

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
10 januari 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/ P 2742562

Datum  
21 mei 2007

Ons kenmerk  
PAK/27012113

Behandeld door  
dr. P.K. Cheung, apotheker

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Humaan papillomavirusvaccin,  
Gardasil®

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 januari 2007 heeft uw ministerie het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren van het middel Gardasil®, een humaan papillomavirusvaccin, waarvoor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering is aangevraagd. Naast dit verzoek aan het CVZ heeft u de Gezondheidsraad ook om advies gevraagd voor een eventuele opname van deze vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma. Naar verwachting zal de Gezondheidsraad eind 2007 zijn advies bekend maken. Het CVZ is van mening dat een logische volgorde zou zijn eerst het advies van de Gezondheidsraad af te wachten alvorens een beoordeling uit te voeren in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Het CVZ is van opvatting dat het GVS niet het meest geëigende beoordelingskader biedt voor dit type interventies op populatieniveau.

Op uw verzoek heeft het CVZ deze beoordeling in behandeling genomen. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De uitkomsten hiervan vindt u in het bijgevoegde CFH-rapport (07/14).

#### **Advies CVZ**

Op basis van het oordeel van de CFH en beleidsmatige overwegingen is het CVZ van mening dat het humaan papillomavirusvaccin Gardasil® niet opgenomen moet worden in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### **Humaan papillomavirus en baarmoederhalskanker**

Een genitale infectie met humaan papillomavirus (HPV) is de primaire oorzaak van baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Het humaan papillomavirus is seksueel overdraagbaar en zeer besmettelijk. Van dit virus zijn er meer dan 100 typen geïdentificeerd. Ongeveer 70% van de baarmoederhalskanker hangt samen met 2 HPV-typen, te weten type 16 en type 18. Hoewel ongeveer 75% van de vrouwen ooit is geïnfecteerd met HPV, leidt dit slechts bij een klein aantal tot baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker ontwikkelt zich ongeveer 10-15 jaar na de HPV-infectie. Per jaar wordt in Nederland bij 600- 700 vrouwen baarmoederhalskanker vastgesteld. De

behandeling bestaat uit chirurgie of bestraling. De overleving van een patiënt met baarmoederhalskanker na 5 jaar is 70%. Als de ziekte in een vroegtijdig stadium wordt ontdekt, neemt de overleving toe tot 90-100%. Via het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker worden vrouwen van 30 tot 60 jaar eens in de vijf jaar opgeroepen voor een screening.

Gardasil<sup>®</sup>, een humaan papillomavirusvaccin, is geregistreerd voor de preventie van hooggradige cervicale dysplasie (cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3), cervixkanker, hooggradige vulvare dysplastische laesies (vulvare intra-epitheliale neoplasie graad 2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV-typen 6,11,16 en 18.

Tegen andere typen HPV biedt Gardasil<sup>®</sup> geen bescherming, dit middel is ook niet werkzaam als therapeuticum. Vaccinatie dient plaats te vinden bij een persoon die nog niet in aanraking is geweest met de betreffende typen HPV. De primaire vaccinatierreeks bestaat uit drie afzonderlijke doses overeenkomstig het schema van 0, 2 en 6 maanden. Dit middel dient niet toegepast te worden bij kinderen jonger dan 9 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn. De beschermende werkzaamheid van Gardasil<sup>®</sup> bij mannen is niet onderzocht.

#### Oordeel CFH

De CFH is tot de conclusie gekomen dat het humaan papillomavirusvaccin een therapeutische meerwaarde heeft bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvare intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken voorsnog. Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30-50% van de HPV-typen die met het cervixcarcinoom zijn geassocieerd. De beschermingsduur van het vaccin is niet exact bekend, maar aangetoond tot 4,5 jaar.

Gardasil<sup>®</sup> is niet onderling vervangbaar met enig ander middel dat is opgenomen in het geneesmiddelvegoedingsstelsel (GVS).

De kosten van een complete vaccinatie (drie toedieningen) met Gardasil<sup>®</sup>, inclusief de kosten van de toediening, bedragen € 437,- per persoon. Hiervan komt € 373,- ten laste van het extramurale farmaciebudget en € 63,- ten laste van het zorgbudget buiten de farmacie. Volgens de kostenconsequentieraming zijn de totale kosten voor het vaccin en de toediening tussen 81 en 218 miljoen euro over een periode van vijf jaar, met een gemiddelde schatting van 35,6 miljoen euro per jaar. Deze raming gaat echter gepaard met een grote mate van onzekerheid. Dit onder meer omdat er hierbij van is uitgegaan dat het vaccin een levenslange bescherming biedt, terwijl dit voor 4,5 jaar is aangetoond. Een eventueel boostervaccin leidt tot meerkosten in de toekomst. Daarnaast zal het gebruik van dit vaccin door jongens/mannen of door vrouwen ouder dan 25 jaar ook gepaard gaan met meerkosten.

De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd. De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. In het gehanteerde model wordt gebruik gemaakt van de klinische effectiviteit van het vaccin zoals gevonden in de per protocol analyse. Dit is een erg optimistische aanname die niet wordt getoetst in een gevoeligheidsanalyse. Daarnaast zijn de modelparameters utiliteiten en indirecte kosten onvoldoende onderbouwd.

#### Standpunten van beroepsgroepen

- Verschillende partijen (de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, het Nederlandse Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Soa Aids Nederland) hebben hun standpunten kenbaar gemaakt met betrekking tot de preventie van HPV-infectie.

- Zowel de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie als het Nederlandse Huisartsen Genootschap hebben de voorkeur uitgesproken voor implementatie van deze vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma. Volgens de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie heeft vaccineren op verzoek als belangrijkste bezwaar dat mogelijk de juiste doelgroep niet wordt bereikt en dat het gunstige effect van groepsimmunitet wordt gemist. Alleen wanneer het grootste deel van de doelgroep gevaccineerd wordt voordat besmetting met het virus plaatsvindt, zal een preventief vaccin optimaal werken.
- In het rapport van de Gezondheidsraad: *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden* zegt de Gezondheidsraad het volgende over HPV-vaccinatie: "De commissie beoordeelt HPV-vaccinatie als een potentieel zeer belangrijke interventie; er zijn echter nog veel resterende vragen; vervolgonderzoek van de effectiviteitstrials en modelonderzoek naar vaccinatiestrategieën (optimale leeftijd voor vaccinatie, vaccinatie van alleen meisjes of ook van jongens) en kosteneffectiviteit kan deze onzekerheden deels wegnemen of expliciteren; de commissie raadt aan om onderzoek te doen uitvoeren naar de regionale verspreiding van HPV-typen, modellering van vaccinatiestrategieën, onafhankelijke kosteneffectiviteitsanalyse en acceptatie van de vaccinatie in de bevolking; gezien de complexiteit van dit vraagstuk raadt zij aan een separate adviescommissie in te stellen."  
Naar verwachting zal de Gezondheidsraad eind 2007 een advies uitbrengen over het eventueel opnemen van HPV-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma. Hierbij is de Raad van mening dat een hoge vaccinatiegraad voor het Rijksvaccinatieprogramma belangrijk blijft.

#### Veldraadpleging

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. Ook de Gezondheidsraad is geïnformeerd.

Men is het er over eens dat een ongelijke toegang van een HPV-vaccinatie onwenselijk is en vermeden moet worden. Meerderen partijen geven de voorkeur aan een implementatie via het Rijksvaccinatieprogramma. Hoewel hiervoor voldoende draagvlak is, heeft men wel kanttekeningen geplaatst bij de uitvoering. De Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde vraagt of dit middel niet tijdelijk opgenomen moet worden in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, totdat er duidelijkheid is over de eventuele opname in het Rijksvaccinatieprogramma. Daarnaast vraagt de Stichting Olijf zich af of een aanvraag voor opname in het GVS én een aanvraag voor opname in het RVP niet had moeten leiden tot een volgtijdelijke behandeling.

Verder meent de fabrikant dat de inhoudelijke beoordeling door het CVZ vermengd is met argumenten die niets te maken hebben met de GVS-aanvraag, maar met de advisering ten aanzien van opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma. Tot slot zijn er andere vaccins die wel in het GVS zijn opgenomen.

Volgens het CVZ is de inhoudelijke beoordeling door de CFH op de gebruikelijke wijze verlopen op basis van vastgestelde criteria en procedures. Ieder geneesmiddel wordt op zijn eigen waarde beoordeeld. Hierbij neemt het CVZ kennis van bestaande feiten, past hoor- en wederhoor toe en laat zich informeren over relevante zaken. Op basis de uitkomsten van de CFH en eigen beleidsmatige overwegingen stelt het CVZ vervolgens het definitieve advies over het al dan niet opnemen in het GVS op. Mocht er nieuwe onderzoeksgegevens bekend zijn, dan behoort een herbeoordeling natuurlijk tot de mogelijkheden.

#### Overwegingen van het CVZ

De CFH heeft een therapeutische meerwaarde toegekend aan Gardasil® en wel voor meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met humaan papillomavirus typen 6, 11, 16 en 18. De doelmatigheid van dit middel is onvoldoende onderbouwd. Ook is de behoefte aan een boostervaccinatie nadien niet vastgesteld. Opname van Gardasil® in

het GVS zal leiden tot aanzienlijke meerkosten. Over de optimale leeftijd van vaccinatie (initiële vaccinatie dan wel eventuele hervaccinaties) heeft de CFH geen oordeel gegeven. Hiervoor ontbreken nog relevante gegevens zoals de exacte beschermingsduur van het middel.

Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30% -50% van de HPV-typen die met baarmoederhalskanker zijn geassocieerd. Recente onderzoeksgegevens laten zien dat Gardasil® niet alleen bescherming biedt tegen de typen 6,11,16 en 18, maar ook tegen andere varianten. Door deze kruisbescherming zal de preventieve dekking van het vaccin mogelijk hoger zijn. Overigens zijn deze gegevens nog niet beoordeeld door de registratieautoriteit. Omdat een eventuele vaccinatie geen volledige bescherming biedt, blijft het landelijke screeningsprogramma noodzakelijk.

De beschermingsduur van het vaccin is aangetoond tot 4,5 jaar. De antilichaamtiters zijn in onderzoeken stabiel bevonden. Dit duidt op een langetermijn bescherming. De behoefte aan een boostervaccinatie nadien is niet vastgesteld. Als echter blijkt dat de beschermingsduur van dit vaccin inderdaad niet langer is dan 4,5 jaar, dan zou de doelgroep (bij voorkeur de totale doelgroep) eens in de 4,5 jaren opnieuw gevaccineerd moeten worden tot een leeftijd waarbij eventuele HPV-infecties niet meer zullen leiden tot een manifeste baarmoederhalskanker. Met een gemiddelde levensverwachting van 84 jaar bij de Nederlandse vrouw en een incubatietijd van 10-15 jaar voor baarmoederhalskanker, zal een positieve immuunrespons in theorie gehandhaafd moeten worden tot een leeftijd van circa 70 jaar. De vaccinatiekosten die hiermee gepaard gaan zijn zeer hoog en hangen mede samen met de prijs van het vaccin en de frequentie van vaccinatie.

Gezien de enorme omvang van de potentiële doelgroep (ruim 1,3 miljoen personen) zal de introductie van deze vaccinatie gepaard moeten gaan met een adequate publieksvoorlichting.

Bij een eventuele opname van dit middel in het GVS is er sprake van opportunistische vaccinatie (vaccinatie op verzoek). Van de beoogde doelgroep is niet iedereen even alert om een vaccinatie (en hervaccinatie) bij hun arts aan te vragen. Hierdoor kan ongelijkheid in de vaccinatie ontstaan met alle gevolgen van dien. Dit preventieve vaccin is het meest effectief als de het grootste deel van de doelgroep wordt gevaccineerd, voordat de besmetting plaatsvindt.

Het CVZ is het eens met de Stichting Olijf dat een volgtijdelijke behandeling van de twee beoordelingen, eerst voor opname in het RVP en daarna opname in het GVS, een betere volgorde was geweest. Om die reden verzoekt het CVZ u voortaan hiermee rekening te houden.

