

XXIV. GP.-NR

2055 /AB

10. Juli 2009

zu 2149 /J

BUNDESMINISTERIUM
FÜR GESUNDHEITAlois Stöger diplômé
Bundesminister

Frau
Präsidentin des Nationalrates
Mag^a. Barbara Prammer
Parlament
1017 Wien

Wien, am 8. Juli 2009

GZ: BMG-11001/0172-I/5/2009

Sehr geehrte Frau Präsidentin!

Ich beantworte die an mich gerichtete schriftliche parlamentarische **Anfrage Nr. 2149/J der Abgeordneten Dr. Belakowitsch-Jenewein und weiterer Abgeordneter** nach den mir vorliegenden Informationen wie folgt:

Frage 1:

Der Apotheken-Verkaufspreis liegt derzeit, für beide am Markt befindlichen Produkte, bei € 208, somit bei € 624 für eine dreiteilige Grundimmunisierung. Das Auffrischungsintervall, und die damit verbundenen weiteren Kosten, sind noch unbekannt.

Frage 2:

Als möglicher Richtwert für eine öffentliche Beschaffung sollte ein Richtpreis im Bereich von € 35 (Tenderpreis exklusive Mwst.) angestrebt werden.

Frage 3:

Es liegen meinem Ressort keine verbindlichen Preise aus den anderen EU-Staaten vor.

Frage 4:

Empfohlen wird die Impfung laut Euvac.net (www.euvac.net) in Österreich, Belgien, Dänemark, Frankreich, Luxemburg, Portugal, Slowenien, Spanien und der Schweiz, für jeweils verschiedene Altersgruppen. Allerdings sind diese Daten nicht aktualisiert.

Ein einheitliches Kostenträgungsmodell liegt jedoch nicht vor. Eine partielle Refundierung, abhängig von der Krankenkasse, gibt es in Frankreich. Eine vollständige Kostenträgung durch die Kassen gibt es in Deutschland, allerdings wurde die ständige Impfkommision Deutschland (STIKO) zu einer Neubewertung der HPV Impfung aufgerufen.

Frage 5:

Eine Kostenübernahme ist derzeit nicht geplant.

Frage 6:

Verkaufszahlen der am Markt befindlichen Hersteller liegen meinem Ressort nicht vor.

Frage 7:

1% aller HPV –Infizierten erkrankt an Gebärmutterhalskrebs.

Die HPV Impfung ist eine Impfung, welche bei etwa 25% der Krebs verursachenden Virenstämme keine Schutzrate aufweist. Die Impfung ist bei HPV- infizierten Frauen wirkungslos, und 60% der Frauen sind 5 Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr bereits infiziert. Der Schutz vor einem Gebärmutterhalskrebs durch die HPV Impfung beträgt nach HTA Studien nur 9%. Es stehen auch keine Langzeitstudien über die Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Verfügung.

Dennoch empfiehlt der Impfausschuss des OSR unter anderem diese Impfung. Außerdem ist der Impfausschuss als Unterkommission des OSR ein beratendes Organ meines Ressorts. Die Würdigung der Umsetzung dieser Empfehlungen ist meine Aufgabe als zuständiger Bundesminister.

Ob eine Integrierung in das österreichische Impfprogramm und eine damit einhergehende Kostenübernahme stattfindet, bedarf zusätzlich einer Reihe von volksgesundheitlichen und ökonomischen Überlegungen.

Hier sind unabhängig von der budgetären Bedeckung einige Fragen offen, welche derzeit nicht erlauben, ein sofort wirksames optimiertes Präventionskonzept unter Berücksichtigung der Impfungen zu etablieren.

Mein Ressort konzentriert sich daher vorerst auf die Optimierung des Screeningprogramms.

Frage 8:

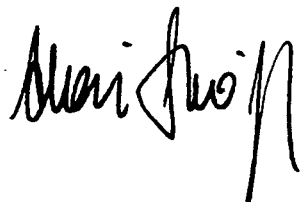
Es liegen zahlreiche, teilweise in ihren Ergebnissen von einander abweichende, Studien vor.

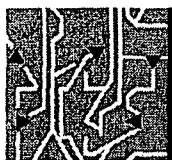
Diese sind in folgenden richtungweisenden Publikationen von führenden Wissenschaftlern der WHO und der EU zusammengefasst:

i. „Preparing for the Introduction of HPV Vaccine in the WHO European Region; Strategy paper“

ii. "Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries"

Weiters darf ich auf die in der Beilage angefügten HTA-Assessments bzw. Stellungnahmen des LBI und des BIQG samt den darin genannten und bewerteten Publikationen verweisen, die keine Präferenz zu Gunsten einer öffentlichen Kostentragung belegen.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mani Schöpfung'.



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Stellungnahme zur Parlamentarischen Anfrage zur HPV-Impfung

Hintergrund:

Derzeit werden die Kosten der HPV-Impfungen in den meisten (West-) Europäischen Ländern vom Staat bzw. dem jeweiligen Sozialversicherungssystem getragen. Es gibt allerdings derzeit keine transparente, aktuelle Aufstellung der Refundierungsmodalitäten (Die Aufstellung von EUVAC.NET <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/hpv.html> ist nicht aktuell, ebenso wenig das letzte online verfügbare Dokument „Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries“, siehe Anhang 2). Der Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates hat die HPV Impfung auch in Österreich in die Impfeempfehlungen aufgenommen¹. Mit Ausnahme einzelner Landesinitiativen (Zuzahlungen) müssen die Kosten der HPV-Impfungen in Österreich derzeit von KonsumentInnen selbst zur Gänze getragen werden.

Teil 1:

Die Österreichische HTA-Perspektive basiert auf dem Ende 2007 veröffentlichten HTA Bericht des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment (Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich [37]; Zusammenfassung siehe Anhang 1).

Die daraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen lauteten:

- Option 1: „Verbesserung des Screenings, d.h. Optimierung der Vorsorgemaßnahmen“:

Da zum langfristigen Effekt der Impfung noch viele offene Fragen bestehen und mit dem Zervixkarzinomscreening eine wirksame Alternativmaßnahme existiert, erscheint es als eine legitime Option, auf die Optimierung des Zervixkarzinomscreening zu setzen. Eine Reduktion des Zervixkarzinomvorkommens ist auch bei dieser Option zu erwarten. Einer Verbesserung der Vorsorge müsste aber eine Mängelanalyse vorausgehen, in der die großen Varianzen bei den Teilnehmeraten untersucht und Qualitätsverbesserungen vorgeschlagen würden.

- Option 2: „Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis“:

Bestehende Unsicherheiten und damit verbundene finanzielle Risiken (z.B. Zusatzkosten für Auffrischung zur Erreichung des gewünschten Effekts) für die öffentlichen Kostenträger könnten minimiert werden, indem das Risiko zwischen „Verkäufer“ und „Einkäufer“ geteilt wird: Etwa in der Form, dass der derzeitige Einkaufspreis soweit gesenkt wird, dass inkl. Auffrischungen die selben Gesamtkosten anfielen, als derzeit für drei Teilimpfungen ohne Auffrischung zu zahlen wäre. Unabhängig davon erscheint prinzipiell die Verhandlung eines niedrigeren Preises wichtig, da der Preis in der Analyse das Kosteneffektivitätsergebnis wesentlich beeinflusst.

¹Impfplan 2009 Österreich, verfügbar unter:

http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/1/4/0/CH0780/CMS1038913010412/impfplan_2009_final.pdf

- Option 3: „Durchimpfung unter derzeitigen Konditionen bei gleichzeitig hohem Unsicherheitsfaktor und hohen Kosten“:

Impfung von Mädchen (und Buben) unter derzeitigen Konditionen bei hoher Durchimpfungsrate (insbesondere bei Kindern aus niedrigeren sozialen Schichten), gleichzeitiger Definition einer Gesamtpräventionsstrategie (Screeningintervall, etc.) und Durchführung von Begleitforschung.

Der Bericht wurde seither nicht aktualisiert, daher können auch keine aktuelleren, fundierten Handlungsempfehlungen aus Österreichischer HTA Perspektive gegeben werden.

Ergänzend sei jedoch erwähnt, dass zwischenzeitlich international neue gesundheitsökonomische Evaluierungen veröffentlicht wurden (Brisson et al. 2007; Goldie et al. 2007; Insinga et al. 2007; Thiry et al. 2007; Bergeron et al. 2008; Jit et al. 2008; Kim and Goldie 2008; Kulasingam et al. 2008). Die älteren Studien sind im Bericht im Kapitel 4 angeführt. Eine ganz aktuelle Übersicht über gesundheitsökonomische Analysen sollte auch im jüngst veröffentlichten deutschen HTA-Bericht (Damm et al. 2009) zu finden sein. Da Kosten-Effektivitätsanalysen auf Modellen beruhen, in die verschiedene Annahmen (beispielsweise bezüglich der Kosten des Impfstoffes, der Notwendigkeit von Auffrischungsimpfungen, der Behandlungskosten, der Inzidenz von HPV-Infektionen, der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen verschiedenen Vorstufen des Gebärmutterhalskrebs, der tatsächlichen Effektivität der Impfung bezüglich der Vermeidung von Gebärmutterhalskrebs selbst, jedoch auch von Vorstufen und deren Behandlung) „eingespeist“ werden, sind die Ergebnisse dieser Evaluierungen heterogen und nur bedingt miteinander vergleichbar. Günstigere Impfstoffkosten oder positivere Annahmen zur Effektivität der Impfung beeinflussen die Ergebnisse positiv (niedrigeres Kosteneffektivitätsverhältnis).

