusetning fari fram.

Tafla III. Fjöldi einstaklinga í sjúkdómslíkani og kostnaður

Stig sjúkdóms	Tími (ár)	Fjöldi einstaklinga* [14, 71]	Einingaverð** [72-74]	Kostnaður***
Bólusetning (þrjár sprautur)	0	2.040	23.346	47.625.840
LG frumubreytingar	12	729	28.702	20.923.758
HG frumubreytingar	16	512	22.998	11.774.976
CIN 2/3 breytingar	16	262	90.848	23.802.307
Leghálskrabbamein	33	17		
- Skoðun	33	17	106.025	1.802.425
- Stig 1A	33	10	1.027.266	10.272.660
- Hærra stig en 1A	33	7		
- Róttækt legbrotnám	33	6	2.000.128	12.000.771
- Ytri og innri geislameðferð + lyfjameðferð	33	1	2.439.892	2.439.892

*fjöldi einstaklinga bólusettur eða greindur með sjúkdóm á ári

**kostnaðarverð per einstakling í íslenskum krónum á verðlagi 2006

***heildarkostnaður á ári á verðlagi 2006

Kostnaðarpáttagreining og sparnaður vegna bólusetningar

Þegar litið er til árangurs bólusetningar við að draga úr kostnaði vegna meðferðar leghálskrabbameins og forstiga þess er gert ráð fyrir um 90% þátttöku 12 ára stúlkna í bólusetningu (þekjun) og 95% virknis bóluefnisins. Gert er ráð fyrir 3% afvöxtun á ári og kostnaður reiknaður á verðlagi ársins 2006.

Tafla IV. Kostnaður bólusetningar umfram sparnað

Stig sjúkdóms	t (ár)	Hlutfall HPV 6/18* (%) [9, 43]	Kostnaður** [72-74]	Sparnaður vegna bólusetningar***	Kostnaður umfram sparnað****
Bólusetning (þrjár sprautur)	0		47.625.840		
LG frumubreytingar	12	35	20.923.758	4.391.647	
HG frumubreytingar	16	40	11.774.976	2.509.519	
CIN 2/3 breytingar	16	40	23.802.307	5.072.821	
Leghálskrabbamein	33	60			
- Skoðun	33	60	1.802.425	348.603	
- Stig 1A	33	60	10.272.660	1.986.890	
- Hærra stig en 1A	33	60			
- Róttækt legbrotnám	33	60	12.000.771	2.321.136	
- Ytri og innri geislameðferð + lyfjameðferð	33	60	2.439.892	471.900	
Samtals				17.102.516	<u>30.523.324</u>

*Hlutfall HPV 16/18 sem tengist sjúkdómsstigi [9].

**Heildarkostnaður á verðlagi 2006.

***Reiknaður sparnaður miðað við hlutfall HPV sem veldur sjúkdómsstigi, 90% þátttöku í bólusetningu og 95% virkni bóluefnis. Sparnaður afvaxtaður með 3% á ári í t ár.

****Heildarkostnaður vegna bólusetningar að frádregnum afvöxtuðum heildarsparnaði.

Kostnaðarvirknigreining

Virkni bóluefnisins er hér mæld í áunnum lífsgæðavegnum lífárum. Samkvæmt aðferðum sem áður hefur verið greint frá (sjá bls. 16) er heildarfjöldi lífsgæðaveginna og núvirtra lífára sem ávinnast með bólusetningu hvers árgangs 12 ára gamalla stúlkna 16,9 ár. Kostnaðarvirkni bólusetningarinnar er því *1.806.114 kr. að núvirði á hvert lífsgæðavegið lífár.*

Næmisgreining

Tafla V. Verð bóluafnis

	Kostnaður per skammt bóluefnis*	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin lífár	ICER**
75% af heildsöluverði	7.782	30.523.324	16,9	1.806.114
Heildsöluverð	10.376	46.392.484	16,9	2.745.117

* Á verðlagi 2006

** Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Tafla VI. Umsýslukostnaður

	Kostnaður per skammt bóluefnis*	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin lífár	ICER**
Án umsýslukostnaðar	7.782	30.523.324	16,9	1.806.114
Með umsýslukostnaði	7.782	31.083.644	16,9	1.839.269

* Á verðlagi 2006

** Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Tafla VII. Örvunarskammtur (“booster”) gefinn eftir 10 ár

	Kostnaður per skammt bóluefnis*	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin lífár	ICER**
Án booster	7.782	30.523.324	16,9	1.806.114
Með booster, 75% af heilsöluverði	7.782	65.961.422	16,9	3.903.043
Með booster á heildsöluverði	10.376	93.638.727	16,9	5.540.753

