

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

Uw brieven van  
11 maart 2008  
en 28 april 2008

Uw kenmerk  
Farmactec/FZ-2836339  
GMT/VDG 2847449

Datum  
23 februari 2009

Ons kenmerk  
PAK/28105465

Behandeld door  
mevr. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
GVS beoordeling Cervarix®

Geachte heer Klink,

In uw brief van 11 maart 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke beoordeling uit te voeren of het geneesmiddel Cervarix® 20 microgram, suspensie voor injectie, in aanmerking komt voor een opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Cervarix®, een bivalent vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18, is geregistreerd voor de preventie van premaligne cervicale laesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door HPV typen 16 en 18. De therapeutische indicaties van Cervarix® zijn gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij vrouwen van 15 tot en met 25 jaar na vaccinatie met Cervarix® en op het aantonen van immunogeniciteit van het vaccin bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10 tot en met 25 jaar.

Kort na dit beoordelingsverzoek heeft de Gezondheidsraad (GR) een advies aan u uitgebracht over de opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De GR beveelt u aan de vaccinatie tegen het HPV in het RVP op te nemen voor 12-jarige meisjes en een inhaalvaccinatieprogramma uit te voeren voor meisjes van 13 tot en met 16 jaar. Tevens geeft de GR u in overweging het CVZ te laten beoordelen of vaccinatie van meisjes en vrouwen van 17 jaar en ouder in aanmerking komt voor vergoeding via het GVS. Naar aanleiding hiervan heeft u in een aanvullende brief (d.d. 28 april 2008) het CVZ gevraagd de GVS-beoordeling van Cervarix® toe te spitsen op de doelgroep van meisjes en vrouwen van 17 jaar en ouder. In concreto betekent dit dat het gaat om meisjes/vrouwen van 17 tot en met 25 jaar.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/05 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies vastgesteld.

### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het bivalente HPV-vaccin niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Cervarix® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. De doelmatigheid is onvoldoende onderbouwd.

### Achtergrond

Een genitale infectie met humaan papillomavirus (HPV) is de belangrijkste oorzaak van baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Het humaan papillomavirus is seksueel overdraagbaar en een HPV-infectie is zeer besmettelijk. Van dit virus zijn meer dan 100 typen geïdentificeerd. Ongeveer 70% van de gevallen met 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 bij een klein aantal tot baarmoederhalskanker. In de meeste gevallen ruimt de natuurlijke afweer van de vrouw de binnengedrongen virus(sen) op. HPV-infecties verlopen in het acute stadium meestal ongemerkt maar een persisterende infectie met sommige subtypen kan baarmoederhalskanker veroorzaken. Baarmoederhalskanker ontwikkelt zich ongeveer 10-15 jaar na de HPV-infectie. In Nederland is door een effectief screeningsprogramma (bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker) het aantal ziektegevallen beperkt tot ongeveer 600 per jaar. Jaarlijks overlijden er 200 á 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker.

Cervarix® is een niet-infectieus recombinant humaan papillomavirusvaccin tegen humaan papillomavirus typen 16 en 18. Het vaccin is geregistreerd voor de preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus typen 16 en 18.

De fabrikant claimt dat Cervarix®, als aanvulling op het screeningsprogramma bij de preventie van baarmoederhalskanker, een therapeutische meerwaarde heeft voor meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10 tot en met 25 jaar. Voor de vaccinatie van meisjes/vrouwen van 17 tot en met 25 jaar vraagt de fabrikant een opname van Cervarix® in het GVS en plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

### Uitkomsten beoordeling

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, moet eerst worden beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met enig reeds in het GVS opgenomen geneesmiddel. Dat is niet het geval. Bij eventuele opname van Cervarix® in het GVS kan dit middel daarom niet geplaatst worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Om te beoordelen of Cervarix® geplaatst kan worden op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde van dit middel, de doelmatigheid van deze toepassing en een raming van de kosten te worden bepaald.

Bij de medisch inhoudelijke beoordeling van Cervarix® is dit middel vergeleken met het andere beschikbare HPV-vaccin, Gardasil®. Gardasil® is niet opgenomen in het GVS. Op uw vraag of Cervarix® als onderling vervangbaar is te beschouwen met Gardasil® (uw brief van 11 maart jl.) heeft de CFH het volgende geconcludeerd: De gemeenschappelijke indicatie van beide vaccins is preventie van baarmoederhalskanker en de voorstadia ervan, als gevolg van infectie met HPV-typen 16 en 18. De indicatie voor Gardasil® omvat daarnaast preventie van hooggradige vulvaire dysplastische afwijkingen (graad 2 of meer) en anogenitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV-typen 6, 11, 16 en 18. Deze wratten komen vaker voor dan baarmoederhalskanker. Omdat er geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied zijn Cervarix® en Gardasil® niet te beschouwen als onderling vervangbaar.

Over de therapeutische waarde van Cervarix® heeft de CFH het volgende geconcludeerd: Ter preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en baarmoederhalskanker als gevolg van infectie met HPV-type 16 of 18 heeft Cervarix® een waarde die gelijk is aan die van Gardasil®. Deze typen veroorzaken 70-75% van de cervixcarcinomen. Langetermijngegevens over de beschermingsduur van het vaccin en over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken.

Verder concludeert de CFH dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Diverse aannames zijn onvoldoende onderbouwd (bijvoorbeeld over de effectiviteit, de geclaimde kruisbescherming en de aangenomen volledige therapietrouw). Daarnaast is de berekening van de utiliteiten en de kosten onvoldoende onderbouwd.

Een complete vaccinatie kost €288,- per persoon, inclusief de kosten van toediening maar exclusief materiaalkosten. Wanneer uitgegaan wordt van de schatting dat in een periode van 5 jaar 24-60% uit het cohort vrouwen van 17-25 jaar gevaccineerd zullen zijn, bedragen de cumulatieve meerkosten ten laste van het farmaciebudget 60-150 miljoen euro over een periode van 5 jaar. Wanneer er wordt uitgegaan van het midden scenario waarin gedurende 5 jaar 42% van de vrouwen van 17-25 jaar worden gevaccineerd, bedragen de totale kosten 105 miljoen euro. Gemiddeld is dit 21 miljoen euro per jaar, maar het valt te verwachten dat het grootste gedeelte van de kosten gedurende de eerste paar jaar gemaakt zal worden. De hier gepresenteerde raming gaat gepaard met grote onzekerheid over het te verwachten aantal vrouwen dat zich laat vaccineren. Daarnaast is er nog geen werkzaamheid aangetoond na 6,4 jaar (vanaf de eerste vaccinatie); het is dan ook nog onduidelijk of een boostervaccin op termijn nodig is. Een eventueel boostervaccin leidt tot extra meerkosten in de toekomst.

#### Reactie belanghebbende partijen.

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. Er is een reactie ontvangen van zeven partijen, deze zijn: GlaxoSmithKline BV (GSK), de Nederlandse Federatie van kankerpatiëntenvereniging (NFK), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), SOA Aids Nederland, Stichting Olijf en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). Tevens is er een hoorzitting gehouden met de fabrikant.

Zowel het NHG als ZN zijn het eens met het voorstel van het CVZ om Cervarix® niet op te nemen in het GVS. Soa Aids Nederland en GSK pleiten voor een opname. Stichting Olijf heeft geen expliciete uitspraak gedaan of Cervarix® opgenomen moet worden in het GVS, maar de Stichting wil vóór alles inzetten op preventie. De NFK en de NVOG laten weten geen commentaren te hebben op het conceptadvies.