Mocht later dit jaar de Gezondheidsraad tot een positief advies komen over de opname van deze vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma, dan kan het naast elkaar bestaan van twee aanspraken (het Rijksvaccinatieprogramma én het GVS) leiden tot onduidelijkheden zoals de manier waarop men zich kan laten vaccineren. Hierbij kan de onwenselijke situatie ontstaan van zowel overvaccinatie als ondervaccinatie. Het voorlopig opnemen van dit vaccin in het GVS is niet nodig. De behandelaren vinden dat de meeste jonge meisjes geen acuut groot risico lopen en dat uitstel van vaccinatie totdat de Gezondheidsraad eind dit jaar heeft geadviseerd over opname in het RVP in veel gevallen goed mogelijk is. Zolang de meisjes niet seksueel actief zijn, is het risico op infectie vrijwel nihil.

Om de bevolking voldoende bescherming te bieden tegen een infectie met HPV is een hoge vaccinatiegraad essentieel. Dit is nodig om de verspreiding van de besmetting tot een minimum te beperken. Een landelijke vaccinatie is hierbij meer passend. Het GVS heeft een individuele aanspraak als invalshoek en is voor een collectieve preventie als

5/PAK/27012113

deze geen geëigend instrument. Daarom adviseert het CVZ u het middel Gardasil® niet op te nemen op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering. Met het oog op de doelmatigheid verdient een collectieve organisatievorm, zoals die van het Rijksvaccinatieprogramma, de voorkeur.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/14**

### **humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®)**

Op 21 mei april 2007 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

27001528

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

drs. W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	humaan papillomavirus vaccin [type 6, 11, 16, 18] (Gardasil®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.4.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.a.5.	Kostenconsequentieraming
4	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 januari 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Gardasil®
3. FarmacoEconomisch rapport Gardasil®
4. Kostenconsequentieraming Gardasil®

## 1. Inleiding

In de brief van 10 januari 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Gardasil®

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### ***2.a. humaan papillomavirus vaccin [type 6, 11, 16, 18] (Gardasil®)***

#### ***Samenstelling***

Suspensie voor injectie 0,5 ml: bevat HPV-typen 6 (20 microgram), 11 (40 microgram), 16 (40 microgram) en 18 (20 microgram).

#### ***Geregistreerde indicatie***

Preventie van hooggradig cervicale dysplasie (CIN2/3), cervixkanker, hooggradig vulvaire dysplastische laesies (VIN2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 en 18.

#### ***2.a.1. Voorstel fabrikant***

De fabrikant stelt voor om Gardasil op te nemen op bijlage 1B

#### ***2.a.2. Beoordeling opname in het GVS***

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Het HPV-vaccin is het eerste vaccin dat geregistreerd is voor de preventie van hooggradig cervicale dysplasie (CIN2/3), cervixkanker, hooggradig vulvaire dysplastische laesies (VIN2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus (HPV) type 6, 11, 16 en 18. Er zijn geen andere vaccins in het GVS met een soortgelijke toepassing.

Dit middel komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor een beslissing daarover is een oordeel over de therapeutische waarde gewenst.

#### ***2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling***

De therapeutische waarde van HPV-vaccin is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Ook is rekening gehouden met de ervaringen in het veld. Hieronder staan de belangrijkste bevindingen weergegeven, voor de uitgebreide beoordeling wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van Gardasil.

Het HPV-vaccin is werkzaam bij de preventie van cervicale



intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken voorsnog. De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. De werkzaamheid was hoger in de per protocol geanalyseerde populatie. Deze populatie bestond uit personen die 3 vaccinaties hebben ontvangen en niet geïnfecteerd zijn met de HPV typen 6, 11, 16 en 18 op dag één van het onderzoek tot een maand na de derde vaccinatie. Bij de aangepaste intention to treat populaties zijn lagere werkzaamheidspercentages waargenomen. De aangepaste intention to treat populaties bestonden uit personen die ten minste één vaccinatie hebben ontvangen of personen die reeds waren geïnfecteerd met de HPV-typen aanwezig in het vaccin. De klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij vrouwen met een leeftijd van 16-26 jaar. Met behulp van een overbruggingsonderzoek waarin de immunrespons van jongens en meisjes is bepaald bij een leeftijd van 9-15 jaar is de werkzaamheid als positief beoordeeld bij meisjes van 9-15 jaar. De werkzaamheid is niet als positief beoordeeld voor jongens van 9-15 omdat gegevens over de werkzaamheid ontbreken bij mannen met een leeftijd van 16-26 jaar. De werkzaamheid bij mannen is nog in onderzoek. Gegevens hierover zijn gewenst om eventuele vaccinatie aan te bevelen. De transmissie van HPV kan verder worden verminderd als het vaccin ook werkzaam is bij mannen. De beschermingsduur is nog niet helemaal opgehelderd. De beschermingsduur is aangetoond tot 4,5 jaar. De serumantilichaamtiteren zijn in onderzoeken stabiel bevonden. Dit duidt op een lange termijn bescherming. Meer zekerheid is nodig over de beschermingsduur, een eventuele booster dosis om de immuniteit te handhaven en de minimale beschermende titer van het vaccin. Er zijn aanwijzingen dat er kruisimmunogeniciteit kan optreden met andere HPV-typen dan de vaccintypen. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om hier een uitspraak over te doen. Een eventuele kruisbescherming is interessant omdat 30%-50% van de HPV-typen die een cervixcarcinoom kunnen veroorzaken niet gedekt worden door het HPV-vaccin. Hierdoor blijft het bevolkingsonderzoek noodzakelijk. Het vaccin is niet werkzaam als therapeuticum. Als een besmetting met een van de HPV-typen in het vaccin heeft plaatsgevonden, is het vaccin alleen nog werkzaam tegen de overige typen. Wat de impact van het HPV-vaccin zal zijn op de uiteindelijke incidentie van cervixcarcinoom moet blijken in de praktijk. Het vaccin heeft een therapeutische meerwaarde in de preventie van laesies die zich kunnen manifesteren tot cervixcarcinoom of vulvacarcinoom. De werkzaamheid is op grond van de onderzoeksgegevens optimaal bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16 en 18.

Het bijwerkingenprofiel van HPV-vaccin beperkt zich met name tot koorts en lokale reacties op de injectieplaats. Over het gelijktijdige gebruik van het HPV-vaccin met andere vaccins zijn te weinig gegevens bekend. Het gelijktijdige gebruik met hepatitis B vaccin dient te worden bevestigd met aanvullend onderzoek. Toepassing van het HPV-vaccin tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

#### *2.a.4. Beoordeling doelmatigheid*

De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. In het gehanteerde model wordt gebruik gemaakt van de klinische effectiviteit van het vaccin zoals gevonden in de per protocol analyse. Dit is een erg optimistische aanname die niet wordt getoetst in een gevoeligheidsanalyse. Daarnaast zijn de modelparameters utiliteiten en indirecte kosten onvoldoende onderbouwd.

Voor details van de beoordeling van de doelmatigheid wordt verwezen naar het farmaco-economisch rapport dat als bijlage is bijgevoegd.

#### *2.a.5. Kostenconsequentieraming*

Een complete vaccinatie kost €437, - per persoon, inclusief de kosten van de toediening.

Wanneer wordt uitgegaan van de schatting dat in een periode van vier jaar alle vrouwen uit het cohort vrouwen van 13 tot en met 25 jaar die gevaccineerd willen worden ook daadwerkelijk gevaccineerd zullen zijn, bedragen de cumulatieve meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de 81 en 218 miljoen euro over een periode van vier jaar. Na deze vier jaar worden er geen vrouwen meer gevaccineerd en worden er geen kosten meer voor het vaccin gemaakt.

Wanneer er wordt uitgegaan van het gemiddelde scenario, waarin gedurende vier jaar 22% van de meisjes van 13 tot en met 15 jaar wordt gevaccineerd en 42% van de vrouwen van 16 tot en met 25 jaar, bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget 152 miljoen euro en de kosten ten laste van het gezondheidszorgbudget 26 miljoen euro. De totale kosten voor het vaccin en de toediening (uitgaande van 80% therapietrouw) bedragen dan 178 miljoen euro. Gemiddeld is dit 44 miljoen euro per jaar. De hier gepresenteerde raming gaat echter gepaard met grote onzekerheid over het te verwachten aantal vrouwen dat gevaccineerd zal gaan worden. Daarnaast is er nog geen werkzaamheid aangetoond na 4,5 jaar, het is dan ook nog onduidelijk of er een boostervaccin

benodigd is. Een eventueel boostervaccin leidt tot extra meerkosten in de toekomst. Gebruik van het vaccin door jongens en mannen of door vrouwen ouder dan 25 jaar is niet uitgesloten, dit gaat gepaard met, potentieel, omvangrijke meerkosten.

### 3. Conclusie

Het humaan papillomavirusvaccin is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. HPV-vaccin heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30%-50% van de HPV-typen die een cervixcarcinoom kunnen veroorzaken. De beschermingsduur van het vaccin is nog niet bekend.

De doelmatigheid van de vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker is onvoldoende onderbouwd.

Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmaco Economisch rapport Humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (Gardasil®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel Humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

**Vergelijkende behandeling** In de base-case analyse worden de volgende behandelingen met elkaar vergeleken:

- Vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

**Effecten** Het geschatte incrementele effect (verdisconteerd met 1,5%) per 10.000 vrouwen is 6.5 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) voor de leeftijdsgroep 13-15 jaar en 16.0 voor de leeftijdsgroep 16-26 jaar.

**Kosten** De geschatte incrementele kosten per 10.000 vrouwen (verdisconteerd met 4%) over een levenslange tijdshorizon zijn: voor de leeftijdsgroep 13-15 jaar € 141.223 en voor de leeftijdsgroep 16-26 jaar € 478.036.

**Doelmatigheid** Over een levenslange tijdshorizon bedragen de geschatte incrementele kosten € 21.893 per gewonnen QALY voor de leeftijdsgroep 13-15 jaar en € 29.859 voor de leeftijdsgroep 16-26 jaar. De resultaten zijn gevoelig voor een duur van immuniteit van minder dan 20 jaar en voor variatie van de disconteringsvoet van de effecten. Momenteel is de bewezen duur van immuniteit vijf jaar. De geschatte incrementele kosten bij een immuniteitsduur van vijf jaar bedragen € 81.149 per gewonnen QALY voor de leeftijdsgroep 13-15 jaar en € 69.404 voor de leeftijdsgroep 16-26 jaar. Hogere IKURs worden gevonden bij een hogere disconteringsvoet.

**Eindconclusie** De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. In het gehanteerde model wordt gebruik gemaakt van de klinische effectiviteit van het vaccin zoals gevonden in de per protocol analyse. Dit is een erg optimistische aanname die niet wordt getoetst in een gevoeligheidsanalyse. Daarnaast zijn de modelparameters utiliteiten en indirecte kosten onvoldoende onderbouwd.

## 2. Inleiding

Het humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] is een vaccin ter preventie van hooggradige cervicale dysplasie (CIN2/3), cervixkanker, hooggradige vulvaire dysplastische laesies (VIN 2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata). Het vaccin is geïndiceerd bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor meisjes van 13 tot 15 jaar en vrouwen van 16 tot 26 jaar.

De fabrikant claimt dat het humaan papillomavirusvaccin bij de groep vrouwen van 13 tot 26 jaar doelmatig is.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Het humaan papillomavirus is in 99.7% van de gevallen verantwoordelijk voor het ontstaan van cervixcarcinoom. De hoogste besmettingsgraad wordt waargenomen tussen de 20 en 30 jaar. Er is geen behandeling voor het humaan papillomavirus, maar in meer dan 90% van de infecties verdwijnen deze spontaan. In een klein aantal vrouwen leidt de infectie tot celabnormaliteiten die op den duur tot cervixcarcinoom kunnen leiden. Op dit moment vindt er secundaire preventie plaats door middel van bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker bij vrouwen tussen de 30 en 60 jaar. Een andere vorm van preventie is momenteel niet beschikbaar.