* Á verðlagi 2006

** Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Tafla VIII. Afvöxtun

Árleg afvöxtun	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin lífár	ICER*
0%	15.594.395	70,8	220.260
3%	30.523.324	16,9	1.806.114
6%	37.735.925	4,5	8.385.761

* Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Tafla IX. Breiðari verkun bóluafna gegn krabbameinsvaldandi HPV

LG/HG/CIN 2/3/krabbamein* (%)	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin lífár**	ICER***
35/40/40/60	30.523.324	16,9	1.806.114
35/57/57/70	26.445.995	19,5	1.356.205

*Hlutfall veira í stigum HPV sjúkdóms sem bóluafni virkar gegn: LG forstigsbreytingar, HG forstigsbreytingar, CIN 2/3 breytingar, krabbamein

**3% afvöxtun á ári

*** Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Tafla X. Vinnutap

	Kostnaður umfram sparnað	Unnin lífsgæðavegin Lífár*	ICER**
Án vinnutaps	30.523.324	16,9	1.806.114
Með vinnutapi	28.773.572	16,9	1.702.578

*3% afvöxtun á ári

** Kostnaður per lífsgæðavegið lífár (incremental cost-effectiveness ratio) á verðlagi 2006

Umræður og niðurstaða

Í þessari greinargerð kemur í ljós að HPV bólusetning hvers árgangs 12 ára gamalla stúlkna hér á landi kostar um 47 milljónir króna og sparar um 17 milljónir á núvirði vegna fækkunar á leghálskrabbameini og forstígum þess. Bólusetningin kemur í veg fyrir um 1,7 dauðsföll á ári og vinnur alls um 16,9 lífsgæðavegin lífár. Hagkvæmni bólusetningarinnar (kostnaðarvirkni) sem reiknast sem kostnaður per lífsgæðavegið lífár (QALY) er því um 1.806.114 kr. að núvirði. Kostnaðarvirknin er heldur minni hér á landi en í Danmörku og Noregi [28, 76] en svipuð og í Kanada og Bandaríkjunum [77, 78, 81]. Munur á kostnaðarvirkninni hér og í öðrum löndum felst einkum í mismunandi forsendum útreikninga og mismunandi kostnaði við meðferð leghálskrabbameins og forstiga þess.

Hagkvæmni HPV bóluefna er sérstök að því leyti að ávinningur bólusetningarinnar tekur nokkra áratugi að koma í ljós sem er frábrugðið því sem sést við ávinning flestra bólusetninga. Eftir að almenn HPV bólusetning hæfist hér á landi þá tæki að meðaltali um 12 ár að sjá fækkun LG forstigsbreytinga, 16 ár að sjá fækkun HG og CIN 2/3 breytinga, og 33 ár að sjá fækkun leghálskrabbameins. Því er ljóst að krabbameinsleit eins og hún hefur verið framkvæmd hér á landi með góðum árangri þarf að halda áfram með óbreyttu sniði í a.m.k nokkra áratugi þar til fullra áhrifa bólusetningarinnar gætir og ef til vill lengur. Meðan að ekki er til bóluefni sem kemur í veg fyrir allt leghálskrabbamein má færa fyrir því rök að krabbameinsleit þurfi að vera til staðar. Í okkar útreikningum er ekki gert ráð fyrir breytingu á krabbameinsleit hér á landi.

Sú kostnaðarvirkni sem reiknuð hefur verið í þessu skjali er líklega vanmetin að mörgu leyti og má því líta á aðalniðurstöður skýrslunnar sem minnstu mögulegu kostnaðarvirknina sem af bólusetningunni hlýst. Ástæðurnar eru aðallega þær að bæði bóluefnin hindra líklega sýkingu af völdum fleiri veira en HPV 16/18 (“cross-ónæmi”) [56, 57] sem eykur kostnaðarvirkni og hagkvæmni bólusetningarinnar eins og fram kemur í næmisgreiningu á bls. 22. Einnig má líklegt telja að bóluefnin hindri myndun margra annarra sjaldgæfra krabbameina sem tengjast sýkingu af völdum HPV 16/18 eins og krabbameini í endaþarmsopi, kynfærum, koki og munnholi sem myndi auka hagkvæmni bólusetningarinnar. Gardasil[®] kemur einnig í veg fyrir sýkingu af völdum HPV 6/11 sem eru algengustu orsakir kynfærafæravarta. Ef sú virkni er tekin með í útreikninga þá eykst hagkvæmnin sérstaklega á fyrstu árum eftir bólusetningu [77, 81].