Zur Wirksamkeit der Impfungen (tatsächliche Effektivität der Impfungen zur Verringerung der Gebärmutterhalskrebsinzidenz und -mortalität) aber auch zur Klärung anderer, 2007 noch unklarer Fragestellungen (z.B. Dauer des Impfschutzes, Langzeitsicherheit), wurden seit 2007 kaum neue Daten publiziert (siehe Teil 2). Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass das Ergebnis einer Aktualisierung des HTA-Berichts von 2007 nur geringfügig vom Ergebnis 2007 abweichen würde. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass diese Aussage auf einer Annahme beruht, die mangels Aktualisierung des HTA-Berichts von 2007 nicht durch fundierte Daten untermauert werden kann.

Teil 2:

Im Rahmen der Erstellung einer Entscheidungshilfe zur HPV-Impfung für Mädchen und deren Eltern² im Auftrag einer Deutschen Krankenkasse, wurden vom LBI-HTA Ende 2008/Anfang 2009 aktuelle, faktenbasierte Informationen zur HPV Impfung zusammengestellt. Diese Informationen sollen im zweiten Teil dieser Stellungnahme in Kurzform dargestellt werden.

HPV- Infektion und Gebärmutterhalskrebs

HPV (Humanes Papillomavirus) ist ein Virus, das Haut- und Schleimhautzellen des Menschen befällt. Es gibt über 100 bekannte HPV-Typen; von diesen gelten heute etwa 15 als krebserregend (sogenannte Hoch-Risiko-Typen) [10]. Harald zur Hausen hat den Zusammenhang zwischen Gebärmutterhalskrebs und HPV-Infektion bereits in den 1980er Jahren entdeckt. HPV wird in fast allen Gewebeproben von Gebärmutterhalskrebs gefunden [10], die beiden häufigsten Hoch-Risiko-Typen 16 und 18 dabei in zwei Drittel der Gewebeproben (etwa 70 von 100) [11]. Gegen diese beiden Hoch-Risiko-Typen wurden die HPV-Impfungen entwickelt. In etwa einem Drittel der Gewebeproben werden andere Hoch-Risiko-HPV-Typen gefunden [11].

HPV wird durch direkten Haut- oder Schleimhautkontakt übertragen. HPV ist der am häufigsten sexuell übertragene Krankheitserreger [6] [7]. Das Ansteckungsrisiko steigt mit der Anzahl der Sexualpartner [6]. Etwa 3 von 4 Frauen infizieren sich im Laufe Ihres Lebens einmal mit HPV [3]. Doch „nur“ etwa 1% der Frauen aller Altersgruppen ist mit jenen zwei HPV-Typen infiziert, gegen die die Impfungen hauptsächlich entwickelt wurden [2]. Da die HPV-Infektion insgesamt bei jungen Frauen häufiger ist, ist bei ihnen auch die Infektion mit diesen HPV-Typen am häufigsten (8-16% der 15- 24jährigen [9]).

Die HPV-Infektion heilt bei 80 % der HPV- infizierten Frauen von selbst und ohne Folgen aus [8]. Bei 20% der Frauen bleibt die Infektion über einen längeren Zeitraum bestehen (chronische Infektion). Bei einigen von diesen Frauen kann es dadurch zu Zellveränderungen (auch: Krebsvorstufen) kommen. Vor allem leichte Zellveränderungen bilden sich noch mit großer Wahrscheinlichkeit von selbst zurück. Je stärker diese Zellveränderungen im Gebärmutterhals sind, desto wahrscheinlicher ist es, dass daraus nach Jahren ein auch in die Umgebung einwachsender (invasiver) Gebärmutterhalskrebs wird [13]:

	Verbesserung	Verschlechterung
CIN I	5-8 von 10	1-2 von 10
CIN II	4 von 10	2-3 von 10
CIN III	1 von 10	5-7 von 10

Leichte Zellveränderungen (CIN I) „verschwinden“ noch bei zwei Drittel der Frauen, die schwersten Zellveränderungen (CIN III) verbessern sich nur mehr bei jeder Zehnten [13]. (CIN I, mildeste Vorstufe Rückbildung 50-80%; CIN II, mittlere Stufe Rückbildung etwa 40%; CIN III, am weitesten fortgeschrittene Vorstufe, Rückbildung etwa 10%. Beim Vorliegen einer CIN III wird eine Konisation empfohlen [13]). (Diese „Übergangswahrscheinlichkeiten“

² www.hpventscheidungshilfe.de bzw. www.hpv-entscheidungshilfe.de, voraussichtlich online verfügbar ab 10.6.2009

beruhen allerdings auf Zahlen aus den 1960er und 1970er Jahren, da man heute höher verdächtige Vorstufen behandelt und nicht abwartet, ob daraus ein bösartiger Tumor wird.). Von der Infektion bis zur Entwicklung schwerer Zellveränderungen am Gebärmutterhals vergehen etwa 10 Jahre [12].

2006 erkrankten in Österreich 462 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (entspricht daher etwa 2,7% aller 17202 Krebsneuerkrankungen³; zum Vergleich: Brustkrebs: 4841 entsprechend 28% der Krebsneuerkrankungen), 169 verstarben daran. Die Gebärmutterhalskrebs-Neuerkrankungen nehmen seit etwa 40 Jahren stetig ab. Dieser Trend wird zum Teil auf die Vorsorgeuntersuchung, aber auch auf bessere allgemeine Lebensbedingungen, sowie auf bessere Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten zurückgeführt [18].

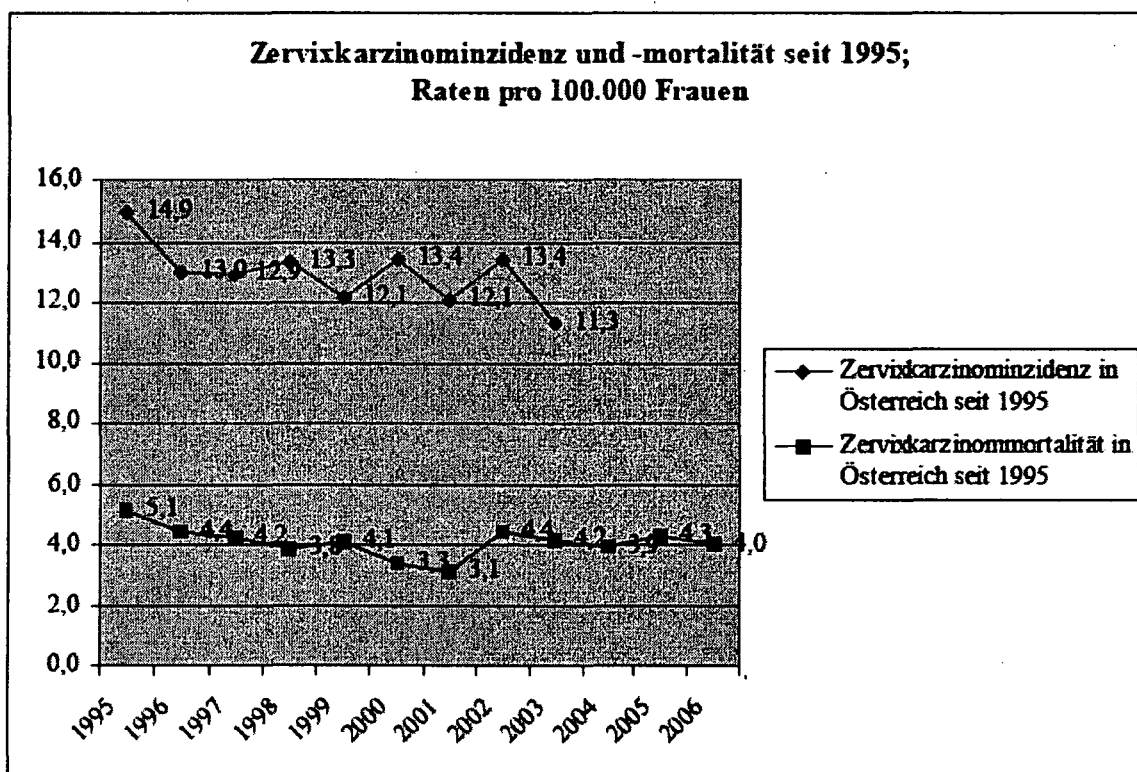
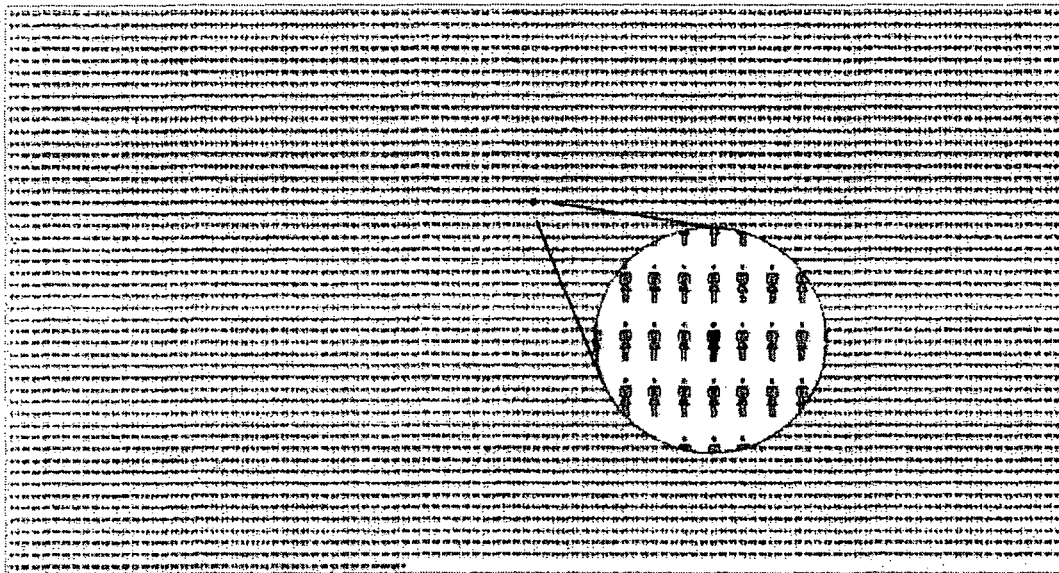