Verder zijn het NHG en ZN beide van mening dat een mondelinge evaluatie door de huisarts als selectie criterium voor het wel of niet vaccineren niet de juiste methode is en bovendien niet doelmatig. Daarnaast is het NHG van mening dat vergoeding van HPV-vaccinatie uitsluitend via het RVP voor de aangewezen leeftijdscategorieën op dit moment het meest in overeenstemming is met de (beperkte) stand van de wetenschap.

De fabrikant GSK heeft bezwaar aangetekend tegen het voorstel om Cervarix® niet op te nemen in het GVS. De fabrikant is van mening dat het inhoudelijke advies van het CVZ onvoldoende zorgvuldig is en heroverweging behoeft.

Na hoor en wederhoor heeft het CVZ geen onzorgvuldigheid in de behandeling kunnen constateren.

#### Overwegingen CVZ:

- Cervarix® is een niet-infectieus recombinant humaan papillomavirusvaccin tegen humaan papillomavirus typen 16 en 18. Het vaccin is geregistreerd voor de preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus typen 16 en 18. Lange termijngegevens over daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. De duur van de bescherming is momenteel niet bekend. Aanhoudende beschermende werkzaamheid tegen 12 maanden persisterende infectie veroorzaakt door HPV-16 and HPV-18 werd gedurende 6,4 jaar na de eerste vaccinatie waargenomen. Bij patiënten die vóór de eerste dosis al een besmetting hadden met het HPV-type 16 en/of 18 werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen voor dat type waarmee de patiënt al

besmet was. Cervarix® is niet geëvalueerd bij mannen. Het toepassen van Cervarix® wordt niet aanbevolen bij meisjes jonger dan 10 jaar.

- De minister heeft besloten dat HPV-vaccinatie vanaf september 2009 opgenomen zal zijn in het Rijksvaccinatieprogramma en dat het inhaalprogramma in de loop van 2009 van start kan gaan. Deze aanbesteding is gegund aan de fabrikant van Cervarix®. Dit houdt in dat de meisjes die in de doelgroepen vallen (12 tot en met 16 jaar) met het middel Cervarix® zullen worden ingeënt via het RVP.
- Voor individuele vaccinatie (vaccinatie op verzoek) bij meisjes/vrouwen van 17 tot en met 25 jaar heeft de CFH Cervarix® beoordeeld. Naar het oordeel van de CFH is Cervarix® bij de preventie van baarmoederhalskanker therapeutisch gelijkwaardig aan het andere beschikbare, maar niet in het GVS opgenomen humaan papillomavirusvaccin Gardasil®. In vergelijking met geen vaccinatie hebben beide vaccins een therapeutische meerwaarde. De doelmatigheid van deze toepassing is onvoldoende onderbouwd, opname in het GVS gaat gepaard met hoge kosten.
- Cervarix® is geen therapeutikum. Dit middel is alleen effectief bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met humaan papillomavirus type 16 en/of 18. Seksueel actief zijn betekent niet daadwerkelijk geïnfecteerd zijn met het HPV, maar in de praktijk leidt deze eis waarschijnlijk tot diagnostiek waarvan het nut niet vaststaat. Seronegativiteit kan alleen via bloedonderzoek worden aangetoond. Een mondelinge risico-evaluatie door de huisarts kan niet met zekerheid uitsluitel geven of het meisje inderdaad niet geïnfecteerd is (geweest) met de betreffende typen HPV. Met als gevolg dat alle meisjes/vrouwen van 17 tot en met 25 jaar die zich melden, in de praktijk gevaccineerd zullen gaan worden.
- Door het ontbreken van risicoselectie is het vaccineren op individuele basis niet doelmatig. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) neemt ook het standpunt in dat het onjuist en ondoelmatig is om een mondelinge risico-evaluatie over het al of niet seksueel actief zijn, gekoppeld aan de leeftijd, als selectie criterium voor het al dan niet vergoeden van het vaccin te gebruiken. Het NHG is ook van mening dat het voor de hand ligt om HPV-dragerschap als criterium te hanteren voor vaccinatie en niet een mondelinge evaluatie door de huisarts. Deze opvatting wordt gedeeld door ZN.
- Het virus is niet werkzaam bij meisjes/vrouwen die reeds besmet zijn met het virus. Vaccineren van deze groep leidt niet alleen tot ondoelmatigheid, maar geeft ook een schijnveiligheid.
- Naast de beoordeling van Cervarix® is het CVZ op dit moment ook bezig met de herbeoordeling van Gardasil®. Het gaat hierbij om het toepassen van Gardasil® bij 17- en 18 jarige meisjes. Aan de hand van de herbeoordeling van Gardasil® heeft de Advies Commissie Pakket (ACP) van het CVZ op 10 oktober 2008 gesproken over HPV-vaccinatie bij meisjes/vrouwen buiten het RVP. Volgens de ACP is een maatschappelijke discussie over het vaccineren tegen HPV op individuele basis op dit moment prematuur, omdat de doelmatigheid onvoldoende is onderbouwd. Mocht deze onderbouwing in de toekomst wel voldoende zijn, dan adviseert de ACP het dossier te laten terugkomen in de ACP-vergadering. Verder wijst de ACP nogmaals op het belang van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker: vaccinatie tegen het HPV biedt geen volledige bescherming, bevolkingsonderzoek is en blijft noodzakelijk. Bij HPV-vaccinatie heeft een eenduidig recht van de verzekerde op deze vaccinatie via één systeem de voorkeur boven een versnipperde aanspraak via twee verschillende kanalen. Het CVZ neemt deze adviezen van de ACP over.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u het HPV-vaccin Cervarix® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 09/05**

### **HPV-vaccin (type 16 en 18) (Cervarix®)**

vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 november 2008

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

28025418

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	3. Voorstel fabrikant
1	4. Beoordeling opname in het GVS
1	4.a.1. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	4.a.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	4.a.3. Standaarddosering
2	4.a.4. Conclusie plaats in het GVS
2	5. Therapeutische waardebeoordeling
3	5.a.1. Conclusie therapeutische waarde
3	6. Beoordeling doelmatigheid
3	7. Kostenconsequentieraming
4	8. Conclusie

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

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 11 maart 2008
2. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 28 april 2008
3. Farmacotherapeutisch rapport Cervarix®
4. Farmaco-economisch rapport Cervarix®
5. Kostenconsequentieraming Cervarix®

## 1. Inleiding

In de brief van 11 maart 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Cervarix®. In de brief van 28 april 2008 heeft de minister aanvullend gevraagd om de beoordeling toe te spitsen op de doelgroep van meisjes en vrouwen van 17 jaar en ouder.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### *Samenstelling*

Virusachtige deeltjes van het L1-mantelwit van de HPV-typen 16 (20 microg) en 18 (20 microg).

### *Geregistreeerde indicatie*

Preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18.

## 3. Voorstel fabrikant

De fabrikant meent dat Cervarix van meerwaarde is voor 10-25-jarige meisjes en vrouwen, als aanvulling op het screeningsprogramma, op grond van aangetoonde effectiviteit bij 15-25-jarige vrouwen en immunogeniciteit bij 10-25-jarige meisjes en vrouwen.