Mismunandi forsendur í útreikningum geta haft mikil áhrif á kostnaðarvirknina eins og sjá má í næmisgreiningu á bls. 21. Þar má sjá að þær forsendur sem mest áhrif hafa á kostnaðarvirknina eru afvöxtunarkrafan, verð bóluefnisins og þörfin á örvunarbólusetningu. Ef afvöxtun er aukin frá 3% upp í 6% þá minnkar kostnaðarvirknin úr 1.806.114 kr. í 8.385.761 kr. (sjá bls. 22). Þar sem vaxtastig er hátt á Íslandi má færa fyrir því rök að afvöxtunarkrafan í útreiknum okkur ætti að vera hærra en 3% sem myndi minnka hagkvæmnina. Við kusum hins vegar að velja 3% afvöxtunarkröfu þar sem mælt hefur verið með því vaxtastigi til að auðvelda samanburð milli landa [82]. Ef verð bóluefnisins hækkar miðað við okkar forsendur og verður nálægt heilðsöluverði þá minnkar kostnaðarvirknin í 2.745.117 kr. Ef bóluefnið hindrar sýkingu fleiri veira en HPV 16/18 þá eykst kostnaðarvirknin dálítið en breytist óverulega ef tekið er tillit til umsýslukostnaðar og vinnutaps. Í okkar útreikningum eru áhrif þess að bólusetja marga árganga stúlkna strax í upphafi ekki könnuð né að bólusetja drengi. Erlendir útreikningar hafa hins vegar sýnt að slíkt fyrirkomulag minnkar hagkvæmni bólusetningarinnar einkum bólusetning drengja [28, 77].

Nokkrir óvissuþættir eru í útreikningum okkar á kostnaðarvirkninni. Ekki er vitað hvort hjarðónæmi kemur til með að sjást eftir útbreidda bólusetningu sem myndi auka

hagkvæmnina og ekki er vitað hvort útbreidd bólusetning veldur aukningu á öðrum krabbameinsvaldandi HPV stofnum sem myndi minnka hagkvæmni hennar.

Ekki eru til nein opinber viðmiðunargildi hér á landi um hvaða kostnaðarvirkni er ásættanleg þegar ákveða skal hvort taka eigi í notkun nýja meðferð eins og HPV bólusetningu. Í Kanada hefur verið miðað við að kostnaður undir 40.000 Kanada dollurum (2.600.000 kr. á verðlagi 2006) á hvert lífsgæðavegið lífár sé hagkvæmt [83] en í Bretlandi hafa 20.000 til 30.000 pund (2.600.000 til 4.000.000 kr) verið gefin upp sem viðmið [82, 84]. Miðað við þessar upphæðir þá virðist HPV bólusetning hér á landi vera hagkvæm.

Á Íslandi hefur ekki tíðkast að reikna kostnaðarvirkni bólusetninga. Einungis niðurstöður útreikninga á kostnaðarvirkni bólusetningar gegn meningókokkum C hafa verið verið birtar og sýndu þær að bólusetningin er mjög hagkvæm þar sem hvert lífár kostar um 101.000 kr. [85]. Áður en ný bóluefni verða tekin í notkun hér á landi er nauðsynlegt að gerðar verði kostnaðarvirknigreiningar á þeim miðað við íslenskar aðstæður. Færa má fyrir því rök að slíkt gildi einnig um önnur meðferðarform innan heilbrigðiskerfisins hér á landi.

Heilbrigðisyfirvöld á Íslandi þurfa að ákveða hvort sá kostnaður sem hlýst af HPV bólusetningu sé ásættanlegur fyrir þann ávinning sem af henni fæst. Höfundar þessarar skýrslu taka ekki afstöðu til þess hvort hefja eigi HPV bólusetningu hér á landi en vonast til að niðurstöður þessarar skýrslu muni gagnast þar til bærum yfirvöldum að taka þá ákvörðun. Eins og margsinnis hefur komið fram þá er rétt að benda á að breytingar á ýmsum forsendum útreikninganna geta breytt niðurstöðu kostnaðarvirkninnar verulega. Þannig skiptir mestu að verð bóluefnanna verði sem lægst og að verndandi áhrif frumbólusetningarinnar endist fyrir lífstíð. Ef ákveðið verður að hefja bólusetningu hér á landi er mikilvægt að stúlkur fyrir eða um 12 ára aldur verði bólusettar áður en þær hefja kynlíf en hagkvæmni þess að bólusetja drengi eða eldri árganga stúlkna (“catch up”) virðist takmörkuð.