Abbildung 3.1-1: Zervixkarzinominzidenz und -mortalität seit 1995; altersstandardisierte Raten pro 100.000; Quelle: Statistik Austria

³Statistik Austria

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/gebaermutterhals/index.html



(Abbildung basiert auf folgenden Zahlen: 2004 erkrankten in Deutschland etwa 15 von 100.000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs [15]. Das entspricht etwa ein bis zwei von 10.000 Frauen.)



(Vergleich der Krebsinzidenz bei Frauen; Abbildung basiert auf Zahlen aus Deutschland)

Es wird geschätzt, dass schwere Zellveränderungen am Gebärmutterhals 20- bis 50-mal häufiger sind als Gebärmutterhalskrebs [12].

Neben der chronischen HPV-Infektion spielen weitere (von den Impfungen völlig unabhängige Faktoren) eine Rolle in der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs.

Man hat beobachtet [17], dass die zehnjährige Einnahme der Anti-Baby-Pille das Risiko für Gebärmutterhalskrebs verdoppelt, das Risiko mit der Anzahl der Geburten und dem geringeren Alter bei der ersten Schwangerschaft steigt und Raucherinnen ein deutlich erhöhtes Risiko haben. Darüber hinaus nimmt man an [17], dass die durch Medikamente bewusst verursachte Immunschwäche nach Organtransplantationen das Risiko erhöht, Frauen, die eine Chlamydien - oder genitale Herpesvirus- Infektion haben oder hatten, ein erhöhtes Risiko haben und eine obst- und gemüsereiche Ernährung und verschiedene Vitamine vor Gebärmutterhalskrebs schützen.

Das Risiko, sich mit HPV anzustecken, wird durch weniger Sexualpartner und durch die richtige Anwendung von Kondomen verringert. Die konsequente Verwendung von Kondomen kann das Risiko, Genitalwarzen oder Zellveränderungen zu bekommen, vermindern [25]. Zusätzlich dürfte die Heilung einer HPV-Infektion und die von Zellveränderungen unterstützt werden [26]. Kondome stellen allerdings keinen absoluten Schutz vor einer HPV-Infektion dar. Sie schützen aber auch vor anderen Geschlechtskrankheiten.

Die Minimierung der o.g. Risikofaktoren entspricht der Vorsorge von HPV-Infektion bzw. Gebärmutterhalskrebs.

Andere HPV bedingte Erkrankungen:

Genitalwarzen (*Condylomata accuminata*) werden bei etwa 1% der sexuell aktiven Menschen gefunden [19]. Sie bleiben Monate bis Jahre bestehen und verursachen oft gar keine Erkrankungszeichen. 30% der Infektionen heilen ohne Behandlung und ohne Folgen von selbst aus.

Mit Ausnahme der Tumoren im Bereich der Austrittsöffnung des Darmes ist der Anteil der beiden HPV Typen 16 und 18, gegen die die Impfungen in erster Linie entwickelt wurden, in diesen anderen bösartigen Tumoren seltener als im Gebärmutterhalskrebs. Alle diese Krebserkrankungen treten seltener auf als Gebärmutterhalskrebs [18]

Früherkennung und deren Konsequenzen

Qualitätsgesicherte Vorsorgeuntersuchungsprogramme, an denen möglichst viele Frauen zumindest alle 3 bis 5 Jahre teilnehmen, könnten durch das rechtzeitige Erkennen von Zellveränderungen (auch nicht alle, aber) mehr als die Hälfte der Gebärmutterhalskrebskrankungen und -todesfälle verhindern [12]. In Deutschland nehmen ein Viertel der über 20jährigen Frauen jährlich an der Vorsorgeuntersuchung teil; drei Viertel zumindest einmal innerhalb von 3 Jahren. Jede fünfte Frau unter 40 Jahren und jede dritte Frau der 50- bis 60- Jährigen geht in drei Jahren zu keiner Vorsorgeuntersuchung [27]. Es ist derzeit nicht bekannt, wie viele Frauen sich in Österreich der jährlichen Vorsorgeuntersuchung unterziehen. Obwohl es Zahlen zur absoluten Anzahl durchgeführter bzw. abgerechneter PAP-Abstriche gibt, bleibt unklar, welche Frauen tatsächlich daran teilnehmen (Altersgruppen, soziale Schicht, Frequenz etc)

Gleichzeitig muss auch auf die Grenzen des Screenings und die Folgen einer Konisation hingewiesen werden:

Mit dem PAP-Abstrich alleine kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob eine Frau an Gebärmutterhalskrebs erkrankt ist oder nicht [12]. Das kommt daher, dass

1. krankhaft veränderte Zellen bei der Zellentnahme nicht „erwischt“ werden oder im Labor bei der Betrachtung von 150.000 Zellen pro Glasplättchen im Mikroskop „übersehen“ werden können. (30 – 50% der schweren Zellveränderungen werden durch den PAP-Test allein nicht erkannt [12]).
2. harmlose Veränderungen, beispielsweise durch Entzündungen, nicht immer eindeutig von Zellveränderungen unterschieden werden können [12]. (5% der getesteten, gesunden Frauen erhalten einen auffälligen PAP-Befund [12].
3. unterschiedliche Untersucher zu verschiedenen Ergebnissen kommen können [12].

Bei 3 – 8% der untersuchten Frauen werden beim PAP-Test auffällige Zellen entdeckt [12]. Die Hälfte der Frauen, die jährlich zur Vorsorgeuntersuchung gehen, erhalten einmal in ihrem Leben ein auffälliges Testergebnis [12]. Ein auffälliger Befund im PAP-Abstrich

bedeutet also nicht immer, Krebs oder eine Krebsvorstufe zu haben. Genauso bedeutet auch ein Normalbefund nicht immer, tatsächlich gesund zu sein. Bei auffälligen PAP-Befunden sollen anschließend weitere Untersuchungen wie die Lupenbetrachtung des Muttermundes (Kolposkopie) und die Gewebeentnahme (Biopsie) mehr Sicherheit geben [12].

Das Entfernen eines Gewebekegels aus dem Gebärmutterhals (Konisation) ist eine „echte Operation“, die meist in Vollnarkose ambulant oder stationär durchgeführt wird. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich 330 von 100.000 Frauen (insgesamt 140.000 Frauen) von dieser Operation betroffen sind [12] (Zahlen aus Österreich?). Die Konisation ist meist eine erfolgreiche Behandlung von Zellveränderungen: 90% der Konisationen wird das gesamte kranke Gewebe entfernt. Bei 1% der Frauen treten in den Monaten und Jahren nach der Konisation erneut Zellveränderungen auf (Rezidiv) [12]. Bei der Operation selbst kann es zu Komplikationen und Spätfolgen kommen. Wie oft diese auftreten, ist bisher allerdings nicht ausreichend zusammenfassend untersucht worden. Es wird geschätzt, dass es während und nach der Konisation bei 2 – 7% der operierten Frauen zu Komplikationen wie stärkeren Blutungen, Verletzungen der benachbarten Organe oder Entzündungen kommt [12]. Die wichtigste Spätfolge einer Konisation ist das erhöhte Risiko für eine Frühgeburt bei einer späteren Schwangerschaft.

Fachgesellschaften empfehlen, vor der Operation einen bestimmten Zeitraum abzuwarten und weitere Untersuchungen zur Bestätigung des Verdachts auf höhergradige Zellveränderungen zu machen. Auch diese Zusatzuntersuchungen (Gewebeproben) können keine hundertprozentige Sicherheit bieten. Sie können das Risiko von unnötigen Behandlungen aber vermindern. Dennoch werden in Deutschland 40% der Behandlungen ohne vorherige Diagnosesicherung durch eine Gewebeuntersuchung durchgeführt. Bis zu 60% der unklaren PAP-Befunden erweisen sich nach der Operation als unauffällig (keine Zahlen aus Österreich verfügbar). Viele gesunde Frauen werden dadurch „übertherapiert“ [12].