In de base-case analyse worden de volgende strategieën met elkaar vergeleken:

- Vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende interventie.*

### 3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een populatie vrouwen van 13 tot 26 jaar. Deze groep is gesplitst in twee cohorten, namelijk een cohort van vrouwen van 13 tot 15 jaar en een cohort van vrouwen van 16 tot 26 jaar. De fabrikant geeft aan dat de splitsing in leeftijdsgroepen is gebaseerd op de indicatiestelling en het verwachte verschil in dekkingsgraad. De beginleeftijd van beide cohorten is twaalf jaar (zie bijgeleverd elektronisch model). In het cohort van vrouwen van 13 tot 15 jaar is de beginleeftijd van vaccineren 14 jaar en de dekkingsgraad 3%. In het cohort van vrouwen van 16 tot 26 jaar is de beginleeftijd van vaccineren 16 jaar en is de dekkingsgraad 10%. De dekkingsgraad wordt berekend aan de hand van 1) het aantal vrouwen in de betreffende leeftijdsgroep; 2) het percentage vrouwen dat bereid is zich te laten vaccineren; 3) het percentage vrouwen dat op de hoogte is van een vaccin; 4) het percentage vrouwen dat hiervoor naar de huisarts gaat; 5) de bereidheid van de huisarts om het vaccin te geven uitgedrukt in een percentage en 6) percentage therapietrouw van vrouwen die het vaccin krijgen. De studiepulatie komt overeen met de indicatie.

### 3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen<sup>1</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. Echter, in de base case analyse worden alleen de directe medische kosten meegenomen en in een scenario-analyse worden ook de indirecte kosten meegenomen (zie ook sectie 4c).

### **3.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Door de fabrikant wordt in de base-case analyse een cohort gevolgd tot het moment van overlijden of tot honderdjarige leeftijd.

### **3.e. Modellerings**

Er wordt gebruik gemaakt van modellering, gebruikmakend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen. Er is gekozen voor een Markov model, met verschillende gezondheidstoestanden ("Markov states") welke het natuurlijk beloop van humaan papillomavirus en cervixkanker weergeeft. Het van oorsprong Amerikaanse model<sup>2,3</sup> is aangepast voor de Europese situatie<sup>4</sup>, gebruikmakend van epidemiologische data van het Verenigd Koninkrijk. Vervolgens zijn Nederlandse data toegepast om het model voor Nederland geschikt te maken.

## **4. Methodes**

### **4.a. Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. In het dossier is geen kosten-effectiviteitsanalyse maar wel een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd.

### **4.b. Effectparameters**

Voor de KUA is de gebruikte effectparameter het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). Utiliteiten zijn gebaseerd op een onderzoek onder 150 vrouwelijke vrijwilligers in het Duke Medisch Centrum in de Verenigde Staten. Negen gezondheidstoestanden werden aan de vrijwilligers beschreven en met de Visual Analog Scale (VAS) en de Time Trade-off (TTO) methodes werden vervolgens de utiliteiten bepaald. De utiliteiten van de volgende gezondheidstoestanden zijn bepaald: 1) screening, 2) genitale wratten, 3) ASCUS cytologie resultaat, 4) CIN 1+ cytologie resultaat, 5) hoog risico HPV+, normale resultaten, 6) CIN 1 biopsie resultaat, 7) CIN 2/3 biopsie resultaat, 8) stadium I cervix kanker, 9) stadium II-IV cervix kanker. De resultaten van dit onderzoek zijn gepresenteerd op een congres in 2004 en als abstract opgenomen in het dossier; tot op heden is het onderzoek niet gepubliceerd. In het dossier wordt de utiliteit voor overleving van cervix kanker vastgesteld op 1.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de in het model gehanteerde utiliteiten onvoldoende onderbouwd zijn met 'peer reviewed' publicaties.*

### **4.c. Kosten**

Voor elke Markov-toestand en transitie worden de kosten bepaald (uitgedrukt in euro's, prijsjaar 2006) op basis van schattingen van volumina en kostprijzen. De zorgconsumptie is gebaseerd op de literatuur en richtlijnen.

Directe medische kosten:

- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker; voor de kosten van een uitstrijkje is uitgegaan van een tarief. Uitgegaan wordt van het gegeven dat in 1,2% van de gevallen de kwaliteit van het uitstrijkje onvoldoende is en de test herhaald moet worden.
- Kosten van de behandeling van cervicale dysplasie zijn gebaseerd op een Nederlandse studie naar de inhoud en kosten van behandeling van cervicale dysplasie en een kosten-effectiviteitsstudie van humaan papillomavirus DNA tests in het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Frankrijk en Italië.

- Kosten van de behandeling van cervixkanker in verschillende stadia zijn gebaseerd op data van de hierboven genoemde kosten-effectiviteitsstudie.
- Kosten van een bezoek aan een huisarts.
- Diagnose en behandeling van genitale wratten zijn gebaseerd op Europese richtlijnen. Deze kosten zijn een gewogen gemiddelde van verschillende behandelopties en vervolgens gewaardeerd met kostprijzen uit de Handleiding voor kostenonderzoek<sup>5</sup>
- Kosten van de vaccinatie bestaan uit de kosten voor 3 doses en de toediening. Voor de eerste toediening wordt 1 consult bij de huisarts berekend. Voor de volgende twee toedieningen wordt een half consult berekend omdat ervan wordt uitgegaan deze worden uitgevoerd door de huisartsassistente.

#### Indirecte kosten

- Het aantal uren ziekteverzuim is berekend aan de hand van een prospectieve Duitse studie waarvan de bron ontbreekt in het dossier. Vervolgens zijn de kosten bepaald met behulp van de Frictie kosten methode, waarbij de frictieperiode 22 weken bedraagt. De indirecte kosten worden niet in de base case analyse meegenomen maar in de gevoeligheidsanalyse.

Niet alle kostencategorieën zijn in de analyse meegenomen:

- Directe niet-medische kosten (zoals reis- en tijdskosten van patiënt en familie). De fabrikant geeft aan dat hiervoor onvoldoende betrouwbare gegevens zijn.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de indirecte kosten onvoldoende onderbouwd zijn en meent daarnaast dat de indirecte kosten in de base-case analyse dienen te worden opgenomen.*

#### **4.d. Methode modellering**

##### Modelstructuur

In het model worden Markov-toestanden gedefinieerd waarin het natuurlijk beloop van humaan papillomavirus en cervixkanker wordt weergegeven. De gezondheidstoestanden bestaan uit gezond, humaan papillomavirus infectie, genitale wratten, CIN1, CIN2/3, cervix kanker (FIGO stadia I t/m IV), cervix kanker overleefd (FIGO I t/m IV), dood door andere oorzaak dan cervix kanker, dood door cervix kanker. De cycluslengte is één jaar, en de jaarlijkse overgangskansen naar andere gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de literatuur. De analyse vindt plaats met behulp van een cohort simulatie (n=10.000, gemiddelde leeftijd bij aanvang is 12 jaar).

##### Overige aannames

- De duur van de immuniteit is levenslang. Deze aanname is gebaseerd op een studie met een vervolg periode van vijf jaar<sup>6</sup> en ervaringen met andere vaccinaties, waarvan geen referenties staan vermeld in het dossier. In een gevoeligheidsanalyse wordt de duur van de immuniteit gevarieerd van 5 tot 50 jaar.  
*De CFH is van oordeel dat deze aanname te optimistisch is voor de base-case analyse. In probabilistische gevoeligheidsanalyses is dit voldoende onderzocht.*
- Voor de klinische effectiviteit van het humaan papillomavirus vaccin wordt uitgegaan van de effectiviteit zoals gevonden in de per protocol analyse. De per protocol populatie bestaat uit vrouwen die a) alle drie de vaccinaties kregen binnen 1 jaar na insluiting in het onderzoek, b) geen grote afwijkingen van het protocol hadden en c) voorafgaand aan de eerste vaccinatie tot en met een maand na de derde vaccinatie niet waren blootgesteld aan het (de) relevante humaan papillomavirus type(n). Ondanks dat in het dossier wordt aangegeven dat de intentie bestaat om een educatieprogramma ten behoeve van de therapietrouw te implementeren, is deze aanname vrij optimistisch. Buiten een gecontroleerde onderzoekssetting is 100% therapietrouw niet haalbaar. Daarnaast zal voorafgaand aan de vaccinatie niet onderzocht worden of al sprake is geweest van blootstelling aan het (de) relevante humaan papillomavirus type(n), hetgeen een vermindering van de werkzaamheid van het vaccin inhoudt, zoals eerder aangegeven in het dossier.  
*De CFH is van oordeel dat deze aanname onvoldoende onderbouwd wordt.*
- Het percentage cervixkanker veroorzaakt door multipole humaan papillomavirus infecties wordt in het model gesteld op 0%. In het dossier wordt verwezen naar enkele referenties

waarin wordt aangetoond dat het percentage cervixkanker veroorzaakt door multiple humaan papillomavirus infecties variabel is. Uit de huidige literatuur blijkt dat het op dit moment nog niet duidelijk is wat de implicaties van een vaccinatie op multiple infecties zijn en of dit een conservatieve of optimistische aanname is.

- Het natuurlijk beloop van cervixkanker is hetzelfde in verschillende landen; de progressie en regressieparameters in het model zijn niet gewijzigd t.o.v. het Engelse model.
- Genitale wratten genezen binnen een jaar en er wordt daarna teruggekeerd naar de gezondheidstoestand "gezond". Door het ontbreken van leeftijdsspecifieke incidentiecijfers voor genitale wratten in de algemene bevolking, zijn hiervoor aangepaste data van seksueel overdraagbare infecties gebruikt. Welke aanpassingen zijn gedaan wordt niet vermeld in het dossier.

#### Overgangskansen

De overgangskansen in het model zijn gebaseerd op verschillende bronnen. Leeftijdsspecifieke incidentie van cervixkanker, sterfte vanwege cervixkanker, leeftijdsspecifieke incidentie van hysterectomie en algemene sterfte zijn afkomstig uit Nederlandse databestanden. De kans om een humaan papillomavirus infectie te krijgen is overgenomen uit een Engelse modelstudie waarin het effect van intervalveranderingen tussen baarmoederhalskanker screening is bekeken<sup>7</sup>. Deze kansen zijn vervolgens gekalibreerd zodat de voorspelde incidentie van cervixkanker overeenstemt met de Nederlandse incidentie van cervixkanker. Overgangskansen tussen verschillende CIN stadia zijn deels overgenomen uit het Amerikaanse model en deels uit de hierboven genoemde Engelse modelstudie. Progressie tussen FIGO stadia is gebaseerd op het oorspronkelijke, Amerikaanse model. Aangenomen wordt dat de progressie tussen de FIGO stadia I, II, III en IV 90% bedraagt voor respectievelijk elke 48, 36 en 24 maanden. Data met betrekking tot de sensitiviteit van testen en de proportie en effectiviteit van de behandeling van CIN zijn afkomstig uit de Engelse modelstudie en een meta-analyse uit 1998<sup>8</sup>.

Parameters voor effectiviteit

Zie onder 4b.

Parameters voor kosten

Zie onder 4c.

#### Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. De fabrikant gaat in op de externe validiteit van het model door overeenkomsten tussen de door het model voorspelde leeftijdsspecifieke cervixkanker incidentie en sterfte te vergelijken met de geobserveerde incidentie en sterfte zoals is geregistreerd in de Nederlandse kankerregistratie. De voorspelling van het model is vergelijkbaar met geobserveerde data met uitzondering van de leeftijdscategorie 70 tot 74 jaar waar het model een hogere incidentie voorspelt. Aangezien het model is aangepast aan de Nederlandse situatie waarin het model gekalibreerd is met Nederlandse epidemiologische data vraagt de CFH zich af waarom in figuur 4 de gesimuleerde data van de incidentie telkens boven de lijn van de geobserveerde incidentie loopt.