Voordat de minister in april 2008 de leeftijdscategorie anders vaststelde, stelde de fabrikant voor om Cervarix op te nemen op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekeringen voor 13-17-jarige meisjes, als aanvulling op een door de Gezondheidsraad geadviseerde uitbreiding van het Rijksvaccinatieprogramma en op het bestaande screeningsprogramma. De reden voor 1B is dat er geen HPV-vaccin in het GVS is opgenomen.

## 4. 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 Gardasil is niet in het GVS opgenomen. Omdat het wel het bestaande vaccin is tegen baarmoederhalskanker, is de therapeutische waarde van Cervarix bepaald ten opzichte van die van Gardasil. De vergelijking is te vinden in het Farmacotherapeutisch rapport over Cervarix.

### *4.a.1. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

### *Gelijksoortig indicatiegebied*

De gemeenschappelijke indicatie van beide vaccins is preventie van baarmoederhalskanker en de voorstadia ervan, als gevolg van infectie met HPV-typen 16 en 18. De indicatie voor Gardasil omvat daarnaast preventie van hooggradige vulvaire dysplastische afwijkingen (graad 2 of meer) en anogenitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV-typen 6,

11, 16 en 18. Deze wratten komen vaker voor dan baarmoederhalskanker.

*Conclusie:* er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

***Gelijke toedieningsweg***

Beide vaccins worden intramusculair toegediend.

*Conclusie:* er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

De leeftijdscategorieën overlappen: de indicatie van beide vaccins is gebaseerd op aangetoonde werkzaamheid bij vrouwen in de leeftijd van 15-25 jaar (Cervarix) danwel 16-25 jaar (Gardasil) en op immunogeniciteit bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 10-25 jaar (Cervarix) danwel 9-15 jarige kinderen en adolescenten (Gardasil).

*Conclusie:* beide vaccins zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Op basis van de beperkte beschikbare data hebben de vaccins een vergelijkbare werkzaamheid wat betreft de preventie van baarmoederhalskanker, maar niet wat betreft de preventie van anogenitale wratten en hooggradige vulvaire dysplastische afwijkingen. Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar.

*Conclusie:* er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

***4.a.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Er is geen middel in het GVS opgenomen ter preventie van baarmoederhalskanker. Daarom is Cervarix niet te beschouwen als onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

***4.a.3. Standaarddos***

Beide vaccins worden in 3 doses van 0,5 ml toegediend, op 3 momenten (Cervarix: t = 0, 1 en 6 maanden; Gardasil: t = 0, 2 en 6 maanden).

Per 0,5 ml bevat Cervarix de HPV-typen 16 (20 microg) en 18 (20 microg) en Gardasil de HPV-typen 6 (20 microg), 11 (40 microg), 16 (20 microg) en 18 (20 microg).

***4.a.4. Conclusie plaats in het GVS***

Cervarix kan niet worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Daarom is een therapeutische waardebeoordeling aan de orde.

## **5. Therapeutische waardebeoordeling**

Op grond van beperkte gegevens zijn Cervarix en Gardasil even werkzaam ter preventie van HPV-16- en -18-gerelateerde baarmoederhalsafwijkingen. Beide vaccins hebben globaal vergelijkbare bijwerkingen. Gegevens over de kwaliteit van leven na HPV-vaccinatie zijn niet beschikbaar. De ervaring met



beide vaccins is beperkt. Ze kunnen worden toegepast bij personen met een intacte afweer en stolling. Er zijn geen interacties bekend. Het gebruiksgemak van de vaccins is gelijk.

#### *5.a.1. Conclusie therapeutische waarde*

Ter preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en baarmoederhalskanker als gevolg van infectie met HPV-type 16 of 18 heeft Cervarix® een waarde die gelijk is aan die van Gardasil®. Deze typen veroorzaken 70-75% van de cervixcarcinomen. Langetermijngegevens over de beschermingsduur van het vaccin en over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken.

## **6. Beoordeling doelmatigheid**

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Diverse aannames zijn onvoldoende onderbouwd (bijvoorbeeld over de effectiviteit, de geclaimde kruisbescherming en de aangenomen volledige therapietrouw). Daarnaast is de berekening van de utiliteiten en de kosten onvoldoende onderbouwd.

Met name geldt ook - voor de analyse waarin Cervarix® in combinatie met screening wordt vergeleken met Gardasil® in combinatie met screening - dat het percentage genitale wratten veroorzaakt door HPV-types 6 en 11 onvoldoende onderbouwd is.

Het model is op diverse aspecten niet inzichtelijk (bijvoorbeeld ten aanzien van de exact aangenomen beschermingsduren van Cervarix® en Gardasil® in de onderlinge vergelijking en ten aanzien van de beschrijving en ontwerp van het elektronische model).

## **7. Kostenconsequentieraming**

Een complete vaccinatie kost €288,- per persoon, inclusief de kosten van toediening maar exclusief materiaalkosten.

Wanneer uitgegaan wordt van de schatting dat in een periode van 5 jaar 24-60% van de vrouwen uit het cohort vrouwen van 17-25 jaar gevaccineerd zullen zijn bedragen de cumulatieve meerkosten ten laste van het farmaciebudget 60-150 miljoen euro over een periode van 5 jaar. Wanneer er wordt uitgegaan van het scenario waarin gedurende 5 jaar 42% van de vrouwen van 17-25 jaar worden gevaccineerd, bedragen de totale kosten 105 miljoen euro. Gemiddeld is dit 21 miljoen euro per jaar, maar het valt te verwachten dat het grootste gedeelte van de kosten gedurende de eerste paar jaar gemaakt zal worden. De hier gepresenteerde raming gaat gepaard met grote onzekerheid over het te verwachten aantal vrouwen dat zich

laat vaccineren. Daarnaast is er nog geen werkzaamheid aangetoond na 6,4 jaar (vanaf de eerste vaccinatie); het is dan ook nog onduidelijk of een boostervaccin nodig is. Een eventueel boostervaccin leidt tot extra meerkosten in de toekomst.

## **8. Conclusie**

Het humaan papillomavirusvaccin Cervarix is niet onderling vervangbaar met Gardasil. Bij de preventie van baarmoederhalskanker hebben Cervarix en Gardasil een gelijke therapeutische waarde.

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

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport: vaccin tegen HPV-typen 16 en 18 (Cervarix®) bij de indicatie 'preventie van baarmoederhalskanker'

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het vaccin tegen HPV-typen 16 en 18 (Cervarix®), als suspensie voor injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met het vaccin tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Op grond van beperkte gegevens is Cervarix® ter preventie van HPV-16 of -18 gerelateerde baarmoederhalsafwijkingen even werkzaam als Gardasil®. Beide vaccins hebben globaal vergelijkbare bijwerkingen. De ervaring met beide vaccins is beperkt. Ze kunnen worden toegepast bij personen met een intacte afweer en stolling. Er zijn geen interacties bekend. Het gebruiksgemak van de vaccins is gelijk.