Aus den o.g. Gründen ist es mit oder ohne HPV-Impfung unerlässlich, Maßnahmen zu setzen, die die Qualität des Screenings verbessern (Qualitätsstandards und Qualitätskontrollen sowohl bei Abstrich-Technik als auch bei der Laborauswertung). Derzeit (z.B. im Burgenland) angedachte Bemühungen, diese Verbesserung ausschließlich durch „gezielte Fortbildungen“ zu erreichen, können wohl einen Beitrag zur Qualitätssicherung leisten, jedoch das Problem der mangelhaften Qualität der PAP-Abstriche alleine nicht beheben (Qualitätssicherung der Entnahmetechnik und der Befundung mit Feedbacksystemen sowie systematisches follow-up von PatientInnen (z.B. Register) notwendig). Die Qualitätskontrolle der Labors ist derzeit freiwillig. Testergebnisse werden gesammelt (pos/neg) und gebenchmarkt. Verbesserungswürdig ist v.a. folgendes Ergebnis dieser Qualitätskontrollen: die „repräsentative Zone“ der Gebärmutterschleimhaut soll in <10% bei der Abnahme nicht „erwischt“ werden. Derzeit wird allerdings bei einem Drittel der Abnahmen die entsprechende Zone der Gebärmutterschleimhaut NICHT erreicht. Eine bundesweite Qualitätsinitiative wurde von Ministerin Kdolsky in einer Pressekonferenz zur Ankündigung der Informationskampagne und des Starts des Call-Recall-Systems am 4.9.2008 eingeleitet (Quelle der o.g. Zahlen zu derzeitigen Qualitätsmängeln).

Impfung(en):

Derzeit sind in Österreich zwei HPV-Impfstoffe zugelassen. Beide Impfungen sollen vor Infektionen mit den häufigsten 2 bis 4 der über 100 HPV-Typen schützen. Beide Impfstoffe (Cervarix® und Gardasil®) sind gegen die beiden Hoch-Risiko HPV Typen 16 und 18 und damit hauptsächlich gegen die Entstehung des Gebärmutterhalskrebs entwickelt worden. Einer der beiden Impfstoffe (Gardasil®) ist zusätzlich gegen die Niedrig-Risiko-Typen HPV 6 und 11 und damit gegen die Entstehung von Genitalwarzen gerichtet.

Impfstoffe	Gardasil ® Sanofi- Pasteur MSD GmbH	Cervarix ® GlaxoSmithKline Biological
zugelassen seit	2006	2007
gegen Hoch-Risiko HPV-Typen [?] 16 und 18	ja	ja
gegen Niedrig-Risiko-HPV-Typen [?] 6 und 11	ja	nein
für	Jungen und Mädchen ab 9	Mädchen ab 10
bis	26 Jahre	25 Jahre

Die HPV-Impfung erfolgt durch insgesamt 3 Injektionen in einem Zeitraum von 6-12 Monaten. Bei der Impfung werden nur einzelne Virusbestandteile gespritzt. Daher kann die Impfung selbst keine HPV-Infektion auslösen. Der Impfschutz beträgt nach einer kompletten Grundimmunisierung, also allen 3 Teilimpfungen, mindestens 5 bis 7 Jahre.

Folgende Daten zur Wirksamkeit der HPV Impfungen stehen derzeit zur Verfügung:

a) Wirksamkeit bei 9-14jährigen Mädchen:

Derzeit gibt es keine Daten zur Wirksamkeit der HPV-Impfung gegen eine HPV-Infektion, zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) oder Gebärmutterhalskrebs für 9-14jährige Mädchen [33,34]. Es wurde ausschließlich beobachtet, dass sie nach der Impfung mehr Antikörper gegen HPV bildeten als die 15-26jährigen Frauen [33].

b) Wirksamkeit bei 15-26 jährigen Frauen:

Nach den heute vorliegenden Daten konnten bei allen an den Studien teilnehmenden 15-26jährigen Frauen (unabhängig davon, ob sie vor der Impfung bereits infiziert waren oder nicht) insgesamt etwa die Hälfte der höhergradigen Zellveränderungen (44%) durch jene HPV-Typen, gegen die geimpft wird [38b] beziehungsweise 8 -17% der höhergradigen Zellveränderungen jeglichen HPV-Typs [33,38b] verhindert werden.

Die HPV-Impfung richtet sich aber hauptsächlich an Mädchen, die noch keine sexuellen Kontakte hatten und daher nicht HPV-infiziert sind. Diese jüngeren Mädchen nahmen jedoch nicht an den entscheidenden Wirksamkeitsstudien teil, da man sie bis zum Auftreten von Zellveränderungen länger hätte beobachten müssen. Um die Schutzwirkung für diese jüngeren, nicht infizierten Mädchen abschätzen zu können, wurde stattdessen eine Untergruppe der 15-26 jährigen Frauen betrachtet, die vor der Impfung nicht mit den Impf-HPV-Typen infiziert war. Bei diesen Frauen wurden 95 – 98% der höhergradigen Zellveränderungen durch jene HPV-Typen, gegen die geimpft wird [38b] beziehungsweise 17 -27% der höhergradigen Zellveränderungen jeglichen HPV-Typs [35, 38b] verhindert. Eine etwas höhere Schutzwirkung bei zuvor nicht HPV-infizierten Frauen (zu Studienbeginn nicht mit den Impf-HPV-Typen und weiteren 10 Hoch-Risiko-HPV-Typen infiziert, unauffälliger PAP-Test) von bis zu 46% der höhergradigen Zellveränderungen jeglichen HPV-Typs geben nachträglich durchgeführte Auswertungen an [33]. Diese Studienergebnisse haben jedoch zu Diskussionen geführt, weil nur mehr etwa die Hälfte aller teilnehmenden Frauen berücksichtigt wurde, während die Ergebnisse anderer Untergruppen nicht oder nicht vollständig veröffentlicht wurden. (Die o.g. Ergebnisse beziehen sich größtenteils auf den Vierfachimpfstoff Gardasil. Neue Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cervarix (das bis heute in den USA nicht zugelassen ist) gegen höhergradige

Zellveränderungen am Gebärmutterhals wurden bisher – abseits von Konferenzbeiträgen nicht veröffentlicht.)

Auch in dieser Altersgruppe wurde nicht die Wirksamkeit gegen das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs untersucht, sondern jene gegen Vorstufen des Gebärmutterhalskrebs. Erstere lässt sich aus ethischen Gründen im Rahmen von klinischen Studien nicht klären (da man bei höhergradigen Vorstufen behandelt und nicht zuschaut, ob sich die Zellveränderungen zurückbilden oder zum invasiven Gebärmutterhalskrebs weiterentwickeln.) Die Wirksamkeit gegen das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs wird sich zukünftig nur nachweisen lassen, wenn sowohl geimpfte als auch nicht geimpfte Frauen als unabdingliche Begleitmaßnahme einer Impfkation in Registern erfasst werden, damit durch die Verknüpfung mit einem Krebsregister in einigen Jahr(zehnt)en verlässliche Aussagen über die tatsächliche Wirksamkeit der Impfung, nämlich die Reduktion der Gebärmutterhalskrebsinzidenz und –mortalität, getroffen werden können.

c) Wirksamkeit bei Frauen, die älter als 26 Jahre sind.

Die Impfungen sind derzeit nicht für Frauen, die älter als 26 Jahre alt sind, zugelassen. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei 26-45jährigen Frauen wurden bislang nur im Rahmen von Konferenzbeiträgen veröffentlicht.

d) Wirksamkeit bei Buben/ Männern:

Die Österreichische Empfehlung, auch Buben zu impfen, ist in Europa einzigartig und bislang nicht durch Daten untermauert: Der Vierfachimpfstoff (Gardasil®) ist auch für Jungen und Männer zugelassen. 9-15jährige Jungen bildeten vergleichbar viele Antikörpern gegen HPV nach der Impfung wie Mädchen [33]. Die Wirksamkeit bei Jungen und Männern wurde bisher nicht untersucht. Eine derzeit laufende Untersuchung soll darüber Auskunft geben, ob durch die Impfung bei nicht HPV infizierten Männern zwischen 16 und 23 Jahren Infektionen, Genitalwarzen sowie Zellveränderungen beziehungsweise bösartige Tumoren im Anogenitalbereich verhindert werden können [40]. Eine erste Zwischenauswertung (Konferenzbeitrag) zeigte eine gute Wirksamkeit gegen das Auftreten von Genitalwarzen [41]. Um gesicherte Aussagen über die Wirksamkeit der Impfung gegen durch HPV verursachte Erkrankungen bei Jungen und Männern und gegen die Übertragung von HPV auf Sexualpartner und -partnerinnen machen zu können, müssen weitere Untersuchungsergebnisse abgewartet werden.

Anmerkung: Werbebotschaften wie „Die HPV-Impfung schützt vor 70% oder gar 98% der Gebärmutterhalskrebsfälle“ basieren darauf, dass in der Untergruppe der zuvor nicht HPV infizierten Frauen ca. 98% der durch HPV 16 und 18 hervorgerufenen höhergradigen Krebsvorstufen verhindert werden konnten. Daraus wird geschlossen, dass jene 70% der Gebärmutterhalskrebsfälle, in denen heute weltweit HPV 16 oder 18 nachgewiesen werden können, verhindert werden könnten. Diese Aussagen müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da sie nach heutigem Wissenstand nicht durch Daten belegt werden können.