Te verwachten is dat de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma verslechtert door het vaccin, aangezien minder gevallen opgespoord zullen worden. De fabrikant geeft aan dat het feit dat vaccinatie de kosteneffectiviteit van het screeningsprogramma verlaagt, ondergeschikt is aan de behandelingsdoelstelling, namelijk het voorkomen van cervixcarcinoom. In het dossier wordt niet expliciet de verandering in de kosten-effectiviteit van het screeningsprogramma weergegeven.

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. Probabilistische gevoeligheidsanalyses zijn in het onderzoek uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters te kunnen schatten. Daarnaast zijn verschillende scenario analyses uitgevoerd, namelijk:

- Analyse waarbij de indirecte kosten zijn meegenomen



- Variatie van de dekkinggraad van het vaccin van 5%, 15%, 20%, 25% en 30%
- Variatie in de duur van de immuniteit van 5 tot 50 jaar met 5 jaarsintervallen
- Variatie in de disconteringsvoet van de effecten van 0% tot 3%.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als onverdisconteerd weergegeven, voor een levenslange tijdshorizon.

### 5.a. Effecten

In tabel 1 en 2 is de uitkomst voor het in de base-case gerapporteerde effect samengevat.

*Tabel 1. Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) per 10.000 vrouwen in de twee leeftijdscategorieën*

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Screening + vaccinatie	Screening	Vershil	Screening + vaccinatie	Screening	Vershil
13-15 jr	422.414	422.407	6.5	674.637	674.624	13
16-26 jr	422.423	422.407	16.0	674.656	674.624	32

### 5.b. Kosten

In tabel 2 zijn de kosten uit de base-case analyse samengevat.

*Tabel 2. Gemiddelde kosten per 10.000 vrouwen voor de twee leeftijdsgroepen, in euro's (2006).*

	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Screening + vaccinatie	Screening	Vershil	Screening + vaccinatie	Screening	Vershil
13-15 jr	€ 860.975	€ 719.752	€ 141.223	€ 2.498.932	€ 2.378.271	€ 120.661
16-26 jr	€1.197.788	€ 719.752	€ 478.036	€ 2.798.201	€ 2.378.271	€ 419.930

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 3 voor de base-case analyse gerapporteerde incrementele kostenutiliteit.

*Tabel 3. Incrementele kostenutiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per gewonnen QALY (IKUR).*

	Met discontering	Zonder discontering
	IKUR	IKUR
13-15 jr	€ 21.893	€ 18.282
16-26 jr	€ 29.859	€ 25.810

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

#### 1. Toevoegen indirecte kosten

Het verschil in totale kosten en de kosten per QALY zijn lager wanneer de indirecte kosten worden meegenomen in de analyse. De analyse resulteert in de leeftijdsgroep van 13 tot 15 jaar in een IKUR per 10.000 vrouwen van € 13.490 per QALY. In de leeftijdsgroep van 16 tot 26 jaar is de IKUR € 20.996 per QALY.

#### 2. Variatie dekkinggraad vaccin

Bij een toenemende dekkinggraad van het vaccin nemen de kosten per QALY in beide leeftijdsgroepen toe. Bij een dekkinggraad van 30% bedraagt de IKUR in de leeftijdsgroep van 13 tot 15 jaar € 23.066 en in de leeftijdsgroep 16 tot 26 jaar € 32.374.

3. *Variatie in de duur van de immuniteit*

De resultaten zijn gevoelig voor een duur van immuniteit van minder dan 20 jaar, waarbij de IKUR ongunstiger wordt bij kortere perioden van immuniteit. Voor een immuniteitsduur van vijf jaar, waarvoor tot op heden bewijs is, bedraagt de IKUR in de leeftijdsgroep van 13 tot 15 jaar € 81.149 en in de leeftijdsgroep van 16-26 jaar € 69.404.

4. *Variatie in de disconteringsvoet van de effecten*

De resultaten zijn ook erg gevoelig voor variatie van de disconteringsvoet van de effecten, waarbij het weglaten van een disconteringsvoet leidt tot de meest gunstige IKUR en een disconteringsvoet van 3% leidt tot de meest ongunstige IKUR.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de invloed van de aanname van de gehanteerde werkzaamheid uit de per protocol analyse waarop de base-case analyse berust, onvoldoende is meegenomen. De invloed van overige aannames zijn voldoende inzichtelijk gemaakt.*

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. In het gehanteerde model wordt gebruik gemaakt van de klinische effectiviteit van het vaccin zoals gevonden in de per protocol analyse. Dit is een erg optimistische aanname die niet wordt getoetst in een gevoeligheidsanalyse. Daarnaast zijn de modelparameters utiliteiten en indirecte kosten onvoldoende onderbouwd.

---

## 7. Literatuur

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006
2. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2005; 151; 1158-1171
3. Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003; 290(6): 781-789
4. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas R and Myers ER. Adding a quadrivalent (6,11,16 & 18 types) human papillomavirus vaccine to the existing UK cervical screening programme is potentially cost-effective. *Value in Health* 2005; 8(6), A228-A236
5. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek (geactualiseerde versie 2004) Rotterdam: iMTA; 2004
6. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, 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. *British Journal of Cancer* 2006; 95; 1459-1466
7. Canfell K, Barnabas R, Patnick J and Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *British Journal of Cancer* 2004; 91: 530-536
8. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. Coloscopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:626-631

# Farmacotherapeutisch rapport humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16, 18] (Gardasil®)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®). Gardasil® zal verder worden aangeduid als HPV-vaccin. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Het HPV-vaccin is werkzaam bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. De werkzaamheid was hoger in de per protocol geanalyseerde populatie. Deze populatie bestond uit personen die 3 vaccinaties hebben ontvangen en niet geïnfecteerd zijn met de HPV typen 6, 11, 16 en 18 op dag één van het onderzoek tot een maand na de derde vaccinatie. Bij de aangepaste intention to treat populaties zijn lagere werkzaamheidspercentages waargenomen. De aangepaste intention to treat populaties bestonden uit personen die ten minste één vaccinatie hebben ontvangen of personen die reeds waren geïnfecteerd met de HPV-typen aanwezig in het vaccin. De klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij vrouwen met een leeftijd van 16-26 jaar. Met behulp van een overbruggingsonderzoek waarin de immuunrespons van jongens en meisjes is bepaald bij een leeftijd van 9-15 jaar is de werkzaamheid als positief beoordeeld bij meisjes van 9-15 jaar. De werkzaamheid is niet als positief beoordeeld voor jongens van 9-15 omdat gegevens over de werkzaamheid ontbreken bij mannen met een leeftijd van 16-26 jaar. De werkzaamheid bij mannen is nog in onderzoek. Gegevens hierover zijn gewenst om eventuele vaccinatie aan te bevelen. De transmissie van HPV kan verder worden verminderd als het vaccin even werkzaam is bij mannen. De beschermingsduur is nog niet helemaal opgehelderd. De beschermingsduur is aangetoond tot 4,5 jaar. De serumantilichaamtiteren zijn in onderzoeken stabiel bevonden. Dit duidt op een lange termijn bescherming. De titer waarbij bescherming optreedt is nog niet bekend. Meer zekerheid is nodig over de beschermingsduur, een eventuele booster dosis om de immuniteit te handhaven en de minimale beschermende titer van het vaccin. Er zijn aanwijzingen dat er kruisimmunogeniciteit kan optreden met andere HPV-typen dan de vaccintypen. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om hier een uitspraak over te doen. Een eventuele kruisbescherming is interessant omdat 30%-50% van de HPV-typen die een cervixcarcinoom kunnen veroorzaken niet gedekt worden door het HPV-vaccin. Zonder kruisbescherming blijft het bevolkingsonderzoek noodzakelijk. Het vaccin is niet werkzaam als therapeuticum. Als een besmetting met een van de HPV-typen in het vaccin heeft plaatsgevonden, is het vaccin alleen nog werkzaam tegen de overige typen. Wat de impact van het HPV-vaccin zal zijn op de uiteindelijke incidentie van cervixcarcinoom moet nog blijken. De werkzaamheid is op grond van de onderzoeksgegevens optimaal bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16 en 18.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Het HPV-vaccin heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30%-50% van de HPV-typen die met het cervixcarcinoom zijn geassocieerd. De beschermingsduur van het vaccin is nog niet bekend.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Humaan papillomavirus vaccin
<b>Samenstelling</b>	Suspensie voor injectie 0,5 ml: bevat HPV-typen 6 (20 microgram), 11 (40 microgram), 16 (40 microgram) en 18 (20 microgram).
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Preventie van hooggradig cervicale dysplasie (CIN2/3),

	cervixkanker, hooggradig vulvaire dysplastische laesies (VIN2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg HPV type 6, 11, 16 en 18.
<b>Dosering</b>	Het vaccinatieschema bevat 3 doses vaccin: de eerste dosis op een zelf gekozen datum, de tweede dosis 2 maanden later en de derde dosis een half jaar na de eerste dosis. Indien een ander vaccinatieschema noodzakelijk is de tweede dosis ten minste één maand na de eerste dosis en de derde dosis ten minste 3 maanden na de tweede dosis toedienen. De behoefte aan een booster dosis is niet vastgesteld.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Recombinant quadrivalent vaccin. Het is bereid van gezuiverde virusachtige deeltjes (VLP) van het hoofdcapside-L1-eiwit van HPV type 6, 11, 16 en 18. De VLP's zijn gekweekt in gistcellen ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) en bevatten geen viraal DNA. Hierdoor kunnen ze geen infectie veroorzaken. VLP's zijn gebonden aan amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat adjuvans. Uit dierexperimenteel onderzoek wordt verondersteld dat de werkzaamheid van L1 VLP-vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons.
<b>Bijzonderheden</b>	<p>De minister van VWS heeft een algemeen advies aangevraagd bij de Gezondheidsraad. In het werkprogramma 2007 van de Gezondheidsraad staat het volgende:</p> <p>In de loop van 2007 komen in Europa mogelijk vaccins ter beschikking tegen infectie met de meest voorkomende HPV-typen. Een beslissing over concrete toepassing van een HPV-vaccin in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wacht nog op beantwoording van diverse vragen. Wat is de meest geschikte leeftijd voor vaccinatie? Moeten alleen meisjes worden gevaccineerd? Tussen HPV-infectie en het ontstaan van baarmoederhalskanker verlopen gemiddeld tientallen jaren. Voorsnog moet de werkzaamheid van het vaccin worden beoordeeld op basis van mogelijke voorstadia van baarmoederhalskanker, maar de vraag is hoe valide die beoordeling is. Het is ook de vraag of boostervaccinaties nodig zijn. De Gezondheidsraad zal nagaan wat wetenschappelijk te zeggen valt over deze vragen en daarbij ook een oordeel geven over de waarde van modelberekeningen. Andere aandachtspunten in dit verband zijn de acceptatiegraad en dekkingsgraad van een publiek vaccinatieprogramma en de invloed van zo'n programma op de (kosten)effectiviteit van het huidige screeningsprogramma.</p> <p>De Gezondheidsraad zal naar verwachting eind 2007 een advies uitbrengen.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

In Nederland heeft van alle vrouwen die kanker krijgen, minder dan 2% baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Per jaar wordt bij 600-700 vrouwen baarmoederhalskanker vastgesteld. Het aantal vrouwen dat hieraan overlijdt, bedraagt ongeveer 200. Baarmoederhalskanker komt bij relatief jonge vrouwen voor. Vrouwen van 30-45 jaar behoren tot de grootste risicogroep. Het risico op het krijgen van baarmoederhalskanker is 1 op de 170 vrouwen. De sterfte ten gevolge van baarmoederhalskanker is de afgelopen 25 jaar met meer dan de helft afgenomen. Het aantal nieuwe gevallen per jaar is ook afgenomen, maar minder dan de sterfte. De behandeling bestaat uit operatie of bestraling. De overleving na 5 jaar is 70%. Indien het vroeg wordt ontdekt neemt de overleving toe tot 90-100%.<sup>1</sup>

Internationaal is baarmoederhalskanker wel een veelvoorkomende kankersoort bij vrouwen, voornamelijk in ontwikkelingslanden. Een genitale infectie met HPV is door de WHO (World Health Organisation) geïdentificeerd als de primaire oorzaak van baarmoederhalskanker.