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

Ter preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en baarmoederhalskanker als gevolg van infectie met HPV-type 16 of 18 heeft Cervarix® een waarde die gelijk is aan die van Gardasil®. Deze typen veroorzaken 70-75% van de cervixcarcinomen. Langetermijngegevens over de beschermingsduur van het vaccin en over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	humaan papillomavirus(HPV)vaccin, typen 16 en 18
<b><i>Samenstelling</i></b>	suspensie voor injectie 0,5 ml; bevat: virusachtige deeltjes van het L1-manteleiwit van de HPV-typen 16 (20 microg) en 18 (20 microg)
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	preventie van premaligne cervicale lesies en baarmoederhalskanker veroorzaakt door humaan papillomavirus (HPV) typen 16 en 18.
<b><i>Dosering</i></b>	0,5 ml intramusculair op t = 0, 1 en 6 maanden
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	vaccinatie leidt tot de aanmaak van antilichamen tegen HPV-typen 16 en 18, waardoor het immuunsysteem bij een nieuwe blootstelling aan die virustypen sneller specifieke antilichamen kan maken en schade aan het lichaam kan voorkomen
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	De Gezondheidsraad heeft op 1 april 2008 geadviseerd vaccinatie tegen HPV-infectie op te nemen in het rijksvaccinatieprogramma voor meisjes in de leeftijd van 12 jaar. Voor meisjes van 13-16 jaar adviseert zij een inhaalprogramma. Verder geeft de raad de minister in overweging het CVZ te laten beoordelen in hoeverre vaccinatie van meisjes en vrouwen van $\geq 17$ jaar in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst die zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### **3.a. Toepassingsgebied**

Het humaan papillomavirus (HPV) komt het meeste voor bij jongeren, die het verspreiden door seksueel contact. Meer dan 90% van de HPV-infecties heeft een subklinisch beloop en is na 1-2 jaar niet meer aantoonbaar.

Er zijn meerdere HPV-typen die bij persisteren van de infectie kunnen leiden tot verschillende aandoeningen. Indien infectie met HPV-16 of -18 persisteert, kan cervicale intra-epitheliale neoplasie ontstaan. Deze afwijking is te beschouwen als een voorstadium van baarmoederhalskanker, waarbij graad 1 het minst ernstig is en graad 3 overeenkomt met carcinoma in situ. De cervixafwijking verdwijnt vaak spontaan: graad 1 in 57% van de gevallen, graad 2 in 43% en graad 3 in 32%.<sup>1</sup>

Vrijwel alle gevallen van baarmoederhalskanker zijn het gevolg van een HPV-infectie. Meestal (70-75%) gaat het om HPV-16 of -18. In Nederland wordt baarmoederhalskanker jaarlijks bij circa 600 vrouwen gediagnosticeerd (in de jaren 2000-2003: 680, 604, 644, 584), met de hoogste incidentie bij vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar, terwijl elk jaar circa 200 vrouwen aan deze ziekte overlijden (2000-2003: 258, 243, 187, 214).<sup>2</sup> De 5-jaarsoverleving na behandeling liep in de periode 1988-2005 uiteen van 43% bij vrouwen  $\geq$  75 jaar tot 84% bij vrouwen  $<$  45 jaar (cijfers voor regio Amsterdam).<sup>2</sup>

De incidentie en de sterfte aan baarmoederhalskanker dalen sinds 1960 en vooral sinds 1970. In de periode 1989-2003 daalde de incidentie met 32% en de sterfte met 39%, vooral bij vrouwen ouder dan 60 jaar.<sup>3</sup> Een belangrijke reden voor de daling is de landelijke screening op premaligne afwijkingen; deze is opgezet in de jaren zeventig en sinds 1996 landelijk dekkend.

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

Preventie van baarmoederhalskanker vindt plaats in de vorm van vroegdiagnostiek in het landelijk bevolkingsonderzoek. Daarbij worden elke 5 jaar uitstrijkjes gemaakt en cervixcellen onderzocht van vrouwen in de leeftijd van 30-60 jaar. Indien afwijkende cellen worden gevonden, ondergaan de vrouwen aanvullende diagnostiek en zo nodig behandeling.

Preventie van HPV-infectie door gebruik van condooms halveert slechts de kans op besmetting.<sup>4</sup>

Vaccinatie tegen HPV is een andere preventieve mogelijkheid. Vooral omdat vaccinatie niet beschermt tegen andere HPV-typen dan waartegen is gevaccineerd, blijft routinematig cervixonderzoek in het bevolkingsonderzoek nodig.

Het HPV-vaccin Gardasil® is eind 2006 geïntroduceerd in Nederland. Vaccinatie ermee beschermt tegen zowel hooggradige cervicale en vulvaire intra-epitheliale neoplasie (door HPV-typen 16 en 18) als anogenitale wratten (door typen 6 en 11). Omdat Gardasil® het bestaande vaccin is tegen baarmoederhalskanker, is in de onderhavige beoordeling de therapeutische waarde van Cervarix® bepaald ten opzichte van Gardasil®.

#### **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 werd uitgevoerd met de recentste bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 17 maart 2008. De volgende zoektermen werden daarbij gebruikt: 'human papilloma virus\* AND vaccin\*', en 'HPV'. De gevonden artikelen werden beperkt tot gerandomiseerde trials, klinische fase-3- en -4-trials en meta-analyses.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid van HPV-vaccinatie is uit te drukken in het percentage van de gevaccineerde vrouwen bij wie hooggradige cervixafwijkingen worden voorkómen, ten opzichte van het percentage in de controlegroep. Deze worden beschouwd als bruikbare surrogaatparameter voor baarmoederhalskanker. Van beide vaccins zijn enkele niet-vergelijkende fase-2-onderzoeken gepubliceerd en is er 1 gerandomiseerd, dubbelblind, nog lopend fase-3-onderzoek.<sup>5,6</sup> Er is geen directe vergelijking beschikbaar, zodat gebruik is gemaakt van indirecte vergelijking; daarbij is geen rekening gehouden met verschillen tussen de studies in bijvoorbeeld de gebruikte HPV-test en de analyse-populatie.

In beide RCT's werden 15-25-jarige vrouwen gevaccineerd in 13/14 landen, verdeeld over Azië, Europa en Noord- en Zuid-Amerika.<sup>5,6</sup> De primaire uitkomstmaat was cervicale intra-epitheliale neoplasie (graad 2 of 3), adenocarcinoma in situ of cervixcarcinoom, gerelateerd aan HPV-16 of -18.

**Cervarix®.** De werkzaamheid van het vaccin werd berekend na een vervolgduur van gemiddeld 15 maanden (SD: 5) na de 1e toediening van het HPV-vaccin of het controlevaccin tegen hepatitis-A-virus.<sup>6</sup> Op dat moment was namelijk het vooraf berekende aantal van 23 vrouwen bereikt, bij wie een hooggradige cervixafwijking was gevonden. Er werd een gemodificeerde intention-to-treat-analyse verricht met gegevens van de vrouwen die bij inclusie geen HPV-16 of -18 hadden. Volgens die analyse was de werkzaamheid van het vaccin 90% (tabel 1).

Volgens een aanvullende analyse waarin werd gecorrigeerd voor afwijkingen waarin HPV-16- of 18 wel werd gevonden maar niet als oorzaak werd aangemerkt, was de werkzaamheid hoger, namelijk 100% (98%-BI: 74-100).<sup>6</sup>

**Gardasil®.** De werkzaamheid van het vaccin werd berekend na een vervolgduur van gemiddeld 3 jaar na de 1e toediening van het HPV-vaccin of placebo.<sup>5</sup> Er werden verschillende statistische analyses gedaan. Daarbij bleek de werkzaamheid van het vaccin voor de vrouwen die bij inclusie geen HPV-16 of -18 hadden: 98% indien alle 3 vaccindoses waren toegediend en 95% in geval van geringere therapietrouw (tabel 2). Berekend op de totale groep vrouwen die waren gerandomiseerd om te worden gevaccineerd, was de werkzaamheid 44% voor afwijkingen met HPV-16 of -18 en 17% voor afwijkingen onafhankelijk van HPV-type (zie tabel 2).