Schutz vor Infektionen/ Erkrankungen durch andere HPV-Stämme:

Da einige der über 100 HPV-Typen einander sehr ähnlich sind, kann eine Impfung gegen einen bestimmten HPV-Typ theoretisch auch gegen eine andauernde Infektion und vor Zellveränderungen durch andere, ähnliche ("verwandte") Typen schützen. Die verwandten HPV-Typen (HPV 31/33/45/52/58), auf die getestet wurde, werden in jeweils ca. 2 % der Gebärmutterhalskrebsproben gefunden [10]. Durch die Vierfachimpfung konnten Infektionen durch diese 5 HPV-Typen, die zumindest sechs Monate andauerten, bei zuvor nicht HPV infizierten Frauen um ein Viertel vermindert werden [33]. Während Zellveränderungen durch zwei dieser verwandten HPV Typen (31/45) um etwa die Hälfte vermindert wurden, zeigte sich insgesamt (gegen alle 5 verwandten Typen) keine Schutzwirkung gegen diese

Zellveränderungen durch die Impfung [33]. In den Studien wurden bei den geimpften Frauen mehr Fälle von Zellveränderungen* durch andere HPV-Typen gefunden, gegen die weder geimpft wurde noch eine zusätzliche Impfwirkung besteht [33]. Dieser Unterschied wird vom Hersteller durch bestehende Unterschiede zwischen der geimpften und der nicht geimpften Gruppe von Frauen [33] erklärt und könnte auch rein zufällig aufgetreten sein. Es wird von manchen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen jedoch für möglich gehalten, dass bei "Verschwinden" der HPV-16 und 18 Infektionen durch die Impfung andere krebserregende HPV-Typen in diese Nische schlüpfen [36, 37] und zukünftig vermehrt zu Gebärmutterhalskrebs führen könnten. Diese These ist jedoch bislang nicht durch Daten untermauert.

Schutz vor anderen HPV-bedingten Erkrankungen:

Beim Vierfachimpfstoff (Gardasil®) wurde auch die Wirkung auf das Auftreten von Genitalwarzen und Zellveränderungen außerhalb des Gebärmutterhalses durch HPV 6,11,16 und 18 untersucht. Die untersuchten Frauen im Alter von 16-26 Jahren waren vor der Impfung nicht mit diesen Impfstoff-HPV-Typen infiziert [39]. Ohne Impfung erkrankte ca. 1% der Frauen (91 von 7.899) Frauen an Genitalwarzen durch HPV 6,11,16 oder 18 [39]. Mit Impfung waren es ca. 0,01% (1 von 7897) [39]. Höhergradige Zellveränderungen im Bereich der Scheide (VaIN 2/3) und der Vulva (VIN 2/3) durch HPV 6,11,16 oder 18 sind insgesamt sehr selten beobachtet worden. Sie wurden bei 0,2% (13 von 7.899) der nicht geimpften und bei keiner der geimpften Frauen festgestellt. Bei der Verhinderung der Zellveränderungen im Bereich der Vulva (VIN 2/3) kann dieser Unterschied auf den Einfluss der Impfung zurückgeführt werden [39]. Die Wirkung des Zweifachimpfstoffs (Cervarix®) auf andere Erkrankungen wurde bisher nicht untersucht

Unsicherheiten

Zu den Unsicherheiten zählen neben jener zur tatsächlichen Wirksamkeit der Impfungen gegen Gebärmutterhalskrebs sowie der zukünftigen Verbreitung von HPV-Typen folgende Aspekte:

a) Dauer des Impfschutzes:

Ob man lebenslang geschützt sein wird oder ob Auffrischungsimpfungen notwendig sein werden, wird man erst in einigen Jahren wissen. In diesem Fall müssten dann alle jene Menschen, die im „Routinebetrieb“ geimpft wurden, gezielt über die Notwendigkeit einer Auffrischungsimpfung informiert werden. Da es bisher keine Auffrischungsimpfungen gegeben hat, weiß man heute noch nicht, wie sicher und wirksam eine mögliche Auffrischungsimpfung sein wird [37]. Welche Auswirkungen ein Nachlassen des Impfschutzes auf den Verlauf von HPV-Infektionen und die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs haben wird, kann man heute noch nicht wissen. Falls der Impfschutz einmal nachlässt und danach eine HPV-Infektion erfolgt, sind folgende Fragen offen: Wie werden diese HPV-Infektionen verlaufen? Werden dann mehr oder weniger Infektionen chronisch verlaufen? [37]. Wie werden sich diese Infektionen auf die Entwicklung des Gebärmutterhalskrebs auswirken? Werden sie seltener oder öfter beziehungsweise langsamer oder rascher zu bösartigen Veränderungen führen? [37]

b. Sicherheit

6% der gemeldeten Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen sind schwer [43]. Diese Verdachtsfälle können tatsächlich durch die Impfung verursacht sein oder nur zufällig zur gleichen Zeit auftreten [42]. Zu ihnen zählen beispielsweise eine Art von Nervenlähmung, Blutgerinnsel und auch Todesfälle. Bisher traten weder die schweren Erkrankungsfälle, noch die Todesfälle bei geimpften Personen häufiger auf als bei Nicht-Geimpften [42,43]. Um

seltene Nebenwirkungen und mögliche Langzeitschäden zu entdecken, muss die Sicherheit über viele Jahre weiter beobachtet werden. In Österreich und Deutschland werden Impfnebenwirkungen durch ein sogenanntes passives Surveillancesystem (Meldung von Verdachtsfällen) monitiert. Die Vorteile dieses Systems liegen darin, dass auch sehr seltene Nebenwirkungen und Nebenwirkungen bei Menschen, die meist nicht in Studien eingeschlossen sind (z.B. mit bestehenden Erkrankungen oder schwangere Frauen), erfasst werden können [42]. Nachteil der Erfassung von Verdachtsmeldungen zu Impfkomplicationen ist, dass allgemeine Aussagen zur Häufigkeit der Nebenwirkungen nicht möglich sind. Außerdem ist die Zahl der tatsächlich verimpften Dosen und der geimpften Personen nicht exakt zu bestimmen [42]. In Deutschland (wie auch in Österreich) gibt es kein Impfregister, das es ermöglichen würde, nach einigen Jahren Nebenwirkungen aller Geimpften vollständig zu untersuchen.

c) „Begleiterscheinungen“

Die Vorsorgeuntersuchung bleibt derzeit trotz Impfung unverzichtbar, da Zellveränderungen und Gebärmutterhalskrebs auch bei geimpften Frauen durch andere Hoch-Risiko-HPV-Typen auftreten können. Falls sich geimpfte Frauen vor Gebärmutterhalskrebs sicher fühlen, könnten sie seltener oder gar nicht mehr zur Vorsorgeuntersuchung gehen [37]. Diese Frauen hätten dann ein erhöhtes Risiko, an Gebärmutterhalskrebs durch andere HPV-Typen zu erkranken.

Dr. Brigitte Piso, MPH
Dr. Ingrid Zechmeister, MA

Referenzen Teil 1:

- Bergeron C, Langeron N, McAllister R, Mathevet P, Remy V (2008) Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France. *International Journal of Health Technology Assessment in Health Care* 24: 10-19
- Brisson M, Van der Velde N, De Wals P, Boily M-C (2007) The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 25: 5399-5408
- Damm O, Nocon M, Rolf S, Vauth C, Willich S, Greiner W (2009) Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und derer Vorstufen. In: DIMDI, Köln
- Goldie SJ, Kim JJ, Kobus K, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon J, O'Shea MKH, Bosch X, de Sanjosé S, Franco E (2007) Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 25: 6257-6270
- Insinga R, Dasbach EJ, Elbahsa EH, Puig A, Réynales-Shigematsu LM (2007) Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: A transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine* 26: 128-139
- Jit M, Choi YH, Edmunds WJ (2008) Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *British Medical Journal* 337: a769
- Kim J, Goldie S (2008) Health and Economic Implications of HPV Vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine* 359: 821-832
- Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Langeron N, Myers ER (2008) Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 6: 4
- Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, De Laet C (2007) HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. In: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Brussels

Referenzen Teil 2:

- [1] Mittendorf T, Nocon M, Roll S, Mühlberger N, Sroczynski G, Siebert U, Willich SN, Graf von der Schulenburg JM. HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung, Schriftenreihe Health Technology Assessment, Herausgeber: DIMDI; Rüter A; Göhlen B; VOL: 58 (1. Auflage); verfügbar unter https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display.jsessionid=75D802456EEB121205C94A967C147D67.joey#_DEFANCHOR, aufgesucht am 18.12.2008
- [2] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, GMcQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV Infection Among Females in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297:813-9.
- [3] Foerster V, Murtagh J. Vaccines for prevention of human papillomavirus infection. *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)* 2005: 4
- [4] Schiller-Frühwirt I. HPV Impfung. Wien: Österreichischer Hauptverband der Sozialversicherungsträger; 2006.
- [5] Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6(1):21-31.)
- [6] Burchell et al. 2006. Chapter 6: Epidemiology and Transmission Dynamics of Genital HPV infection; *Vaccine* 2006 24 (suppl):S52-61
- [7] Aral SO, Holmes KK. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. In: Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, et al., editors. *Sexually transmitted diseases*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 39-76.
- [8] Evander M, Edlund K, Gustafsson A, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *Journal of Infectious Disease*. 1995;171:1026-30.
- [9] National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) - a health technology

- assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007.
- [10] Munoz et al. 2003. 348; 6: 518-527. epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *new england j. of med.*
- [11] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111 (2): 278-285
- [12] Mühlhauser I, Filz M. Screening auf Zervixkarzinom... Information zur Beratung von Frauen. Sonderbeilage arznei-telegramm 2008; Jg 39, Nr. 3
- [13] Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Garrido MV, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen – medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. St. Augustin: Asgard Verlag 2003.
- [14] Up to date Patient Information. verfügbar unter <http://www.uptodate.com/patients>, aufgesucht am 27.12.2008
- [15] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6 überarbeitete Auflage 2008 [cited 2008 15.10.]; Available from: <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/kid2008.pdf>
- [16] Burchell et al. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/52-S3/61
- [17] Munoz N, Castellsague X., Berrington de Gonzalez A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/1-S3/10
- [18] Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/11-S3/25
- [19] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):3-8. Review.
- [20] Mao C, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2003;188(3): 677–684.
- [21] Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft: Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/059-001.htm>)
- [22] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. (1/ 2008). Verfügbar unter http://www.dggg.de/download/unprotected/g_01_02_06_diagnostik_therapie_zervixkarzinoms.pdf, aufgesucht am 22.12.2008
- [23] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
- [24] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008 Sep 18;337:a1284. doi: 10.1136/bmj.a1284.
- [25] Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A metaanalysis. *Sexually Transmitted Diseases.* 2002;29(11):725–735.
- [26] B Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *International Journal of Cancer.* 2003;107(5):811–816.
- [27] Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Franke A. Vorläufiger Abschlussbericht Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2008, verfügbar unter http://www.zi-berlin.de/k_frueh_prog/downloads/Abschlussbericht-080602.pdf, aufgesucht am 29.12.2008
- [28] Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 12 2007 [cited 2008 13.10.]; Available from: http://www.rki.de/cln_091/nn_199596/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausschnitte/HPV_STIKO_12_07.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/HPV_STIKO_12_07.pdf
- [29] Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut. Impfkalender 2008. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 30 2008 [cited 2008 13.10.]; Available from:

http://www.rki.de/cln_091/nn_195844/DE/Content/Infekt/Impfen/STIKO_Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender_templateld=raw_property=publicationFile.pdf/Impfkalender.pdf

[30] Paul Ehrlich Institut. Impfstoffe gegen Gebärmutterhalskrebs (Infektionen durch das Humane Papillomvirus - HPV), verfügbar unter

http://www.pei.de/cln_115/nn_158126/DE/arzneimittel/impfstoffe/hpv/hpv-node.html? nnn=true

[31] Gardasil Fachinformation, verfügbar unter <http://www.impfschaden.info/Fachinfo/gardasil-sanofi-pasteur-msd-2006-09-20.pdf>, aufgesucht am 11.12.2008

[32] Cervarix Fachinformation verfügbar unter <http://www.gsk-arzneimittel.de/assetmanager.xml?action=getfi&id=1467160>, aufgesucht am 11.12.2008

[33] EMEA- European Medicines Agency. Gardasil European Public Assessment Report, verfügbar unter <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>, aufgesucht am 11.2.2009

[34] EMEA- European Medicines Agency. Cervarix European Public Assessment Report, verfügbar unter <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>, aufgesucht am 11.2.2009

[35] FDA Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. (VRBPAC). Background Document, Mai 2006, verfügbar unter <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>, aufgesucht am 11.2.2009

[36] Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, De Laet C. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment Nr. 2007-13. Verfügbar unter http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=5215&CREF=9997, aufgesucht am 29.12.2008

[37] Zechmeister, I., Freiesleben de Blasio, B., Radlberger, P., Wild, C., Kvas, E., Garnett, G., Neilson, A. R. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 09. 2007. Verfügbar unter http://eprints.hta.lbg.ac.at/760/2/HTA-Projektbericht_009.pdf, aufgesucht am 29.12.2008

[38a] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356(19):1928-43.

[38b] Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356(19):1915-27.

[38c] Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet. 2007;369(9576):1861-8.

[39] EMEA- European Medicines Agency. Assessment report for Gardasil. 2008. Verfügbar unter <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/EMEA-H-703-II-13-AR.pdf>, aufgesucht am 15.12.2008

[40] Giuliano A. Burden of HPV in males: Design of an efficacy trial of a prophylactic HPV 6/11/16/18 vaccine among men aged 16-26 years. EUROGIN conference 2008 Nizza Abstracts. Verfügbar unter http://www.eurogin.com/2008/EUROGIN2008_Abstracts.pdf, aufgesucht am 4.12.2008

[41] Palefsky J, Giuliano A in behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infections in young men. EUROGIN conference 2008 Nizza last minute abstracts. Verfügbar unter:

http://www.eurogin.com/2008/EUROGIN2008_LastMinuteAbstracts.pdf, aufgesucht am 4.12.2008

[42] PEI Paul Ehrlich Institut, Informationen zur Meldung von Verdachtsfällen auf Impfkomplicationen sowie von Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen, verfügbar unter

http://www.pei.de/cln_115/nn_157188/DE/infos/fachkreise/pharmakovigilanz/db/db-1/db-1-node.html? nnn=true, aufgesucht am 15.12.2008

[43] Centers for Disease Control and Prevention. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination, verfügbar unter <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaers/gardasil.htm>, aufgesucht am 15.12.2008

[44] Synkope nach HPV-Impfung. arznei-telegramm 2008;Jg. 39, Nr. 6

[45] VAERS: Vaccine adverse events reporting system, verfügbar unter <http://vaers.hhs.gov/>, aufgesucht am 15.12.2008

[46] PEI Paul Ehrlich Institut, Informationen zu den Untersuchungsergebnissen der beiden Todesfälle aus Deutschland und Österreich. Verfügbar unter

http://www.pei.de/cln_108/nn_154580/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/obduktion.html? nnn=true, aufgesucht am 29.12.2008

[47] Merkblatt des gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. August 2008 zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs, verfügbar unter <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2633/2008-08-21-Merkblatt-Zervixkarzinom.pdf>, aufgesucht am 30.12.2008

Anhang 1

Zusammenfassung des Österreichischen HTA-Berichts 2007 (Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich)

Hintergrund: Seit längerem wird ein Zusammenhang zwischen einer Infektion durch humane Papillomaviren (HPV) und der Entstehung von Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) beobachtet. Neben erfolgreichen Screeningprogrammen zur Früherkennung von Zervixkarzinomen ist seit kurzem eine Immunisierung gegen eine HPV Infektion möglich. Die dafür zugelassenen Impfstoffe wirken gegen maximal 4 Virustypen: Die Hoch- Risiko HP-Viren 16 und 18 (bei 70 % der Zervixkarzinome nachgewiesen) sowie die Niedrig-Risiko-Typen 6 und 11 (für Genitalwarzen verantwortlich). In klinischen Studien wurde eine Wirksamkeit gegen Dysplasien (Vorstufen für Zervixkarzinom) gezeigt. Daraus wächst Hoffnung, dass durch Impfungen die Anzahl an neuen Zervixkarzinomen langfristig erheblich reduziert werden kann. Eine Entscheidung, ob und für wen Impfprogramme aus öffentlichen Mitteln finanziert werden sollen, steht derzeit zur Debatte.

Die HP-Viren sind sexuell übertragbar. Internationale Daten zur Prävalenz der HPV-Infektion bei Frauen zeigen eine große Schwankungsbreite von 2 % bis 44 % je nach Land, Altersgruppe und Virustyp; für Österreich ist die HPV-Prävalenz nicht bekannt. Weltweit ist das Zervixkarzinom für 9 % aller krebisbedingten Sterbefälle bei Frauen verantwortlich, welche mehrheitlich (zu 80 %) die sogenannten Entwicklungsländer betreffen. In der EU erkranken jährlich etwa 34.000 Frauen an Zervixkarzinom, etwa 14.000 versterben daran. Im Vergleich dazu erkrankten 2003 in Österreich 473 Frauen am Zervixkarzinom, während 169 verstarben. Das ist ein Anteil von etwa 2 % an der Krebsmortalität.

Die Zervixkarzinominzidenz und -mortalität hat in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Ländern – auch in Österreich – deutlich abgenommen, was als Folge der Einführung von Zervixkarzinomscreening erklärt wird. Die Praxis von Früherkennungsuntersuchungen birgt aber Verbesserungspotenziale

im Hinblick auf Qualität und Inanspruchnahme seitens Angehöriger niedriger sozialer Schichten. Im westeuropäischen Vergleich schneidet Österreich schlecht ab: Im Land mit der niedrigsten Inzidenz und Mortalitätsrate (Finnland) erkrankten 2002 pro 100.000 Frauen 6,6 weniger und es verstarben 2,3 Frauen pro 100.000 weniger als in Österreich.

Forschungsfrage und Ziel des Assessment: Ziel dieser Studie ist es, die medizinische Effektivität und die Kosteneffektivität verschiedener HPV-Impfstrategien für Österreich zu prognostizieren. Die Forschungsfrage lautet: Wie hoch sind die prognostizierte Langzeit-Effektivität und die Kosteneffektivität unterschiedlicher HPV-Impfprogramme unter Berücksichtigung verschiedener Zervixkarzinom-relevanter Erkrankungen und unter der Annahme, dass die Impfung zusätzlich zur derzeitigen Früherkennungspraxis erfolgt?