Van HPV zijn meer dan 100 typen geïdentificeerd. Hiervan kunnen 40 typen een mucosale infectie veroorzaken. Deze 40 typen zijn geclassificeerd op basis van hun associatie met cervixcarcinoom. Er zijn laagrisico typen die zijn geassocieerd met anogenitale wratten. Hoogrisicotypen zijn geassocieerd met anogenitale carcinomen en laag- en hooggradige dysplasieën. 18 typen zijn geclassificeerd als hoogrisico (inclusief typen 16 en 18). 12 typen zijn geclassificeerd als laagrisico (inclusief type 6 en 11), en 3 als onbekend risico.<sup>2</sup>

Ongeveer 70% van de cervixcarcinomen hangt samen met 2 HPV-typen, namelijk HPV16 (53%) en HPV18 (17%). Bij 18% van de cervixcarcinomen worden andere HPV-typen waargenomen. Na een infectie met een hoogrisico HPV-type kan een cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) ontstaan. Cervicale intra-epitheliale neoplasie wordt onderverdeeld in graad 1 (lichte dysplasie), graad 2 (matige dysplasie) en graad 3 (ernstige dysplasie of carcinoma in situ). Hoewel ongeveer 75% van de vrouwen ooit is geïnfecteerd met HPV, leidt dit slechts bij een klein aantal tot baarmoederhalskanker.<sup>3</sup> Cervixcarcinoom ontwikkelt zich ongeveer 10-15 jaar na HPV-infectie.

Een persisterende HPV-infectie geeft een hoger risico om een hooggradige neoplasie en cervixcarcinoom te veroorzaken. Niet alle persisterende infecties ontwikkelen zich tot cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3. Als een HPV-infectie langer persisteert, is de kans kleiner dat een patiënt de infectie zelf klaart. Bij een type specifieke persisterende infectie van langer dan 2 jaar is een vele malen hogere kans op ontwikkeling van hooggradige laesies waargenomen.<sup>4</sup>

Andere HPV-gerelateerde carcinomen die voorkomen bij jonge vrouwen zijn vulvacarcinoom en vaginacarcinoom. De voorstadiën van vulvacarcinoom en vaginacarcinoom zijn vulvaire intra-epitheliale neoplasie en vaginale intra-epitheliale neoplasie. Premaligne voorstadiën van vulvacarcinoom en vaginacarcinoom zijn vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 300 gevallen van vulva- en vaginacarcinoom vastgesteld. HPV 16 en 18 zijn eveneens verantwoordelijk voor ongeveer 70% van de gevallen van vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en voor de meerderheid van vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3.

Genitale wratten zorgen voor een grote mate van transmissie van HPV. HPV 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de gevallen van genitale wratten. Het aantal nieuwe gevallen genitale wratten in Nederland wordt geschat op 25000 per jaar.

De meeste personen met een HPV infectie of personen die een HPV-geassocieerde kanker hebben gekregen ontwikkelen geen antilichamen tegen HPV. Slechts 40% van de HPV16 infecties zijn geassocieerd met de ontwikkeling van HPV16 antilichamen. [Dunne et al]

In Nederland worden vrouwen tussen 30 en 60 jaar om de vijf jaar uitgenodigd om een uitstrijkje te laten maken. Het uitstrijkje kan voorstadiën van baarmoederhalskanker opsporen. In 2003 kwamen 850000 vrouwen in aanmerking voor het bevolkingsonderzoek. Van deze vrouwen heeft 66% deelgenomen aan de screening. De redenen voor niet deelname zijn niet volledig bekend. Het

is niet direct meetbaar hoeveel baarmoederhalskanker wordt voorkomen met het bevolkingsonderzoek omdat onbekend is welk percentage van de behandelde voorstadia zich tot kanker zou hebben ontwikkeld.<sup>5</sup>

Het VU medisch centrum Amsterdam heeft in een wetenschappelijk experiment een thuistest toegestuurd aan 44 500 vrouwen die baarmoederhalskanker kan opsporen. Bij het screeningsonderzoek gaat het om vrouwen die niet reageerden op de uitnodiging van het bevolkingsonderzoek. De doelstelling is om meer vrouwen deel te laten nemen aan de screening. De uitnodiging voor de screening wordt vooral genegeerd door niet-westerse vrouwen, vrouwen jonger dan 40 jaar en vrouwen met een lagere sociaaleconomische status of wonend in stedelijke gebieden. Wat de plek van deze thuistest in de screening gaat worden is nog onbekend.<sup>6</sup>

De gemiddelde leeftijd waarop jongeren in Nederland voor het eerst geslachtsgemeenschap hebben was 16,6 jaar in 2005. In 1998 was de gemiddelde leeftijd 17,7. Van de 12- tot 15-jarigen heeft 9% ervaring met geslachtsgemeenschap, van de 15- tot 18-jarigen is dat 43%, van de 18- tot 21-jarigen is dat 76%, en van de 21- tot 25-jarigen is dat 88%. Binnen de groep met ervaring is de gemiddelde leeftijd voor de eerste geslachtsgemeenschap 16,6 jaar. Bij alle vormen van seksueel gedrag is er een substantiële groep die ook tussen het 21e en 25e jaar nog geen ervaring heeft.<sup>7</sup>

In het artikel van Jacobs et al is de prevalentie van HPV-infecties onderzocht bij 3011 Amsterdamse vrouwen. Er is gekeken naar de hoogrisico en laagrisico prevalentie van HPV-infecties bij vrouwen in de leeftijd van 15-69 jaar. Bij 4,6% (152 van de 3305) van de vrouwen is HPV DNA gedetecteerd. Bij 3% (98 van de 3305) is een hoogrisico HPV-infectie waargenomen. De prevalentie van de typen 6, 11, 16 en 18 was respectievelijk 0,2%, 0,1%, 0,9% en 0,5%. Van de 152 patiënten hadden 24% (n=37) een infectie met meerdere HPV-typen (28 dubbel, 6 triple en 3 quadruple). De prevalentie van HPV-infecties was het hoogst in de leeftijdsgroep 25-29 jaar (19,6%) en nam af tot 4,3% bij vrouwen ≥ 30 jaar.<sup>7</sup> In het artikel van Jacobs et al is een onderverdeling gemaakt naar HPV-infecties per leeftijdsgroep. Hieruit blijkt dat de prevalentie van de infectie 17,5% is bij 20-24 jaar en 19,6% bij 25-29 jaar. Na een leeftijd van 30 jaar neemt de prevalentie geleidelijk af. Opgemerkt moet worden dat het aantal vrouwen in de leeftijdsgroepen 20-24 en 25-29 heel erg klein was (n=23 en n=46).

De prevalentiecijfers in de Verenigde staten worden in een recent artikel weergegeven door Dunne et al.<sup>8</sup> De prevalentie gegevens uit dit artikel worden in de tabel hieronder weergegeven.

Leeftijdsgroepen	Prevalentie (in %)
Totaal 14-59 jaar (n=1921)	26,8
14-19 (n=652)	24,5
20-24 (n=189)	44,8
25-29 (n=174)	27,4
30-39 (n=328)	27,5
40-49 (n=324)	25,2
50-59 (n=254)	19,6

Vergeleken met de gegevens van Jacobs et al valt op dat de prevalentie in de leeftijdsgroepen 20-24 jaar en 25-29 jaar hoger is vergeleken met de gegevens uit het Nederlands onderzoek van Jacobs et al. De gegevens van Jacobs et al waren echter wel gebaseerd op kleinere groepen vrouwen. De leeftijdsgroep 15-19 jaar bestond uit 3 geïncludeerden in het artikel van Jacobs et al en was daardoor niet informatief. In het Amerikaanse onderzoek is een prevalentie van 24,5% waargenomen in deze leeftijdsgroep. De prevalentie van de typen 6, 11, 16 en 18 was respectievelijk 1,3%, 0,1%, 1,5% en 0,8% in het Amerikaans onderzoek. In het Nederlands onderzoek waren deze percentages respectievelijk 0,2%, 0,1%, 0,9% en 0,5%. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de prevalentie van de vaccintypen relatief laag is.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

De preventie van cervixcarcinoom is op dit moment gericht op een vroege detectie van premaligne voorstadia van cervixcarcinoom. Dit gebeurt door middel van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker. Vrouwen tussen de 30 en 60 jaar worden elke 5 jaar gescreend door middel van cervixcytologie (uitstrijkje). Met een Pap smear test wordt gekeken naar afwijkende

cellen in het cervixepitheel. Bij afwijkende cellen worden de vrouwen doorverwezen naar de tweede lijn voor verdere behandeling.

HPV-vaccin is geregistreerd voor het voorkomen van voorstadia van kanker. Na een vaccinatie blijft routinematige cervicale screening noodzakelijk omdat het HPV-vaccin niet alle typen HPV-infecties dekt. Het vaccin kan daardoor geen vervanging zijn voor het screeningsprogramma. Hierdoor is vergelijking met het bevolkingsonderzoek niet mogelijk.

Het HPV-vaccin is het eerste vaccin dat beschikbaar is voor de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line op 17 november 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: gardasil en human papillomavirus vaccin.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van HPV-vaccin is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. Beschermende werkzaamheid is niet geëvalueerd bij mannen.<sup>9</sup>

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid van HPV-vaccin werd beoordeeld in 4 placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase II en III klinische onderzoeken, met in totaal 20.541 vrouwen van 16 tot 26 jaar oud. De vrouwen werden geïncubeerd en gevaccineerd zonder voorafgaande screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie.

De 4 placebogecontroleerde onderzoeken zijn: een fase 2 onderzoek met het HPV 16 component bij n = 2391 (protocol 005); een fase 2 dose-finding onderzoek met HPV 6, 11, 16 en 18 componenten bij n= 551 (protocol 007); een fase 3 onderzoek waarin het quadrivalent HPV vaccin wordt geëvalueerd bij de preventie van HPV 6/11/16/18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie of externe genitale laesies bij n= 5442 (Protocol 13 = Future I); een fase 3 onderzoek waarin het HPV 16 of HPV 18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 of adenocarcinoma in situ wordt geëvalueerd bij n=12157 (protocol 15 = Future II).

Van het onderzoek 007 zijn verschillende publicaties verschenen. Villa et al hebben de werkzaamheid beschreven, de immunologische respons en werkzaamheid gedurende 5 jaar vervolgdur.<sup>10 11 12</sup>

De overige klinische onderzoeken (protocol 005, Future I, Future II) zijn nog niet gepubliceerd. De beschreven resultaten van de ongepubliceerde onderzoeken zijn afkomstig van het Epar.<sup>13</sup>

Onderzoek 005 zal niet worden besproken omdat het hier alleen een monovalent vaccin (HPV 16) betreft. De onderzoeken 013 en 015 zullen in tabel 1 worden beschreven.

De primaire werkzaamheidsindpunten omvatten HPV-typen 6, 11, 16 of 18 gerelateerde genitale wratten, vulvaire intra-epitheliale neoplasie en vaginale intra-epitheliale neoplasie en cervicale intra-epitheliale neoplasie (Protocol 013, FUTURE I), HPV 16- of 18-gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en cervicale adenocarcinoma in situ (Protocol 015, FUTURE II), HPV-

typen 6, 11, 16 of 18-gerelateerde persistente infectie (Protocol 007). Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 werd in de klinische onderzoeken als een surrogaatmarker voor cervixcarcinoom gebruikt. Het cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 stadium is als voorstadium van cervixcarcinoom een internationaal geaccepteerde primaire uitkomstmaat voor vaccin onderzoek.

### ***Per protocol populatie (PPE)***

De primaire werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd in de “per-protocol efficacy” (PPE) populatie. Deze populatie heeft alle 3 de vaccinaties ontvangen. Verder waren ze seronegatief voor de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 op dag 1 van het onderzoek en PCR negatief op maand 7. De populatie had geen grote afwijkingen van het protocol. De werkzaamheid werd vanaf maand 7 gemeten. In het primaire PPE cohort zijn 64%-84% (afhankelijk van het HPV-type) van de onderzoekspopulatie geïncludeerd.