**Tabel 1.** Werkzaamheid van HPV-vaccinatie tegen typen 16 en 18 (Cervarix®), ter preventie van HPV-16 of -18 gerelateerde cervicale intra-epitheliale neoplasie (graad 2 of 3), adenocarcinoma in situ of cervixcarcinoom, gemiddeld 15 maanden na de 1e vaccindosis<sup>6</sup>

	aantal vrouwen met de onderzochte cervixafwijking in vaccinatiegroep		in controlegroep		vaccinwerkzaamheid in %*
	per onderzoeks- groep	per 100 persoons- jaren	per onderzoeks- groep	per 100 persoons- jaren	
<i>analyse met gegevens van vrouwen die bij inclusie geen HPV-16 of -18 hadden</i>	2/7788	0,02	21/7838	0,22	90 (98%-BI: 53-99)

\*Relatieve risicoreductie.

Tabel 2. Werkzaamheid van HPV-vaccinatie tegen typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil®), ter preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie (graad 2 of 3) of adenocarcinoma in situ, gemiddeld 36 maanden na de 1e vaccindosis<sup>5</sup>

	aantal vrouwen met de onderzochte cervixafwijking				vaccinwerkzaamheid in %†
	in vaccinatiegroep		in controlegroep		
	per onderzoeks-groep	per 100 persoons-jaren	per onderzoeks-groep	per 100 persoons-jaren	
<i>analyse met gegevens van vrouwen die bij inclusie geen HPV-16 of -18 hadden</i>					
inclusie: alle 3 vaccindoses gekregen	1/5305	< 0,1	42/5260	0,3	98 (95%-BI: 86-100)
inclusie: ≥ 1 vaccindosis gekregen	3/5865	< 0,1	62/5863	0,4	95 (95%-BI: 85-99)
<i>analyse met gegevens van alle gerandomiseerde vrouwen, ongeacht HPV-infectie</i>					
uitkomstmaat:					
cervixafwijking gerelateerd aan HPV-16 of -18	83/6087	0,5	148/6080	0,8	44 (95%-BI: 26-58)
uitkomstmaat:					
cervixafwijking gerelateerd aan willekeurig HPV-type	219/6087	1,3	266/6080	1,5	17 (95%-BI: 1-31)

\*Relatieve risicoreductie.

†In de EPAR van Gardasil® (bl. 22-23) staan ook gegevens van een andere placebo-gecontroleerde, niet elders gepubliceerde fase-III-studie, met de namen FUTURE-I en P013.<sup>7</sup> De gecombineerde uitkomstmaat was cervicale intra-epitheliale neoplasie (graad 1-3), carcinoma in situ of cervixkanker, en gerelateerd aan HPV-type 6,11, 16 of 18. De preventieve werkzaamheid van vaccinatie was volgens een per-protocol-analyse 100% (95%-BI: 87-100; gecombineerde uitkomstmaat) en volgens een gemodificeerde intention-to-treat-analyse 43% (gecombineerde uitkomstmaat), 23% (graad 2 of meer) of 0,2% (graad 3 of carcinoma in situ). Beide laatste relatieve risicoreducties zijn niet statistisch significant.<sup>7</sup>

### Discussie

Beide vaccins voorkomen hooggradige cervixafwijkingen. Het belangrijkste verschil is dat Gardasil® niet alleen tegen voorstadia van baarmoederhalskanker door HPV-16 en -18 beschermt, maar ook tegen anogenitale wratten door HPV-6 en -11.<sup>5</sup> Bovendien is aangetoond dat dit vaccin beschermt tegen hooggradige afwijkingen in de vulva en de vagina die zijn gerelateerd aan persisterende infectie met HPV-16 en -18.<sup>8</sup> De antistoftiters tegen HPV-16 en -18 zijn echter hoger na vaccinatie met Cervarix®, samenhangend met de drager (het HPV-L1-eiwit is bij Cervarix® geadsorbeerd op gehydrateerd aluminiumhydroxide met een AS04-adjuvanssysteem en bij Gardasil® op amorf aluminiumhydroxyfosfaatsulfaat adjuvans). De klinische relevantie daarvan is onbekend; mogelijk is de respons op een HPV-infectie adequater naarmate vaccinatie wordt gevolgd door een hogere antilichamentiter en een beter immunologisch geheugen. Verder zou Cervarix kruisbescherming bieden tegen andere HPV-typen dan waartegen is gevaccineerd; hiervoor bestaat echter geen bewijs.<sup>1</sup>

Van beide vaccins is immunogeniciteit gebleken in jongere leeftijdsgroepen dan die waren opgenomen in de trials naar klinische werkzaamheid (Cervarix®: 10-14-jarige meisjes; Gardasil®: 9-15-jarige meisjes en jongens).

Het principe van vaccinatie is dat het lichaam na vaccinatie vóór de eerste mogelijke blootstelling aan het virus antistoffen maakt tegen de typen waarmee is gevaccineerd. Toch verhoogt vaccinatie ook bij vrouwen die antistoffen hebben als gevolg van een doorgemaakte HPV-infectie (seropositief, HPV-DNA-negatief), de antistof-titer tot een waarde die hoger is dan voor de vaccinatie en even hoog is als bij gevaccineerde vrouwen die geen HPV-infectie hebben doorgemaakt. Bij vrouwen met een bestaande HPV-infectie (sero- en DNA-positief) is er geen bewijs van bescherming tegen ziekten die worden veroorzaakt door de betreffende HPV-typen.

Wat betreft de werkzaamheid ter preventie van baarmoederhalskanker zijn diverse onzekerheden te benoemen. Zo is de beschermingsduur van de vaccins slechts uitgedrukt in termen van antilichaamtiters en te kort om te kunnen bepalen of, en wanneer, boostervaccinaties nodig zijn. Bovendien kunnen de onderzoeksgroepen afwijken van te vaccineren groepen in Nederland, waardoor de onderzoeksresultaten niet zonder meer zijn te generaliseren naar de Nederlandse situatie. Tenslotte is de werkzaamheid onbekend tegen andere HPV-gerelateerde kankers (van

bijvoorbeeld hoofd en hals), bij immuungecompromitteerde personen en bij mannen van verschillende leeftijden.

Niet direct van belang voor de werkzaamheid, maar wel voor de waarde van HPV-vaccinatie ter preventie van baarmoederhalskanker, zijn de onzekerheden omtrent de acceptatie door de doelgroep, hun ouders, de zorgaanbieders en de richtlijnmakers. Hetzelfde geldt voor de invloed op gevaccineerden ten aanzien van hun seksueel gedrag en hun deelname aan het screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker.

**Conclusie:** Ter preventie van HPV-16 of -18 gerelateerde baarmoederhalsafwijkingen is Cervarix® even werkzaam als Gardasil®.