Methode: systematischer Review bereits publizierter gesundheitsökonomischer Evaluationen und darauf aufbauend Modellierung der erwartbaren langfristigen Gesundheitseffekte und Kosten für Österreich; dabei kam ein für den britischen Kontext entwickeltes dynamisches Transmissionsmodell zur Anwendung, das bereits für den norwegischen Gesundheitskontext eingesetzt wurde und für den österreichischen Kontext adaptiert und validiert wurde. Untersucht wurden verschiedene Szenarien zu Durchimpfungsraten, Wirksamkeit der Impfung und Dauer des Schutzes im Rahmen von drei unterschiedlichen Präventionsstrategien: 1. „Screening only“ (derzeitige Standardversorgung), 2. Impfung 12-jähriger Mädchen zusätzlich zu Screening, 3. Impfung 12-jähriger Mädchen und Buben zusätzlich zu Screening.

Als medizinische Zielgrößen für die Evaluation wurden das Auftreten klinischer Ereignisse (invasives Zervixkarzinom, Tod durch Zervixkarzinom) und gewonnene Lebensjahre bei 15 bis 74-jährigen Frauen im Zeithorizont von 2008 bis 2060 untersucht. Als ökonomische

Zielgrößen wurden die im selben Zeitraum anfallenden direkten und indirekten Kosten in Euro und das diskontierte inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis (IKEV) in Euro pro gewonnenes Lebensjahr (€ pro LYG) berechnet. Zudem wurde eine Budgetfolgenanalyse auf Basis der prognostizierten Gesamtkosten durchgeführt.

Ergebnisse: Aus der *systematischen Übersicht* über die internationalen gesundheitsökonomischen Evaluierungen wurde deutlich, dass die Kosteneffektivitätsverhältnisse von den Annahmen betreffend Immunisierungsschutz und Durchimpfungsraten, von Standards nationaler Screeningpolitiken und von der Diskontierungsrate beeinflusst sind. Eine Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder ist nur eingeschränkt möglich. Die Impfung 12-jähriger Mädchen wurde als potenziell kosteneffektiv eingestuft. *Österreich-Inzidenz:* Insgesamt sind im Zeitraum zwischen 2008 und 2060 bei einer Impfung 12-jähriger Mädchen (65 % Durchimpfung; Wirksamkeit der Impfung gegenüber persistierende Infektionen 90 %; eine Auffrischung) 2.244 oder 9 % weniger Neuerkrankungen zu erwarten. Trotz Impfung erkranken weiterhin 22.012 Frauen neu an Zervixkarzinom. In den ersten 20 Jahren wird eine 4%ige Reduktion der Inzidenz erwartet. Aufgrund der kontinuierlich sinkenden Inzidenz ist im letzten betrachteten Jahr 2060 in der geimpften Population mit 25 % bzw. 101 weniger Karzinomen zu rechnen. Unter optimistischen Annahmen (100 % Wirksamkeit, 85 % Teilnahme, lebenslanger Schutz und daher keine Auffrischung) prognostiziert das Modell bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen während 52 Jahren 2.489 bzw. 10% weniger neue Zervixkarzinome. Etwa 21.767 Frauen würden trotzdem erkranken. 2060 wären im Vergleich zum „Screening-only“ um 120 bzw. 27 % weniger Neuerkrankungen möglich. Die Inzidenzrate pro 100.000 Frauen sinkt bis zum Jahr 2028 um 0,5 Neuerkrankungen. Für das Jahr 2060 werden 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen weniger prognostiziert. Die Impfung von Mädchen und Buben verbessert den Effekt auf maximal 3.700 bzw. 15 % weniger Neuerkrankungen während 52 Jahren. Das gleiche Muster zeigt sich bei der *Zervixkarzinommortalität*. Eine Impfung von 12-jährigen Mädchen während des gesamten Betrachtungszeitraumes von 52 Jahren lässt um 768 bzw. 11 % weniger Todesfälle erwarten. Laut Prognose sterben trotz Impfprogramm im selben Zeitraum 6.043 Frauen an Zervixkarzinom. 20 Jahre nach Einführung der Impfung wären um 7 Todesfälle bzw. 6 % weniger als bei derzeitiger Screeningpraxis zu erwarten. Im Jahr 2060 wären es knapp 30 % oder 33 Todesfälle weniger. Eine angenommene Wirksamkeit von 100 % und insbesondere eine deutlich erhöhte Durchimpfungsrate verbessern auch hinsichtlich Mortalität den Effekt der Impfung. Unter diesen optimistischen Annahmen ist mit 869 Todesfällen bzw. 13% weniger zu rechnen als bei derzeitiger Screeningpraxis. Während also für 2028 7 Todesfälle weniger (6 %) erwartet werden, wären es 2060 um 41 weniger Todesfälle bzw. 32 %. Die Mortalitätsrate pro 100.000 Frauen sinkt im Jahr 2028 um 0,03 Fälle. Bis zum Jahr 2060 sinkt die Mortalitätsrate weiter auf 1,3 Todesfälle pro 100.000 Frauen. Bei einer Impfung von Mädchen und Buben werden in den nächsten 52 Jahren um bis zu 1.330 weniger Todesfälle (20 %) erwartet. Die Berechnung der *Kosteneffektivität* ergibt ein diskontiertes Kosteneffektivitätsverhältnis von € 64.000 pro gewonnenes Lebensjahr (nur direkte Kosten) oder € 50.000 pro gewonnenes Lebensjahr (auch indirekte Kosten). Eine Impfung von Mädchen und Buben erhöht aufgrund der ungleich höheren Kosten das Kosteneffektivitätsverhältnis auf € 311.000 (nur direkte Kosten) bzw. € 299.000 (auch indirekte Kosten) pro gewonnenes Lebensjahr. Die reinen Impfkosten belaufen sich auf durchschnittlich € 12,5 Mio. (bei 65% Durchimpfung) bis € 16,8 Mio. (bei 85% Durchimpfung) pro Jahr, die Impfung von Mädchen und Buben wäre im Durchschnitt mit Kosten von jährlich € 25,7 Mio. bis € 34,5 Mio. verbunden. Die Gesamtkosten der Vorsorge (abzüglich potenzieller Einsparungen) bei einer Impfung von 12-jährigen Mädchen sinken von knapp € 80 Mio. im Jahr 2008 auf rund € 69 Mio. im Jahr 2060. Die potenziellen Einsparungen kompensieren die Impfkosten nur zum Teil.

Diskussion: Laut Prognosen ergibt eine Impfstrategie für 12-jährige Mädchen zusätzlich zum Screening (je nach realistisch bzw. optimistisch berechneten Annahmen) um 9 bzw. 10% weniger Zervixkarzinomerkrankungen sowie um 11 bzw. 13% weniger Todesfälle bis 2060. Das entspricht im Jahresdurchschnitt etwa 48 Neuerkrankungen und 17 Todesfälle

weniger als nach derzeitiger Praxis, wobei die Reduktion verzögert und auf niedrigem Niveau beginnt und bis 2060 kontinuierlich steigt. Die Prognose liegt deutlich unter der erwartbaren 70%igen Reduktion von Zervixkarzinomen, die unter der Annahme getroffen wurde, dass die Impfung die HPV-Typen 16 und 18 eliminiert, welche bei 70 % aller Zervixkarzinome beobachtet wurden. Ein wesentlicher Grund für diese Differenz ist die im Modell berücksichtigte Problematik rund um die Virusdynamik, die eine Eliminierung erschwert. Weiters ist der Zeithorizont bis 2060 zwar langfristig, der volle Effekt der Impfung ist aber zu diesem Zeitpunkt sicher noch nicht erreicht. Unberücksichtigt blieb die sich ändernde Altersstruktur oder die Zuwanderung ungeimpfter Personen die den Effekt der Impfung jeweils verstärken oder reduzieren können. Die vergleichsweise hohen Kosteneffektivitätsverhältnisse kommen primär durch einen höheren Impfpfeis und eine höhere Diskontierungsrate, sowie aufgrund konservativer Annahmen zustande.

Die berechneten Kosten für ein HPV-Impfprogramm entsprechen gut 5 bis 10 % des Präventionsbudgets, was mit entsprechend weniger Geld für alternative Maßnahmen einherginge. Setzt man die Ergebnisse der Studie in einen Gesamtpräventionskontext, so ist die Prävention von HPV-Infektionen zunächst als eine von diversen konkurrierenden Präventionsmaßnahmen gegen verschiedene Erkrankungen zu sehen. Aus einer solchen Public Health Perspektive ist die epidemiologische Relevanz der Zervixkarzinome im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu betrachten. Auf Basis der Daten aus anderen europäischen Ländern (z.B. Finnland) kann jedenfalls davon ausgegangen werden, dass in Österreich schon alleine aus einer qualitätsverbesserten Früherkennung ein deutliches Potenzial für Reduktionen bei Inzidenz und Mortalität gewonnen werden könnte.