Fram til þessa hafa almennar bólusetningar barna verið að fullu greiddar af hinu opinbera en þær raddir hafa heyrst að hugsanlega geti hið opinbera greitt hluta af kostnaði við HPV bólusetninguna en það sem eftir stæði yrði greitt af hinum bólusetta. Hætt er við að slíkt fyrirkomulag myndi draga úr þátttöku í bólusetningunni og stuðla að hærra verði bóluefnanna sem myndi minnka hagkvæmni hennar.

Heimildir

1. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11-25.
2. Sigurdsson K. The Icelandic and Nordic cervical screening programs: trends in incidence and mortality rates through 1995. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(6): 478-85.
3. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(2): 206-20.
4. Da Silva DM EG, Fausch SC, Wakabayashi MT, Rudolf MP, Velders MP, Kast WM. Cervical cancer vaccines: emerging concepts and developments. *J Cell Physiol*. 2001; 186(2): 169-82.
5. Bosch FX LA, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. . The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Apr; 55(4): 244-65.
6. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000; 19(1-2): 1-5.
7. Schiller JT, Hidesheim A. Developing HPV virus-like particle vaccines to prevent cervical cancer: a progress report. *J Clin Virol* 2000; 19(1-2): 67-74.
8. Cornelison TL. Human papillomavirus genotype 16 vaccines for cervical cancer prophylaxis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(5): 466-73.
9. Sigurdsson K TF, Benediktsdottir KR, Olafsdottir K, Sigvaldason H, Oddsson K, Rafnar T. HPV genotypes in CIN 2-3 lesions and cervical cancer: A population-based study. *Int J Cancer* 2007 121(12): 2682-7.
10. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.[see comment]. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-27.
11. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A): 3-8.
12. Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, Brochu P, Simard P, Falconi S, Yotov WV. Human papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-direct sequencing approach. *J Med Virol* 2001; 63(4): 284-92.
13. <http://www.krabbameinsskra.is/index.jsp?id=a>. November 1st., 2007.
14. Ársskýrsla 2007. Krabbameinsfélagið R.
15. Newall AT, Beutels P, Wood JG, Edmunds WJ, MacIntyre CR. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *The Lancet Infectious Diseases* 2007; 7(4): 289-96.
16. Monk BJ, Mahdavi A. Human papillomavirus vaccine: a new chance to prevent cervical cancer. *Recent Results in Cancer Research* 2007; 174: 81-90.
17. Gjertsen MK, Neilson AR, de Blasio BF. HPV-vaksiner--effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2007; 127(12): 1674; author reply

18. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13(1): 28-41.
19. Quint WG, ter Harmsel WA, van Doorn LJ. Vaccinatie tegen Humaan papillomavirus ter preventie van baarmoederhalskanker. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2006; 150(25): 1380-4.
20. Goldie S. A public health approach to cervical cancer control: considerations of screening and vaccination strategies. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2006; 94 Suppl 1: S95-105.
21. Giles M, Garland S. Human papillomavirus infection: an old disease, a new vaccine. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006; 46(3): 180-5.
22. Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. *Epidemiologic Reviews* 2006; 28: 88-100.
23. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10(11): 1915-23.
24. 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(8): 604-15.
25. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290(6): 781-9.
26. Goldie SJ. Chapter 15: Public health policy and cost-effectiveness analysis. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 2003(31): 102-10.
27. Lieu TA, Thompson KM, Prosser LA, O'Brien MA, Yusuf HR, Shefer AM, et al. Emerging issues in vaccine economics: perspectives from the USA. *Expert Review of Vaccines* 2002; 1(4): 433-42.
28. http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination.pdf. November 1st., 2007.
29. http://www.kunnskapssenteret.no/filer/rapport_5_07_HPV_vaksiner.pdf.
30. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group.[see comment]. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11): 796-802.
31. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52(5): 743-9.
32. Aral S, Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. *Sexually transmitted diseases*, ed. Holmes KK MP-A, Sparling PF, et al. 1999, New York:: McGraw-Hill. 39-76.
33. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study.[see comment]. *Lancet* 2001; 357(9271): 1831-6.

34. Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, Melchers WJ. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Medi Virol* 2004; 14(2): 95-105.
35. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-8.
36. Gray SH, Walzer TB. New strategies for cervical cancer screening in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16(4): 344-9.
37. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180(5): 1415-23.
38. Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190(12): 2077-87.
39. Gudmundsdottir T, Tryggvadottir L, Allende M, Mast TC, Briem H, Sigurdsson K. Eligibility and willingness of young Icelandic women to participate in a HPV vaccination trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(4): 345-50.
40. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA* 2007; 57(1): 7-28.
41. Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. *Cancer* 1999; 87(4): 184-9.
42. Muñoz N CX, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006(24S3): S1-S10.
43. Clifford G FS, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S26-34.
44. Kjaer SK TT, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, Liaw KL, Nygard J, Nygard M. The Burden of Genital Warts: A Study of Nearly 70,000 Women from the General Female Population in the 4 Nordic Countries. *J Infect Dis* 2007 196(10): 1447-54.
45. Lacey CJ LC, Shah KV. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006 24(Suppl 3): S35-41.
46. <http://www.krabbameinsskra.is/index.jsp?icd=C53>. November 1st., 2007.
47. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer.[see comment]. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1944-56.
48. Hildesheim A, Hadjimichael O, Schwartz PE, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, et al. Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 1): 571-7.

49. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer.[see comment]. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-88.
50. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Effectiveness of cervical cancer screening in Iceland, 1964-2002: a study on trends in incidence and mortality and the effect of risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(3): 343-9.
51. Sigurdsson K, Sigvaldason H. Is it rational to start population-based cervical cancer screening at or soon after age 20? Analysis of time trends in preinvasive and invasive diseases. *Eur J Cancer* 2007; 43(4): 769-74.
52. 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.[see comment]. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 271-8.
53. 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.
54. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-32.
55. 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.[see comment]. *Lancet* 2004; 364(9447): 1757-65.
56. 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.
57. Szarewski A. Prophylactic HPV vaccines. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28(3): 165-9.
58. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial.[see comment][erratum appears in *Obstet Gynecol*. 2006 Jun;107(6):1425]. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 18-27.
59. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69(6): 3959-63.
60. Ghim S, Newsome J, Bell J, Sundberg JP, Schlegel R, Jenson AB. Spontaneously regressing oral papillomas induce systemic antibodies that neutralize canine oral papillomavirus. *Exp Mol Pathol* 2000; 68(3): 147-51.
61. Da Silva DM, Fausch SC, Verbeek JS, Kast WM. Uptake of human papillomavirus virus-like particles by dendritic cells is mediated by Fcγ receptors and contributes to acquisition of T cell immunity. *J Immunol* 2007; 178(12): 7587-97.
62. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177(5): 469-79.

63. 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.[see comment]. *Lancet* 2007; 369(9580): 2161-70.
64. 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.[see comment]. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1459-66.
65. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9574): 1693-702.
66. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.[see comment]. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
67. Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions.[see comment]. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
68. Brown D, HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis Of Cross-Protection Against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), And Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused By Oncogenic HPV Types In Addition To 16/18. , in 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC). 2007: Chicago, Abstract G-1720b.
69. Peter Muennig KK, Designing and Conducting cost-effectiveness analyses in medicine and health care, ed. Jossey-Bass. 2002, San Francisco
70. Starfsreglur Leitarstöðvar Krabbameinsfélagsins Læknablaðið 2004; 90: 139-45.
71. <http://www.hagstofa.is>. November 1st., 2007.
72. <http://www.tr.is/heilbrigdisstarfsfolk/gjaldskrar/>. November 1st., 2007.
73. <http://volgur.landspitali.is/GoProWeb/gpweb.nsf/htmlpages/index.html>. November 1st., 2007.
74. <http://www.lgn.is>. November 1st., 2007.
75. http://www.sst.dk/publ/Publ2007/MTV/HPV/HPV_vaccination_en.pdf. November 1st., 2007.
76. http://www.kunnskapssenteret.no/filer/rapport_0712_HPVDel2.pdf. November 1st., 2007.
77. Brisson M, Van de Velde N, De Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25(29): 5399-408.
78. 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.

79. Klee M GM, Machin D. Using data from studies of health-related quality of life to describe clinical issues examples from a longitudinal study of patients with advanced stages of cervical cancer. *Qual Life Res* 1999 8(8): 733-42.
80. Gold MS, JE; Russell, LB; Weinstein, MC *Cost-effectiveness in health and medicine*. 1996: Oxford University Press.
81. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(1): 37-48.
82. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5): 437-52.
83. Baldwin JR B, Maynard JP. *Insights on the Canadian Economy: interprovincial differences in GDP per capita, labour productivity and work intensity: 1990–2003*. StatCan Catalogue No. 11-624-MIE-No. 2005; 011;2005.
84. National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the Use of Orlistat for the Treatment of Obesity in Adults*. Technology Appraisal Guidance 2002; No. 22.
85. Bergþórsson GI M, Guðnason Þ, Briem H. Cost-effectiveness analysis on meningococcal serogroup C vaccination in Iceland. *Læknablaðið* 2004; 90: 379-83.