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

De effectiviteit van HPV-vaccinatie is uit te drukken in het percentage vrouwen dat baarmoederhalskanker heeft gekregen in de gevaccineerde groep, ten opzichte van het percentage in een controlegroep. Hierover zijn weinig gegevens beschikbaar. In de trial met Cervarix® waren er geen vrouwen met lokaal of invasief cervixcarcinoom. In de trial met Gardasil® was er 1 vrouw met adenocarcinoma in situ. Het is te verwachten dat de effectiviteit van Cervarix® overeenkomt met die van Gardasil®. De relatieve risicoreductie door Gardasil® is 17% (zie tabel 2).<sup>5</sup>

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

Vaccingerelateerde bijwerkingen zijn:

##### Cervarix®:

- zeer vaak (≥ 10%): hoofdpijn; myalgie; injectieplaatsreacties: pijn, roodheid en zwelling; vermoeidheid.
- vaak (1 tot 10%): gastrointestinale symptomen waaronder misselijkheid, braken en buikpijn; jeuk, huiduitslag en urticaria; artralgie; koorts (≥ 38 °C)
- soms (0,1 tot 1%): duizeligheid; bovenste luchtweginfectie; injectieplaatsreacties: induratie en lokale paresthesie.

Er was geen verschil in bijwerkingen tussen personen die een HPV-infectie hadden of hadden doorgemaakt en personen die dat niet hadden.

##### Gardasil®:

- zeer vaak (≥ 10%): koorts; injectieplaatsreacties: erytheem, pijn en zwelling
- vaak (1 tot 10%): injectieplaatsreacties: bloeding en urticaria.
- zelden (0,01 tot 0,1%): urticaria
- zeer zelden (0,001-0,01%): bronchospasme.

In de postmarketingperiode zijn gemeld: misselijkheid, braken; anafylactische/anafylactoïde reacties; duizeligheid, syncope. De EMEA heeft op 24 januari 2008 gepubliceerd dat 2 vrouwen die met Gardasil® waren gevaccineerd, onverwacht waren overleden.<sup>10</sup> Er is geen oorzakelijke relatie gevonden tussen de vaccinatie en het overlijden.

De virusachtige eiwitdeeltjes in beide vaccins kunnen cellen van de gevaccineerde personen niet infecteren en ze kunnen zich niet reproduceren.

De vergunninghouders van beide producten hebben zich verplicht tot het uitvoeren van een omschreven geneesmiddelbewaking. Dit was een voorwaarde die de EMEA verbond aan de vergunning voor het in de handel brengen van de middelen.

**Conclusie:** Beide vaccins hebben globaal vergelijkbare bijwerkingen.

#### **4.d. Ervaring**

Gardasil® is in mei 2006 toegelaten op de Amerikaanse markt en in september 2006 op de Europese. In de registratiestudies zijn circa 11.000 mensen in de leeftijd van 9-26 jaar uit 33 landen gevaccineerd met 3 doses.

Cervarix® is in mei 2007 in Australië geïntroduceerd en mag sinds september 2007 worden verkocht in Europa. Van de ruim 42.000 vrouwen die aan klinische studies deelnemen, hebben tenminste 23.320 ≥ 1 dosis toegediend gekregen.

Bij grootschaliger gebruik zouden ongewenste effecten kunnen blijken. Ook zou vaccinatie tegen enkele virustypen kunnen leiden tot selectie van andere. Een andere mogelijkheid is dat vrouwen na vaccinatie minder gevoelig worden voor andere HPV-typen dan waarmee ze zijn gevaccineerd.

**Conclusie:** De ervaring met beide vaccins is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

##### **Contra-indicaties**

HPV-vaccinatie dient te worden uitgesteld bij personen die een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte hebben.

##### **Interacties**

Er is geen bewijs dat gebruik van hormonale anticonceptie invloed heeft op de immuunrespons na HPV-vaccinatie. Gelijktijdige toediening van Gardasil® en hepatitis-B(HB)-recombinant-vaccin had geen invloed op de immuunrespons op de HPV-typen, terwijl de anti-HB-antilichaamtiter iets lager waren (het percentage personen die een seroprotectief niveau voor anti-HBs van > 10 mIU/ml bereikten, was 96,5% versus 97,5% na alleen HB-vaccinatie; de klinische relevantie van dit verschil is onbekend). Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening met andere vaccins.

##### **Gebruik bij speciale groepen**

- Meisjes jonger dan 10 jaar (Cervarix®) dan wel kinderen jonger dan 9 jaar (Gardasil®): het vaccin wordt niet aanbevolen voor gebruik, omdat onvoldoende gegevens over veiligheid en immunogeniciteit bij hen beschikbaar zijn.
- Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva: er wordt mogelijk geen adequate humorale respons opgewekt.
- Zwangeren: vaccinatie moet worden uitgesteld tot na de zwangerschap.
- Vrouwen die borstvoeding geven: Cervarix® mag uitsluitend worden toegediend wanneer de mogelijke voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's. Gardasil® kan worden toegediend, aangezien de percentages bijwerkingen bij de moeders en de zuigelingen die borstvoeding kregen van de vaccinatie- en de placebogroep vergelijkbaar waren. Bovendien was de immunogeniciteit van het vaccin bij moeders die wel borstvoeding gaven vergelijkbaar met de immunogeniciteit bij moeders die dat niet deden in de periode van toediening van het vaccin.
- Patiënten met trombocytopenie of een andere stollingsstoornis: men moet terughoudend zijn met intramusculaire vaccinatie vanwege de kans op een bloeding als gevolg van de toediening.

**Conclusie:** Beide vaccins zijn toepasbaar bij personen die een intacte afweer en stolling hebben. Er zijn geen interacties bekend.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Een vaccinatieluur bestaat uit 3 doses van 0,5 ml, die worden gegeven op 3 momenten (Cervarix®: t = 0, 1 en 6 maanden; Gardasil®: t = 0, 2 en 6 maanden). Beide vaccins worden intramusculair geïnjecteerd.

**Conclusie:** Het gebruiksgemak van beide vaccins is gelijk.

## **5. Overige overwegingen**

**Tabel 3.** Apotheekinkoopprijs excl. BTW

Geneesmiddel als suspensie voor injectie 0,5 ml	Prijs per stuk (in €)*	Kosten van primaire vaccinatie dwz 3 doses (in €)
Cervarix®		
in voorgevulde spuit	118,11	354,33
in flacon	90,00	270,00
Gardasil®		
in voorgevulde spuit	118,11	354,33

\*Bron: <http://kennisbank.knmp.nl>; april 2008.



## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van HPV-vaccin (type 16 en 18)

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant meent dat ter preventie van baarmoederhalskanker Cervarix® van meerwaarde is voor 10-25-jarige meisjes en vrouwen, als aanvulling op het screeningsprogramma, op grond van aangetoonde effectiviteit bij 15-25-jarige vrouwen en immunogeniciteit bij 10-25-jarige meisjes en vrouwen. De fabrikant vraagt opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem voor vaccinatie van meisjes in de leeftijd van 17-25 jaar.

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

Voor de preventie van HPV-16 of -18 gerelateerde baarmoederhalsafwijkingen hebben Cervarix® en Gardasil® waarschijnlijk een gelijke meerwaarde ten opzichte van niet vaccineren.

## 7. CFH-advies

Het humaan papillomavirusvaccin Cervarix heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en baarmoederhalskanker als gevolg van infectie met HPV-type 16 en 18. Langetermijngegevens over daadwerkelijke preventie van baarmoederhalskanker ontbreken vooralsnog. De werkzaamheid van het HPV-vaccin is optimaal bij meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met HPV-typen 16 en 18. De beschermingsduur is aangetoond tot 5-10 jaar. De eventuele noodzaak van booster doses is niet vastgesteld.