De resultaten van de onderzoeken Future I en Future II staan vermeld in tabel 1.

*Tabel 1. Resultaten PPE*

<b>Studie, duur</b>	<b>Geneesmiddel</b>	<b>N</b>	<b>Primaire eindpunt werkzaamheid % (95% BI):</b>	<b>&lt;p-waarde&gt;</b>
<b>Onderzoek 013 (Future 1), Fase III onderzoeksduur gemiddeld 1,7 jaar</b>	HPV 6, 11, 16, 18 vaccin	5442	Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 1, 2, 3: 100% (95% BI: 87.4-100)  Externe genitale laesies: 100% (95% BI: 88.4-100).	
<b>Onderzoek 015 (Future 2) Fase III onderzoeksduur gemiddeld 1,4 jaar geplande vervolgduur tot 10 jaar</b>	HPV 6, 11, 16, 18 vaccin	12157	HPV16/18 gerelateerde Cervicale intra-epitheliale neoplasie graad $\geq$ graad 2/3: 100% (95% BI: 75.8-100)	

In een geïntegreerde analyse (Protocol 007, 013, 015) bedroeg de werkzaamheid van het HPV-vaccin tegen HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie of adeno carcinoma in situ 95,2% (95% BI: 87,2-98,7); tegen hooggradige HPV 6, 11, 16 of 18 gerelateerde vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 100% (95% BI: 41,4-100,0). De werkzaamheid van het vaccin tegen vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 bereikte geen statistische significantie. In totaal waren er 8 gevallen van vulvaire intra-epitheliale vulvaire neoplasie graad 2/3 en 5 gevallen van vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, allen traden op in de placebogroep.

### ***Aangepaste intention to treat populatie***

In de onderzoeken zijn verschillende aangepaste intention-to-treat analyses uitgevoerd. Deze zijn onderverdeeld in aangepaste ITT-2 (MITT-2) en aangepaste ITT-3 (MITT-3). MITT-2 zijn de personen die niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16 of 18 die ten minste een dosis vaccin hebben gehad. MITT-3 is de groep die seropositief en PCR positief was voor de relevante HPV-typen op baseline.



In onderzoek 013 was in de MITT-3 groep de werkzaamheid van het vaccin lager 42.9% (95% BI: 21.9 - 58.6) voor cervicale intra-epitheliale neoplasie  $\geq$  graad 2 en voor cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 3/ adeno carcinoma in situ niet-significant ten opzichte van placebo. In de MITT-2 groep was de virale werkzaamheid tegen externe genitale laesies 94.9% (95% BI: 84.4-99.0). In de MITT-3 groep was de virale werkzaamheid tegen externe genitale laesies 67.8% (95% BI: 49.3-80.1). Het verschil was niet significant bij de typen vulvaire intra-epitheliale vulvaire neoplasie graad 2/3 en vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3.

In onderzoek 015 was de gecombineerde incidentie van HPV 16- of 18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2 en 3, adenocarcinoma in situ of cervixcarcinoom een primair eindpunt. Bij de MITT-3 groep is evenals bij onderzoek 013 een lagere werkzaamheid waargenomen dan bij de per protocol populatie. Voor de secundaire uitkomstmaat externe genitale laesies is een reductie van de incidentie waargenomen. In de PPE populatie was de virale werkzaamheid 99% (95% BI: 91.8-100). In de MITT-3 populatie was deze 77% (95% BI: 58.8-79.9). Voor de uitkomstmaat vulvaire of vaginale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 is voor de PPE-populatie een virale werkzaamheid van 100% waargenomen (95% BI: 15.2-100). Dit was 78% (95% BI 32.2-94.5) voor de MITT-3 populatie.

### ***Overbrugging van de werkzaamheid van HPV-vaccin van een leeftijd 16 tot 26 jaar naar een leeftijd van 9 tot en met 15 jaar (immunogeniciteitsoverbrugging)***

De immuunrespons is bepaald bij jongens en meisjes van 9-15 jaar om een basis te vormen voor een overbrugging van de werkzaamheid van het HPV-vaccin verkregen bij jonge vrouwen. De immuunrespons bij 9-15 jarige meisjes op maand 7 was niet-inferieur aan de immuunrespons waargenomen in fase II onderzoeken bij 16-26 jarige vrouwen. Op maand 18 bleven de anti-HPV antilichaamtiter 2-2.5 maal hoger bij adolescenten vergeleken met de titers van 16-26 jarigen. Modellerende gaf aan na 7 maanden, 18 maanden en 60 maanden dat anti-HPV antilichaamtiter bij adolescenten hoger blijven vergeleken met 16-26 jarigen. Een booster op maand 60 resulteerde in een sterke anamnestiche respons. Dit suggereert een immuungeheugen geïnduceerd door het vaccin. In het Epar worden deze gegevens als voldoende beschouwd om overbrugging van de werkzaamheidsgegevens van 16-26 jaar naar 9-15 jarige meisjes te accepteren. Dit geldt niet voor jongens omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld bij volwassen mannen. De immuunrespons en de veiligheid zijn wel bepaald bij jongens. In het Epar wordt aanbevolen 10-15 jarigen te volgen om meer duidelijkheid te krijgen over de responsduur, de werkzaamheid en de immuunrespons op de lange termijn. Dit kan van invloed zijn op de optimale leeftijd van vaccinatie bij meisjes.

### ***Beschermingsduur***

De beschermingsduur van het HPV-vaccin is nog niet bekend. Het Epar meldt dat in onderzoek 007 de gevaccineerden gevolgd zijn tot 5 jaar na vaccinatie. De anti-HPV antilichaamtiter vastgesteld op maand 24 na vaccinatie bleef stabiel tot een vervolgduur van 60 maanden. Bij een deel van de patiënten is een booster dosis gegeven. Een booster dosis gaf een sterke anamnestiche respons wat mogelijk duidt op een immuungeheugen geïnduceerd door het vaccin. In onderzoek 007 zijn piekwaarden van anti-HPV (6, 11, 16, 18) antilichaamtiter waargenomen op maand 7. De anti-HPV antilichaamtiter daalden tot en met maand 24 en stabiliseerden vervolgens tot ten minste maand 60. De observatieperiode is momenteel beperkt tot 2 jaar in de fase III-onderzoeken met jonge vrouwen en tot 18 maanden in de onderzoeken met adolescenten. De exacte duur van de immuniteit na een reeks van 3 doses is nog niet vastgesteld. [1b-tekst] De minimaal beschermende anti-HPV antilichaamtiter is - niet vastgesteld.

Enkele grote onderzoeken lopen nog om de beschermingsduur vast te stellen. Van 2 onderzoeken zijn tussenresultaten gepubliceerd. 3.5 jaar na vaccinatie met HPV16 is een bescherming waargenomen van 94% (95% BI: 88-98) vergeleken met 100% (95% BI 90-100) na 17.4 maanden in een eerder onderzoek.<sup>14</sup>

In het tweede onderzoek werd 4.5 jaar na vaccinatie een bescherming van 94,3% (95% BI: 63,2-99,9) waargenomen tegen een persisterende infectie (gedefinieerd als een infectie van ten minste 6 maanden) met HPV16 en HPV18. Dit onderzoek is echter uitgevoerd met het bivalente vaccin van een andere fabrikant geproduceerd op andere cellen en met andere adjuvantia.<sup>15</sup>

De serum antilichaamtiteren waren in beide onderzoeken stabiel. Dit laatste suggereert een mogelijk lange termijn bescherming. Of een booster nodig is om de immuniteit te handhaven dient nog te worden bepaald. [Roden et al]

Het is theoretisch mogelijk dat vaccinatie tegen HPV-typen 6, 11, 16 en 18 de kans op een infectie met de HPV-typen waartegen het vaccin geen bescherming biedt doet verhogen. Uit de onderzoeken is gebleken dat dit op de korte termijn niet het geval is. Er is geen expansie waargenomen van infecties met andere HPV-typen dan de vaccintypen. Het is ook niet waarschijnlijk dat dit gaat gebeuren. [Roden et al]

In het Epar wordt aangegeven dat de incidentie van ziekte gerelateerd aan de HPV-typen die niet in het vaccin aanwezig zijn 5.5% hoger was dan de placebogroep. Echter in de curves is geen toegenomen percentage gebeurtenissen waargenomen in de vaccingroep vergeleken met de placebogroep. Eventuele verschuivingen van HPV-infecties, veroorzaakt door bescherming tegen beperkte HPV-typen in het vaccin, is aangemerkt in een risico management plan.

#### Discussie/ conclusie:

Het HPV-vaccin is werkzaam bij de preventie van cervicale laesies (CIN2/3), cervixkanker, vulvaire laesies (VIN2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. De werkzaamheid was hoger in de per protocol geanalyseerde populatie. Deze populatie bestond uit personen die 3 vaccinaties hebben ontvangen en niet geïnfecteerd zijn met de HPV typen 6, 11, 16 en 18 op dag één van het onderzoek tot een maand na de derde vaccinatie. De aangepaste intention to treat populaties bestonden uit personen die ten minste één vaccinatie hebben ontvangen of personen die reeds waren geïnfecteerd met de HPV-typen aanwezig in het vaccin. De klinische onderzoeken zijn uitgevoerd bij vrouwen met een leeftijd van 16-26 jaar. Met behulp van een overbruggingsonderzoek waarin de immunorespons van jongens en meisjes is bepaald bij een leeftijd van 9-15 jaar is de werkzaamheid als positief beoordeeld bij meisjes van 9-15 jaar. De werkzaamheid is niet als positief beoordeeld voor jongens van 9-15 omdat gegevens over de werkzaamheid ontbreken bij mannen met een leeftijd van 16-26 jaar. De werkzaamheid bij mannen is nog in onderzoek. Gegevens hierover zijn gewenst om eventuele vaccinatie aan te bevelen. De transmissie van HPV kan verder worden verminderd als het vaccin even werkzaam is bij mannen. De beschermingsduur is nog niet helemaal opgehelderd. De beschermingsduur is aangetoond tot 4,5 jaar. De serumantilichaamtiteren zijn in onderzoeken stabiel bevonden. Dit duidt op een lange termijn bescherming. Meer zekerheid is nodig over de beschermingsduur, een eventuele booster dosis om de immuniteit te handhaven en de minimale beschermende titer van het vaccin. Er zijn aanwijzingen dat er kruisimmunogeniciteit kan optreden met andere HPV-typen dan de vaccintypen. Deze gegevens zijn echter onvoldoende om hier een uitspraak over te doen. Een eventuele kruisbescherming is interessant omdat 30%-50% van de HPV-typen die een cervixcarcinoom kunnen veroorzaken niet gedekt worden door het HPV-vaccin. Hierdoor blijft het bevolkingsonderzoek noodzakelijk. Het vaccin is niet werkzaam als therapeutikum. Als een besmetting met een van de HPV-typen in het vaccin heeft plaatsgevonden, is het vaccin alleen nog werkzaam tegen de overige typen. Wat de impact van het HPV-vaccin zal zijn op de uiteindelijke incidentie van cervixcarcinoom moet blijken in de praktijk. Het vaccin heeft een therapeutische meerwaarde in de preventie van laesies die zich kunnen manifesteren tot cervixcarcinoom of vulvacarcinoom. De werkzaamheid is op grond van de onderzoeksgegevens optimaal bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16 en 18.

#### **4.b. Effectiviteit**

Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken voornamelijk. Een van de fase III (Future II) heeft een geplande vervolgdur van 10 jaar om dit uit te zoeken. Cervixcarcinoom treedt op 15-20 jaar na een eerste infectie met HPV.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Tijdens het klinische onderzoeksprogramma zijn de meest gerapporteerde bijwerkingen koorts reacties op de injectieplaats zoals erytheem, pijn, zwelling, bloeding en pruritus. Daarnaast is zelden gerapporteerd urticaria en zeer zelden bronchospasme. Tijdens de klinische onderzoeken zijn geen nieuwe bijwerkingen waargenomen.

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van HPV-vaccin beperkt zich met name tot koorts en lokale reacties op de injectieplaats.