Schlussfolgerungen: Aus den Ergebnissen können drei – zum Teil sich ergänzende – Handlungsoptionen abgeleitet werden:

- Option 1: Verbesserung des Screenings, d.h. Optimierung der Vorsorgemaßnahmen
- Option 2: Impfung unter verbessertem Preis-Leistungsverhältnis
- Option 3: Durchimpfung unter derzeitigen Konditionen, bei gleichzeitig hohem Unsicherheitsfaktor und hohen Kosten

L

Anhang 2 (Fortsetzung siehe nächste Seite)

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries – 3 April 2008					
Country	Recommendation		Funding		Implementation
	Announcement date	Planned implementation	Announcement date	Type of funding	

Gardasil recommendation and funding status in SPMDS countries – 3 April 2008

Country	Recommendation			Funding		Implementation
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date	Type of funding	
AUSTRIA	20 December 2006	1 January 2007	all boys and girls aged 9-15 and women aged 16-26 year	-	-	For OOP: Gyns, GPs, Paeds Expected public market (not in place) : through regional school program
LUXEMBOURG	27 February 2007	Date of reco	all girls between 11-12 years old and catch-up for girls between 13-18 years	26 February 2008	100% reimbursement for 12-17 yo girls from 01/03/08	GPs : At their 12th birthday, girls will receive a personal invitation to get vaccinated. They will get the HPV vaccine at the pharmacists upon presentation of a prescription.
ITALY	28 February 2007	Over 2 nd half 2007	Females 12 years of age	28 February 2007	<p>* The Government will fund Gardasil through a free and proactive vaccination programme for all 12 years old girls:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Local registration and reimbursement for 12 years old. - No limitation of prescription for physician. - For the population not included yet in the vaccination programme, Gardasil will be available in the pharmacies, out of pocket and with medical prescription. <p>* In Basilicata region, first region to fund Gardasil in Italy: vaccination is free of charge (total reimbursement) for 4 cohorts: 12,15, 18 and 25 yo</p>	<p>* Free of charge market: for 12 y.o. girls: vaccination centers</p> <p>Out of pocket market: Gyns, Paeds and GPs.</p> <p>* Vaccination has started in Basilicata at the beginning of July. The girls need to go to public health centres to be vaccinated.</p>

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries -- 3 April 2008

Country	Recommendation			Funding		Implementation
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date	Type of funding	
FRANCE	15 March 2007	Date of reco	Vaccination for all 14 years old together with an organized screening program and catch up program for all virgin women up until 23 years old or women who have started sexual life less than one year ago	National reimbursement 11 July 2007	* National reimbursement for all 14 yo girls, together with screening program AND catch-up program for all virgin women up until 23 yo or women who have started their sexual life less than one year ago.	Gyns and GPs from July 07 onwards.
GERMANY	26 march 2007	Date of reco	<p>* Recommendation for vaccination of girls aged 12 to 17 years.</p> <p>- Girls & women who have not received vaccination during the recommended age period can still benefit from vaccination. Vaccination should be completed before the first sexual intercourse. Measures for the early detection of cervical cancer must continue.</p>	G-BA decision on June 22 2007, confirmed on October 18 2007 by the Federal MoH	<p>* All preventive vaccinations recommended by STIKO, including HPV vaccines, are incorporated into the National Vaccination Guidelines and are reimbursed by the obligatory scheme of health insurance funds (decision of the G-BA, the Federal Health Care Committee, on 22 June 2007, confirmed on 18 October 2007 by the Federal MoH).</p> <p>* Since December 2006, 39 sickness funds have started reimbursing, before reco (exceptional situation).</p> <p>Over 65 % (82mio) of the German market within these Gardasil age groups is covered by the sickness funds reimbursing HPV vaccination.</p>	Gyns, Paeds and GPs since December 06.

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries – 3 April 2008

Country	Recommendation			Funding		Implementation
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date	Type of funding	
NORWAY	12 April 2007	Date of reco	all girls between 11-12 years old and catch-up for girls up until 16 years old		Since October 1st, in compliance with the publication in the official journal, all sickness funds have to reimburse HPV vaccination.	For expected Public market implementation in: Public Health Centers Out of pocket market: GPs, Gyns and Paeds.
DENMARK	4 October 2007	Date of reco	All girls around the age of 12 as part of the Danish Childhood Vaccination Programme, supplemented with a 2-year	1 st March 2008 Tbc by formal	Official announcement to be confirmed by formal finance law signature	Only general practitioners vaccinate HPV-vaccination is included in the Danish child immunization program

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries – 3 April 2008

Country	Recommendation			Funding		Implementation
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date	Type of funding	
GREENLAND	10 October 2007		<p>programme targeted at girls of the age of 13, 14 and 15 (catch-up). The National Board of Health directs its decision at the "vaccine which also protects against condyloma" (genital warts).</p> <p>Greenland HPV advising group has recommended vaccination of all 11, 12, 13, 14, and 15 year old girls AND boys.</p>	finance law on 17 April		<p>for 12 year old girls</p> <p>a 2 year catch up program for girls aged 13, 14, 15 years is implemented</p> <p>Greenland implementation: modalities of implementation to be confirmed before end 2007</p>
BELGIUM	11 May 2007	Date of reco	<p>- One cohort of girls of the same age - between the age of 10 until 13 years old (incl.)</p> <p>- Generalized catch-up vaccination of following age cohorts for girls until the age of 15 years old (incl.) currently under evaluation</p> <p>- Facultative catch-up vaccination of virgin female adolescents and young women of 14 until 26 yo (incl.) can be proposed by the physician</p>	19 October 2007	<p>* National reimbursement for 12 to 15 yo girls from 1st of November onwards</p> <p>* Co-payment of 10,60€ or 7,10€ per dose depending on income.</p>	Private market: GPs and Obgyns mainly
SPAIN	10 October 2007	Date of reco	One single cohort of girls between 11 and 14 years old	10 October 2007	100% funding for one single cohort of girls between 11 and 14 years old (free vaccination), except in Navarra and Rioja which vaccinate 2 cohorts.	Vaccination is implemented in 9 Regions: Navarra, Rioja, Basque country, Ceuta, Melilla, Canary Islands, Cantabria, Castilla La Mancha and Castilla Leon. These regions cover one cohort, except in

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries – 3 April 2008

Country	Recommendation		Funding		Implementation	
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date		Type of funding
SWITZERLAND	18 June 2007	Date of reco	<ul style="list-style-type: none"> * Base Vaccination for 11 to 14 yo girls * Catch up vaccination for 15 to 19 yo women (during 5 years) * The vaccination of women aged 20 years and older should be decided on an individual basis 	20 November 2007	Costs will be covered by the state's mandatory health insurance if the vaccination is part of a programme organized by the canton. As of today 3 cantons have a programme, another 2 plan it.	<p>Navarra and Rioja which vaccinate 2 cohorts. (95% of the doses awarded in tenders are Gardasil's ones)</p> <p>Implementation of vaccination programmes on a regional ('canton') basis.</p> <p>All GPs willing to take part in the programme should be able to vaccinate 11-19 year old girls (tbc)</p>
UK	26 October 2007	From autumn 2008 Catch-up programme from autumn 2009	<ul style="list-style-type: none"> * HPV vaccine will be introduced for girls aged 12-13 years (school year 8) from autumn 2008, and thereafter. * A catch-up programme will start in autumn 2009 and will run for two years: <ul style="list-style-type: none"> - girls aged 16 to 18 years (school years 12 and 13) will be offered the vaccine from autumn 2009, - girls aged 15-17 years (school years 11 and 12) will be offered the vaccine from autumn 2010 By the end of this catch-up campaign all girls under 18 years of age will have been offered the HPV vaccine. 	Autumn 2008 (routine) Autumn 2009 (catch-up)	<ul style="list-style-type: none"> * Autumn 2008: Routine vaccination for girls aged 12 - 13 years old through school programme * Autumn 2009: A 2 year catch-up campaign for girls up to 18 years old 	TBC
THE NETHERLANDS	31 March 2008	-	Reco proposal by the Dutch Health Council: vaccination for girls aged 12 combined with catch-up for girls aged 13-16.	December 2006	<ul style="list-style-type: none"> - 17 health insurances reimburse upon request HPV vaccines (level of reimbursement may vary) - Reimbursement is for girls 9-26 	Private Market: GPs. Expected Public market: school program

2055/AB XXIV. GP - Anfragebeantwortung gescannt

Gardasil recommendation and funding status in SPMSD countries – 3 April 2008

Country	Recommendation		Funding		Implementation	
	Announcement date	Planned implementation	Population targeted	Announcement date		Type of funding
			The final decision to implement this recommendation should be made by the Minister of Health.		years and boys 9-15 years	
SWEDEN	26 February 2008	-	Reco final decision expected mid-april. Reco proposal is 10-12 yo girls via school program, up to 18 yo catch-up left to County Councils decision. Gardasil reimbursement can be used for catch-up.	9 May 2007	The Swedish Pharmaceutical Benefits Board (Läkemedelsförmånsnämnden, LFN) announced their decision to reimburse vaccination against cervical cancer for girls aged 13-17 years (private market).	Implementation left to County Councils decision. Expected Public market school program - tbc
GREECE	7 February 2008	Date of reco	all girls from 12 to 15 years of age and all young girls – women older from 15 to 26 years old	tba	tba	Vaccination centres and GYNs mostly (tbc)
PORTUGAL	10 December 2007	September 2008	Systematic vaccination of 13 years old. Temporary catch-up of 17 years old from 2009 to 2011(from 2012 only 13 years old will be vaccinated).	December 2007 (tbc)	Funded access through Public Procurement process to be set-up in December 2007 (tbc)	(Comments: Nationwide screening program will be implemented targeting women from 25 to 64 years of age.)
LIECHTENSTEIN				10 July 2007	Vaccination for girls until the age of 26 will be reimbursed by the obligatory scheme of health insurers. Reimbursement for girls over 26 requires a specific justification by the GP.	GPs, Gyns and Paeds.