## 8. Literatuur

- 1 [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf)
- 2 [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl).
- 3 Siesling S, Visser O, Dijck JAAM van, et al. Trends in incidentie van en sterfte aan kanker in de periode 1989-2003 in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:2490-6.
- 4 [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).
- 5 FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-27.
- 6 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al.; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2007;369(9580):2161-70.
- 7 [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf)
- 8 Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369(9574):1693-702.
- 9 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. The Lancet 2004;364(9447):1757-65.
- 10 [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/Gardasil\\_press\\_release.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/Gardasil_press_release.pdf).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 april 2008.*

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

## Farmaco Economisch rapport Humaan papillomavirusvaccin types 16 en 18 (Cervarix®)

### 1. Samenvatting

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

**Vergelijkende behandeling** In de base-case analyse heeft de fabrikant de volgende strategieën met elkaar vergeleken:

- Vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Cervarix®) van 17 tot en met 25-jarige vrouwen met bevolkingsonderzoek vergeleken met
- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

én

- Vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Cervarix®) van 17 tot en met 25-jarige vrouwen met bevolkingsonderzoek vergeleken met
- Vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®) van 17 tot en met 25-jarige vrouwen met bevolkingsonderzoek.

**Effecten** Het geschatte incrementele effect (gedisconteerd met 1,5%) per vrouw varieerde van 0,0102 tot 0,0094 gewonnen levensjaren of van 0,0145 tot 0,0127 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar.

Indien Gardasil® met Cervarix® wordt vergeleken worden 0,00069 tot 0,0040 QALY's meer gewonnen indien wordt gevaccineerd met Gardasil.

**Kosten** De geschatte incrementele kosten per vrouw (gedisconteerd met 4%) over een levenslange tijdshorizon bedragen €274,51 tot €277,06 voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar.

De geschatte incrementele kosten indien Cervarix® met Gardasil® wordt vergeleken zijn -€95,54 tot -€96,43 voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar.

**Doelmatigheid** Over een levenslange tijdshorizon bedragen de geschatte incrementele kosten €26.948 tot €29.478 per gewonnen levensjaar of €18.963 tot €21.892 per gewonnen QALY voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar. De resultaten zijn vooral gevoelig voor de effectiviteit van het vaccin, percentage kruisbescherming tegen andere HPV-types, beschermingsduur, sensitiviteit van de PAP test, therapietrouw en voor variatie in de waarde van utiliteiten.

Uit de vergelijking met Gardasil® blijkt dat er meer QALYs gewonnen worden indien er wordt gevaccineerd met Gardasil®, dit gaat echter ook gepaard met meer kosten.

### ***Eindconclusie***

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Diverse aannames zijn onvoldoende onderbouwd (bijvoorbeeld over de effectiviteit, de geclaimde kruisbescherming en de aangenomen volledige therapietrouw). Daarnaast is de berekening van de utiliteiten en de kosten onvoldoende onderbouwd.

Met name geldt ook - voor de analyse waarin Cervarix® in combinatie met screening wordt vergeleken met Gardasil® in combinatie met screening - dat het percentage genitale wratten veroorzaakt door HPV-types 6 en 11 onvoldoende onderbouwd is.

Het model is op diverse aspecten niet inzichtelijk (bijvoorbeeld ten aanzien van de exact aangenomen beschermingsduren van Cervarix® en Gardasil® in de onderlinge vergelijking en ten aanzien van de beschrijving en ontwerp van het elektronische model).

## **2. Inleiding**

Het humaan papillomavirusvaccin types 16 en 18 is een vaccin ter preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en cervixkanker als gevolg van infectie met HPV-types 16 en/of 18. De fabrikant vraagt opname in het GVS voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar.

De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker bij deze vrouwen als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd. Ook claimt de fabrikant dat vaccinatie met Cervarix® doelmatiger is dan vaccinatie met Gardasil®.

## **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 in Nederland waargenomen tussen de 20 en 30 jaar<sup>1,2</sup>. Er is geen behandeling voor het humaan papillomavirus, maar in meer dan 90% van de infecties verdwijnen deze spontaan. Bij 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 adequate preventie is momenteel niet beschikbaar.

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

- vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Cervarix®) van 17 tot en met 25-jarige vrouwen in combinatie met bevolkingsonderzoek.
- bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

En er wordt een scenario analyse gedaan waarbij de volgende strategieën met elkaar vergeleken worden:

- vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Cervarix®) van 17 tot en met 25-jarige vrouwen in combinatie met bevolkingsonderzoek.

- vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin (Gardasil®) van 17 tot en met 25- jarige vrouwen in combinatie met bevolkingsonderzoek.

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

### **3.b. Studiepopulatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een populatie vrouwen van 17 tot en met 25 jaar oud.

*Conclusie: De studiepulatie komt overeen met de indicatie.*

### **3.c. Studieperspectief**

Volgens de richtlijnen<sup>3</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.

*Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief.*

### **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. De fabrikant geeft aan dat in de basecase analyse het model runt over een periode van 95 cycli van 1 jaar. Afhankelijk van de startleeftijd van de vrouwen (17-25 jaar) komt dit overeen met een eindleeftijd van 112 tot en met 128 jaar.

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

### **3.e. Modelling**

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 infectie met het humaan papillomavirus en cervixkanker weergeeft. De fabrikant geeft aan dat het model ontwikkeld is door IMS health en is gepubliceerd<sup>4,5</sup>. Het elektronische model is niet transparant, mede door afwijkingen tussen de handleiding en de diverse specifieke aspecten in het model. Ook komt het elektronische model niet overeen met het model zoals beschreven in de handleiding. Voorbeelden van deze inconsistenties zijn:

- de MAIN sheet zoals besproken in de handleiding komt niet overeen zoals met de MAIN sheet in het meegeleverde elektronische model;
- het is bovendien onduidelijk wat de functie van een aantal van de excel worksheets in de berekening van de kosteneffectiviteit is;
- de MAIN sheet waarin gemakkelijk alle uitkomsten af te lezen zouden moeten zijn is ook niet transparant. In deze sheet worden zoveel tabellen en uitkomsten gepresenteerd dat het onduidelijk is op welke getallen de uitkomsten zoals omschreven in het dossier gebaseerd zijn.

*Conclusie: Het meegeleverde elektronische model is niet inzichtelijk.*

## 4. Methoden

### 4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (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 zowel een kosteneffectiviteitsanalyse als een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

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

### 4.b. Effectparameters

Voor de KEA is de gebruikte effectparameter het aantal gewonnen levensjaren. Voor de KUA is de gebruikte effectparameter het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs). De gebruikte utiliteiten in de analyse zijn gebaseerd op waarden zoals gepresenteerd in de publicatie waarin het model gepresenteerd wordt<sup>4</sup>. Deze utiliteiten verwijzen echter naar twee ongepubliceerde abstracts en naar de website van een onderzoeksbureau.<sup>6-8</sup> De fabrikant geeft aan dat de gebruikte utiliteitswaarden conservatief zijn in vergelijking met de utiliteiten zoals gepresenteerd door de Gezondheidsraad<sup>9</sup>. Echter, in de analyse van de Gezondheidsraad is geen utiliteitswaarde opgenomen voor genitale wratten en de utiliteitswaarde voor FIGO 1 is hoger in het model dat gebruikt is door de Gezondheidsraad. Utiliteiten werden door de fabrikant gesteld op 0.98 (genitale wratten), 1 (CIN1, CIN2/3, HPV, geen HPV), 0.99 (detectie en behandeling CIN1/2/3), 0.73 (cervicale kanker) en 0.94 voor een persoon genezen van kanker. De utiliteitswaarde zoals weergegeven voor genitale wratten is gebaseerd op één studie die tot op heden nog niet gepubliceerd is<sup>7</sup>. Een recent gepubliceerde kwaliteit van leven studie uit de UK onder patiënten die leden aan genitale wratten laat een gemiddeld verschil in utiliteiten tussen deze patiënten en de controle groep zien van 0.039 wat overeenkomt met een utiliteit van 0.96<sup>10</sup>. De utiliteitswaarde voor genitale wratten is met name van belang wanneer Cervarix® en Gardasil® met elkaar vergeleken worden.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de modelparameters utiliteiten onvoldoende onderbouwd zijn.*