**4.d. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen kwaliteit van leven onderzoeken uitgevoerd met HPV-vaccin.

**4.e. Ervaring**

Conclusie: De ervaring met het HPV-vaccin is beperkt.

**4.f. Toepasbaarheid**

In onderzoeksprotocol 011 (subonderzoek van protocol 013) is het gelijktijdige gebruik van HPV-vaccin en hepatitis B vaccin (HB-vaccin) geëvalueerd. De primaire uitkomstmaat betrof de interactie met de immuunrespons van HB-vaccin en HPV-vaccin. Er is non-inferiority aangetoond, maar er zijn wel lagere anti-HB-antilichaamtiteren waargenomen. Hierover is een opmerking opgenomen in de 1B-tekst. De opmerking luidt dat de geometrische gemiddelde anti-HB-antilichaamtiteren lager waren bij gelijktijdige toediening en de klinische relevantie van deze bevinding niet bekend is. De fabrikant is geadviseerd om nogmaals een onderzoek uit te voeren met een andere recombinant hepatitis B vaccin dat verkrijgbaar is in de Europese landen. [Epar, 1B-tekst]

Tijdens de klinische onderzoeken is bij 1770 vrouwen zwangerschap geconstateerd tijdens de toediening van het vaccin (conceptie binnen 30 dagen na een vaccinatie). De congenitale afwijkingen die zijn gevonden bij de vrouwen in de onderzoeksgroep wijken niet significant af van de placebogroep. Wel is een lichte toename van congenitale afwijkingen waargenomen bij een vaccinatie binnen 30 dagen na conceptie. Deze gegevens worden als onvoldoende beschouwd om gebruik tijdens de zwangerschap aan te bevelen. In de 1B-tekst wordt aanbevolen de vaccinatie uit te stellen tot na de zwangerschap.

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over de toepassing van het vaccin bij personen met een verzwakte immuunrespons. De 1B-tekst meldt dat deze personen mogelijk niet reageren op het vaccin. In reviews wordt vaccinatie van deze groep overwogen vanwege een grotere kans op een HPV-infectie. [Roden et al en Collins et al]

Conclusie: Het gelijktijdige gebruik van het HPV-vaccin met andere vaccins behalve het hepatitis B vaccin is niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik met hepatitis B vaccin dient te worden bevestigd met aanvullend onderzoek. Toepassing van het HPV-vaccin tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

**4.g. Gebruiksgemak**

Het vaccin wordt toegediend middels drie intramusculaire injecties met een tussenpoos van 0, 2 en 6 maanden. Het gebruiksgemak verschilt niet van andere veel gebruikte preventieve vaccins.

Conclusie: Het gebruiksgemak verschilt niet van andere veel gebruikte preventieve vaccins.

**5. Overige overwegingen**

### **5.a. Kosten**

*Tabel 4. apotheekinkoopprijs (ex. Btw)*

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering Primaire vaccinatie	Kosten (€) primaire vaccinatie
Gardasil	118,11 per dosis	3 doses	354,33

De noodzaak van een eventuele boosterdosering is niet vastgesteld.

### **5.b. Bijzonderheden**

De mucosale hoog-risico HPV-typen die baarmoederhalskanker veroorzaken worden vooral bij geslachtsverkeer overgebracht. Een belangrijk deel van de infecties wordt via een extra-genitale route (waaronder hand en mond) overgebracht. Condooms bieden daarom geen zekere bescherming tegen een infectie met hoog-risico HPV. Ook bij condoomgebruik komt vrijwel iedereen in aanraking met mucosaal hoog-risico HPV.<sup>16</sup> In een recent onderzoek is echter bewijs aangevoerd dat condoomgebruik het risico van HPV-infectie bij vrouwen wel reduceert.<sup>17</sup>

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van HPV-vaccin**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant geeft aan dat de optimale plaats van het HPV-vaccin is bij meisjes en vrouwen die niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16, 18. Het HPV-vaccin heeft bij deze populatie een duidelijke meerwaarde.

### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De CFH onderschrijft de therapeutische meerwaarde van het HPV-vaccin bij meisjes en vrouwen die niet geïnfecteerd zijn met de HPV-typen 6, 11, 16, 18.

## **7. CFH-advies**

Het humaan papilloma virus vaccin heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. De werkzaamheid van het HPV-vaccin is optimaal bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met HPV-typen 6, 11, 16 en 18. Het vaccin is niet werkzaam als therapeuticum. De beschermingsduur is aangetoond tot 4,5 jaar. De eventuele noodzaak van booster doses is niet vastgesteld.

### **7.a. Achtergrond**

## **8. Literatuur**

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 maart 2007.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13F van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

<sup>1</sup> www.ikcnet.nl

<sup>2</sup> Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. CID 2006; 43: 624-9

<sup>3</sup> Quint WGV, Harmsel WA, Doorn LJ. Vaccinatie tegen humaan papillomavirus ter preventie van baarmoederhalskanker. Ned Tijdschr Geneesk. 2006 24 juni; 150(25).

<sup>4</sup> Collins Y, Einstein MH, Gostout BS et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a review for gynecologic oncologists. Gynecologic oncology 2006; 102: 552-62

<sup>5</sup> www.rivm.nl

<sup>6</sup> Veer van W. thuishet voor screening op baarmoederhalskanker. Graadmeter 3, jaargang 22, mei/juni 2006.

<sup>7</sup> Nationaal Kompas Volksgezondheid versie 3.9. 1 maart 2007. (www.nationaalkompas.nl)

<sup>8</sup> Dunne EF, Unger ER, Sternberg M et al. prevalence of HPV infection among females in the united states. JAMA 2007; 297: 813-19

<sup>9</sup> 1B-tekst Gardasil. Emea 2006

<sup>10</sup> Villa LL, Costa RLR, Petta CA. 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. British Journal of Cancer 2006; 95: 1459-66

<sup>11</sup> Villa LL, Ault KA, Giuliano AR. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 en 18. Vaccine 2006; 24: 5571-83

<sup>12</sup> Villa LL, Costa RLR, Petta CA. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncology 2005.

<sup>13</sup> Epar Gardasil. Emea 2006.

<sup>14</sup> Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? Nature reviews 2006; 6: 753-63

<sup>15</sup> Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus type 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006; 367:1247-55

<sup>16</sup> Rozendaal L. Soa door humaan papillomavirus: niet dweilen zolang de kraan open staat. Infectieziektenbulletin. 2000. jaargang 12 nr 3: 70-72

<sup>17</sup> Winer RL, Hughes JP, Qinghua F et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. NEJM 2006. 354; 25: 2645-54

# Kostenconsequentieraming van opname van humaan papillomavirusvaccin [type 6,11, 16 en 18] (Gardasil®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

## 1. Inleiding

Gardasil® is een niet-infectieus recombinant humaan papillomavirusvaccin tegen humaan papillomavirus type 6,11,16 en 18.

Het vaccin is geregistreerd voor de preventie van hooggradige cervicale dysplasie (cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3), cervixkanker, hooggradige vulvaire dysplastische laesies (vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3) en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus typen 6,11,16 en 18. Langetermijngegevens over daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog.

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van het humaan papillomavirusvaccin bij volwassen vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit van het humaan papillomavirusvaccin bij 9- tot 15-jarigen. Beschermende werkzaamheid is niet geëvalueerd bij mannen. De duur van de bescherming is momenteel niet bekend. Aanhoudende beschermende werkzaamheid werd gedurende 4,5 jaar na voltooiing van de reeks van 3 doses waargenomen. Langere termijn vervolgonderzoeken lopen momenteel. Bij patiënten die vóór de eerste dosis al een besmetting hadden met de relevante HPV-typen van het vaccin werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen.

Humaan papillomavirus (HPV) is de meest voorkomende seksueel overdraagbare virusziekte en is betrokken bij het ontstaan van baarmoederhalskanker. HPV-infecties verlopen in het acute stadium meestal ongemerkt maar een persisterende infectie van sommige subtypen kan baarmoederhalskanker veroorzaken. In Nederland is door een effectief screeningsprogramma het aantal gevallen beperkt tot ongeveer 700 per jaar, waarvan 1/3 dodelijk (n=235) afloopt. Uit cijfers van de integrale kankercentra blijkt dat er in de periode 1999 - 2003 gemiddeld per jaar circa 230 vrouwen overlijden aan baarmoederhalskanker.<sup>1</sup>

De variëteit van papillomavirussen is erg groot. De indeling in verschillende genotypen komt grofweg overeen met serotyperingen. Zo'n 37 HPV-genotypen zijn in staat om de humane geslachtsorganen te infecteren maar deze zijn lang niet allemaal carcinogeen. Een onderzoek uit 2000 onder Amsterdamse vrouwen (n = 3011) toonde aan dat ongeveer 5% van de vrouwen (leeftijd 15-69 jaar) een infectie doormaakt met 1 van de 37 detecteerbare genitale HPV-genotypen, terwijl dit bij vrouwen in de leeftijd van 25-29 jaar zelfs bijna 20% is.<sup>2</sup>

## 2. Uitgangspunten

### *Omvang potentiële gebruikerspopulatie*

Het betreft hier een vaccin tegen een frequent optredend en populatiebreed voorkomende infectie. Hierdoor dient eigenlijk op populatieniveau te worden bepaald wat de meest effectieve en doelmatige vaccinatiestrategie is om besmetting met HPV typen 6, 11, 16 en 18 te voorkomen. Aangezien werkzaamheid nog niet is aangetoond bij mannen en het vaccin niet voor toepassing bij mannen is geregistreerd kan vooralsnog waarschijnlijk geen populatiebrede bescherming met een algemene vaccinatie bereikt worden. In deze raming wordt aangenomen dat het vaccin vooralsnog niet in het rijksvaccinatieprogramma opgenomen wordt.

### *Minimum leeftijd*

Het aantal personen dat potentieel met het HPV-vaccin gevaccineerd zou kunnen worden is zeer groot. In principe komt iedereen die enig risico op HPV-infectie loopt in theorie in aanmerking voor vaccinatie. De fabrikant beperkt zijn raming van het aantal te vaccineren personen tot meisjes en vrouwen tussen 13 en 25 jaar. De ondergrens van 13 jaar is gekozen omdat er van wordt uitgegaan dat het vaccin via het rijksvaccinatieprogramma aan meisjes jonger dan 13 jaar zal worden verstrekt. Deze aanname is verder op geen enkele wijze onderbouwd, het HPV-vaccin is nog niet voor opname in het rijksvaccinatieprogramma beoordeeld. De populatie meisjes die al voor het dertiende jaar seksuele partners heeft en zich bewust is van het risico op HPV-infecties en

baarmoederhalskanker is waarschijnlijk beperkt. Het percentage meisjes dat daarnaast ook nog eens de stap zet om zich te laten vaccineren is waarschijnlijk zeer beperkt. In deze kostenconsequentieraming wordt daarom dezelfde minimumleeftijd van 13 jaar aangehouden.

De werkzaamheid is niet aangetoond bij vrouwen ouder dan 25 jaar. In deze kostenconsequentieraming is dan ook een maximumleeftijd van 25 jaar aangehouden. Dit wil niet zeggen dat er geen vrouwen van 26 jaar of ouder zijn die een wens hebben zich te laten vaccineren. In deze kostenconsequentieraming wordt met deze groep geen rekening gehouden. Gebruik bij vrouwen ouder dan 25 jaar kan wel tot aanzienlijke meerkosten ten laste van het farmaciebudget leiden. De populatie vrouwen die potentieel in aanmerking komt voor vaccinatie wordt gevormd door alle vrouwen tussen 13 en 26 jaar (n= 1,3 miljoen).

Het vaccin is alleen geregistreerd voor gebruik bij vrouwen. Mannen waren niet geïncludeerd in de initiële werkzaamheidstudies. Er is echter wel degelijk onderzoek bij mannen gedaan waaruit blijkt dat ook bij mannen vaccinatie leidt tot een verminderde kans op HPV-infectie. Bij opname in het GVS is de mogelijkheid dan ook zeer reëel dat ook mannen het vaccin zullen willen gebruiken. Dit met doel om zo beschermd te worden tegen infectie met HPV type 6 en 11 die kan leiden tot anogenitale wratten en tegelijkertijd beschermd te worden tegen infectie met HPV type 16 en 18 waarmee besmetting van de seksuele partner kan worden voorkomen. In deze kostenconsequentieraming is gebruik door mannen niet meegenomen. Dit laat echter onverlet dat het gebruik van humaan papillomavirus vaccin door mannen kan leiden tot aanzienlijke meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

#### *Mate van gebruik door vrouwen*

Vanwege het feit dat hier gaat om een vaccinatie ter preventie van ziekteverschijnselen en niet van een behandeling van een ziekte zelf is het lastig om een adequate schatting te maken van het aantal vrouwen dat gebruik zal maken van de mogelijkheid tot vaccinatie. De fabrikant schat op basis van niet nader gespecificeerde NIPO data dat van de 13-15 jarige meisjes 90% bereid zal zijn gevaccineerd te worden.

De fabrikant stelt verder dat circa 20% op de hoogte is van het bestaan van het vaccin en dat 10% naar aanleiding van deze informatie een bezoek zal brengen aan de huisarts. De huisarts zal naar schatting van de fabrikant in 80% van de gevallen bereid zijn om het vaccin te geven. De fabrikant gaat uit van een therapietrouw van 80% zodat uiteindelijk 1,15% van alle meisjes tussen 13 en 15 jaar in het eerste jaar met het HPV-vaccin behandeld zal gaan worden. De fabrikant schat dat dit na drie jaar opgelopen zal zijn tot 3% per jaar. In totaal zullen er in deze drie jaar naar verwachting van de fabrikant 6,3% van alle 13 tot 15 jarige meisjes gevaccineerd zijn. Waar deze schattingen op gebaseerd zijn wordt niet vermeld.

Voor de groep 16-25 jarigen hanteert de fabrikant een overeenkomstige ramingmethodiek waarbij de percentages vaccinatiebereidheid (90%), huisartsbereidheid (80%) en therapietrouw (80%) gelijk zijn maar de bekendheid met het bestaan van het vaccin (20% in jaar 1 en 35% in jaar 3) en de huisartsbezoekbereidheid (50%) hoger liggen dan in de groep 13-15 jarigen. Dit resulteert in een raming van de fabrikant dat na drie jaar in totaal 23,8% van deze groep vrouwen gevaccineerd zal zijn.

In onderstaande tabel is de raming van de fabrikant in tabelvorm weergegeven.

	Leeftijdscategorie			
	13 t/m 15 jaar		16 t/m 25 jaar	
	Percentage	Aantal vrouwen	Percentage	Aantal vrouwen
Totale bevolking (CBS)	100%	298.000	100%	963.000
Percentage vrouwen dat bereid is zich te vaccineren (NIPO)	90%	268.200	90%	866.700
Vaccinatiebereidheid huisarts	80%	214.560	80%	693.360
Therapietrouw	80%	171.648	80%	554.688
Percentage vrouwen dat bekend is met het vaccin:				
Jaar 1	20%	34.330	20%	110.938
Jaar 2	27,5%	47.203	27,5%	152.539
jaar 3	35%	60.077	35%	194.141
Percentage vrouwen dat bekend is met het vaccin en dat naar de huisarts gaat met een vaccinatieverzoek:				
Jaar 1	10%	3.433	50%	55.469
Jaar 2	12,50%	5.900	50%	76.270
jaar 3	15%	9.012	50%	97.070
Totaal aantal gevaccineerde vrouwen na drie jaar		18.345		228.809
Cumulatieve vaccinatiegraad na drie jaar		6,16%		23,76%

Bij de hier gehanteerde methodiek kunnen de nodige vraagtekens gezet worden, de percentages zijn namelijk gebaseerd op enquêtes die gehouden zijn voordat het vaccin geregistreerd was. Er kan worden aangenomen dat de gevonden percentages na registratie, eventuele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem en het rijksvaccinatieprogramma, media-aandacht en marketing door de fabrikant nog zullen wijzigen. De percentages therapietrouw en het percentage vrouwen dat überhaupt bereid is zich te laten vaccineren lijken redelijk. Echter er wordt in deze raming van uitgegaan dat therapietrouw van invloed is op het aantal te vaccineren vrouwen. Dit is incorrect aangezien niet-therapietrouwe vrouwen wel degelijk gevaccineerd worden echter niet in voldoende mate. Deze vrouwen maken wel degelijk kosten. Hiervoor is in deze kostenconsequentieraming de therapietrouw meegenomen bij de berekening van de kosten en niet bij de berekening van de aantallen te vaccineren vrouwen. Wat de reden is dat een huisarts in 20% van de gevallen niet bereid is om de vaccinatie voor te schrijven is onduidelijk.

De fabrikant beperkt zich in de raming tot een periode van drie jaar. Het is onduidelijk of de fabrikant verwacht dat er na deze drie jaar nog meer vrouwen uit hetzelfde bevolkingscohort gevaccineerd zullen worden. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een tijdshorizon van vijf jaar omdat verwacht wordt dat het vaccineren van de gehele groep patiënten langer duurt dan drie jaar. Hierdoor komt een meer reële schatting van de gemiddelde kosten per jaar tot stand. Er wordt hierbij van uitgegaan dat na deze vijf jaar iedereen die zich heeft willen laten vaccineren dit gedurende deze tijd gedaan heeft. Na deze vijf jaar zijn er dus geen kosten meer voor vaccinatie. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten voor het cohort vrouwen wat in 2006 tussen de 13 en 26 jaar oud was. De groep meisjes die gedurende deze vijf jaar de leeftijd van 13 jaar bereikt is buiten beschouwing gehouden (circa 500.000 meisjes).

De bekendheid met het bestaan van het vaccin lijkt door de fabrikant wat aan de lage kant geschat. Verwacht kan worden dat wanneer het vaccin in het GVS wordt opgenomen deze percentages hoger zullen uitvallen. Deze bekendheid is afhankelijk van de strategie die de fabrikant toepast om deze bekendheid te vergroten.



Het CVZ gaat in haar raming uit van drie scenario's waarbij de cumulatieve vaccinatiegraad na vijf jaar varieert. In onderstaande tabel staan de verschillende scenario's weergegeven.

Overzicht doorgerekende scenario's		
Scenario	Cumulatieve vaccinatiegraad over vijf jaar	
	13 t/m 15	16 t/m 25
Laag (fabrikant)	6%	24%
Gemiddeld	12%	42%
Hoog	18%	60%

Hierbij dient te worden aangemerkt dat het zeer moeilijk te voorspellen valt in welke mate meisjes en vrouwen de wens hebben zich te laten vaccineren. Het gaat om een seksueel overdraagbare aandoening waarbij emotionele factoren en risicoperceptie een grote rol spelen. Om hier rekening mee te houden is in de scenario's uitgegaan van een grote range in cumulatieve dekkinggraad. Een meer exacte verwachting is in dit stadium niet mogelijk.

#### *Dosering en duur van gebruik*

De HPV-vaccinatie bestaat uit drie injecties. In deze raming wordt uitgegaan van een therapietrouw van 80%. Hierbij wordt aangenomen dat 80% van de vrouwen alle drie injecties ontvangt en 20% slechts één. De fabrikant neemt aan dat door middel van een volledige vaccinatie de meerderheid van de gevaccineerden levenslang beschermd zal blijven. Ondanks dat bescherming slechts is aangetoond tot 4,5 jaar is deze aanname in deze kostenconsequentieraming overgenomen<sup>3</sup>. Wanneer zou blijken dat het vaccin geen levenslange bescherming biedt zou potentieel een boostervaccinatie noodzakelijk zijn. Dit leidt tot extra meerkosten welke door de grote patiëntenaantallen omvangrijk kunnen zijn.

#### *Kosten*

De apotheekinkoopprijs van het vaccin bedraagt € 118,11 per flacon van 0,5 ml. Wanneer uitgegaan wordt van 1 recept per flacon bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget € 373, -. De kosten voor het toedienen bedragen naar opgave van de fabrikant € 21,14 per injectie. Vaccinatie van één persoon kost dus in totaal € 437, -. € 373,- komt ten laste van het farmaciebudget en € 63, - ten laste van het zorgbudget. Volgens de fabrikant bedraagt het tarief voor een tweede en derde vaccinatie de helft van die van de eerste indien een assistent het vaccin toedient. Indien dit daadwerkelijk zo is vallen de kosten voor het gezondheidszorgbudget 33% lager uit. Rekening houdend met een therapietrouw van 80% bedragen de gemiddelde kosten per persoon bij wie vaccinatie wordt gestart € 379, -. Hiervan komt € 324, - ten laste van het farmaciebudget en € 55, - ten laste van het zorgbudget.

### **3. Kostenconsequentieraming**

In onderstaande tabel staan de uitkomsten van de doorrekening van bovenstaande uitgangspunten weergegeven.

Kostenconsequentieraming opname van HPV-vaccin in het geneesmiddelenvergoedingssysteem									
Scenario	Cumulatieve vaccinatiegraad over vijf jaar		Totaal aantal te vaccineren personen over een periode van vijf jaar	Cumulatieve kosten over vijf jaar			Gemiddelde kosten per jaar		
	13 t/m 15 jaar	16 t/m 25 jaar		Farmaciebudget (1 = 1 miljoen)	Gezondheidszorgbudget (1 = 1 miljoen)	Totaal (1 = 1 miljoen)	Farmaciebudget (1 = 1 miljoen)	Gezondheidszorgbudget (1 = 1 miljoen)	Totaal (1 = 1 miljoen)
Laag	6%	24%	249.000	€ 81	€ 14	€ 94	€ 20	€ 3	€ 24
Gemiddeld	22%	42%	470.000	€ 152	€ 26	€ 178	€ 38	€ 6	€ 44
Hoog	32%	60%	673.000	€ 218	€ 37	€ 255	€ 54	€ 9	€ 64

#### 4. Conclusie

Een complete vaccinatie kost €437, - per persoon, inclusief de kosten van de toediening. Wanneer uitgegaan wordt van de schatting dat in een periode van vijf jaar alle vrouwen uit het cohort vrouwen van 13 tot en met 25 jaar die gevaccineerd willen worden ook daadwerkelijk gevaccineerd zullen zijn bedragen de cumulatieve meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen de 81 en 218 miljoen euro over een periode van vijf jaar. Na deze vijf jaar worden er geen vrouwen meer gevaccineerd en worden er geen kosten meer voor het vaccin gemaakt. Wanneer er wordt uitgegaan van het gemiddelde scenario, waarin gedurende vijf jaar 22% van de meisjes van 13 tot en met 15 jaar wordt gevaccineerd en 42% van de vrouwen van 16 tot en met 25 jaar, bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget 152 miljoen euro en de kosten ten laste van het gezondheidszorgbudget 26 miljoen euro. De totale kosten voor het vaccin en de toediening (uitgaande van 80% therapietrouw) bedragen dan 178 miljoen euro. Gemiddeld is dit 35,6 miljoen euro per jaar. De hier gepresenteerde raming gaat echter gepaard met grote onzekerheid over het te verwachten aantal vrouwen dat gevaccineerd zal gaan worden. Daarnaast is er nog geen werkzaamheid aangetoond na 4,5 jaar, het is dan ook nog onduidelijk of er een boostervaccin benodigd is. Een eventueel boostervaccin leidt tot extra meerkosten in de toekomst. Gebruik van het vaccin door jongens en mannen of door vrouwen ouder dan 25 jaar is niet uitgesloten, dit gaat gepaard met, potentieel, omvangrijke meerkosten.

#### 5. Referenties

1. Kennisnetwerk Integrale Kankercentra, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl). geraadpleegd op 09-01-2006.
2. Jacobs, M. V.; Walboomers, J. M.; Snijders, P. J.; Voorhorst, F. J.; Verheijen, R. H.; Franssen-Daalmeijer, N., and Meijer, C. J. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int. J. Cancer* 87, 221-277 (2000).
3. Farmacotherapeutisch rapport humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®). College voor zorgverzekeringen. Diemen 2007.