### 4.c. Kosten

Voor elke Markov-toestand en transitie worden de kosten bepaald (uitgedrukt in euro's, op basis van schattingen van volumina en kostprijzen). De zorgconsumptie is gebaseerd op de literatuur en richtlijnen. Het is echter onduidelijk hoe de meeste kosten exact zijn berekend (zie de punten hieronder). In de reactie van de fabrikant wordt vermeld dat het kostjaar 2006 is; in één van de sheet van het elektronische model waar de kosten worden weergegeven wordt echter vermeld dat de kosten zijn gecorrigeerd voor het kostjaar 2004. Het is dus niet mogelijk om inzicht te krijgen in het werkelijk gebruikte kostjaar.

Directe medische kosten:

- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker: de kosten van een negatief uitstrijkje, inclusief de kosten voor organisatie en uitnodiging, stelt de fabrikant op €48<sup>11</sup>. Indien een uitstrijkje positief is volgt er herhaalonderzoek dat leidt tot een gemiddelde prijs van €51.59 per uitstrijkje voor een initieel vals negatieve uitkomst. Het is onduidelijk hoe deze extra kosten voor vals negatieven zijn berekend. In de Excel sheets van het model wordt naar meerdere artikelen verwezen door middel van nummering. Het is echter niet te achterhalen welke artikelen bij deze nummers horen. In de meegeleverde reactie wordt daarentegen naar 1 referentie verwezen<sup>12</sup>.
- Voor de kosten van de behandeling van CIN1 wordt gerefereerd naar een Nederlandse studie<sup>13</sup>. De fabrikant geeft aan dat maar 41% van de CIN gevallen behandeld hoeft te worden, dit percentage van 41% wordt echter niet onderbouwd. Ook zijn de behandelkosten van CIN2 en 3 onvoldoende onderbouwd.

- Kosten voor de behandeling van genitale wratten zijn gebaseerd op twee Nederlandse studies en op de handleiding voor kostenonderzoek<sup>14-16</sup>. De kosten werden berekend door het percentage van de behandelingen dat plaatsvindt bij de huisarts en de dermatoloog te vermenigvuldigen met de bijbehorende kosten. Het is echter niet duidelijk waarop de kosten voor behandeling door een dermatoloog gebaseerd zijn (€254). Alle kosten in dat gerefereerde artikel zijn hoger dan de kosten genoemd door de fabrikant<sup>15</sup>.
- De fabrikant neemt aan dat er voor die patiënten die naar de huisarts of dermatoloog gaan met genitale wratten maar 1 bezoek nodig is. Echter een gedeelte van de patiënten zal last hebben van persisterende of terugkomende wratten<sup>17</sup>.
- Kosten van de vaccinatie bestaan uit de kosten voor 3 doses en de toediening. De vaccinatielasten zoals weergegeven in het doelmatigheidsdossier (€100,03 en €127,32 voor Cervarix® en Gardasil® respectievelijk) komen niet overeen met de gebruikte kosten in het elektronische model. De kosten voor vaccinatie zijn inclusief de kosten voor het vaccin, materiaalkosten, receptregelvergoeding en clawback. De CFH wijst er op dat de clawback-korting bij apotheken op geneesmiddelen is opgeschort<sup>18</sup>. Voor de toedieningen wordt voor beide vaccins een half consult berekend omdat ervan wordt uitgegaan dat deze worden uitgevoerd door de huisartsassistent(e). Het is echter aannemelijk dat er voor de eerste vaccinatie een heel huisartsenconsult berekend zal worden.
- Er zijn geen kosten meegenomen tengevolge van bijwerkingen door vaccinatie. De fabrikant geeft aan dat deze niet zijn gerapporteerd.

#### Indirecte kosten

- Er zijn productieverliezen meegenomen voor vrouwen met baarmoederhalskanker uitgaande van een arbeidsparticipatie van 58,7% (zie ook 5.d.). Het gemiddelde productiviteitsverlies voor een vrouw met baarmoederhalskanker komt hiermee op €9.377,75. Echter deze kosten zijn berekend voor het kostjaar 2003 en niet zoals aangegeven in dossier voor het kostjaar 2006.

#### Directe niet-medische kosten

- De fabrikant geeft aan dat ook kosten voor patiëntentijd en vervoer zijn meegenomen. Deze zijn meegenomen in de kosten voor het behandelen van de kanker(voor)stadia.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de gebruikte kosten in het model onvoldoende onderbouwd zijn.*

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

##### Modelstructuur

In het model worden Markov-toestanden gedefinieerd waarin het natuurlijk beloop van infectie met humaan papillomavirus en cervixkanker wordt weergegeven. De gezondheidstoestanden bestaan uit geen HPV, laagrisico humaan papillomavirus infectie, hoogrisico humaan papillomavirus infectie, genitale wratten, (detected) CIN1 laagrisico, (detected) CIN 1 hoogrisico, (detected) CIN2/3, (detected) persisterende CIN 2/3, cervix kanker (1 stadium), cervix kanker overleefd, 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 wetenschappelijke literatuur waarbij het niet duidelijk is welke aanpassingen zijn gedaan vergeleken met het oorspronkelijke IMS model. De analyse vindt plaats met behulp van een cohort simulatie (n=100.000).

In tabel 1 worden de gebruikte aannames samengevat. Commentaar van de fabrikant en de CFH op deze aannames is in cursief toegevoegd. Niet alle aannames in de evaluatie zijn duidelijk onderbouwd/voorzien van bruikbare literatuurreferenties.

Tabel 1: Overzicht van gedane aannames

Determinant die wordt beïnvloed door aanname	Beschrijving (plus uitleg en commentaar van de CFH)
<b>voor Cervarix® in combinatie met screening vs screening</b>	
Epidemiologie	De jaarlijkse infectie incidentie voor laagrisico HPV varieert tussen de 0 en 0,0743; <i>verwezen wordt naar een studie waarin geen leeftijdsspecifieke incidentie cijfers worden gegeven</i> <sup>19</sup> .
Epidemiologie	De transmissiekans om van de gezondheidstoestand 'geïnficeerd met genitale wratten' naar de gezondheidstoestand 'gezond' te gaan bedraagt per jaar 0,5.
Epidemiologie	Het percentage CIN 1 laesies, veroorzaakt voor HPV types 6 en 11, wordt geschat op op 8% <sup>20</sup> . <i>Deze schatting vind plaats op basis van een meta-analyse, maar is lager dan het percentage dat wordt beschreven in de EPAR voor Gardasil (20%)<sup>21</sup>. De fabrikant geeft aan dat de EPAR voor deze aanname geen referentie geeft. Het artikel dat de fabrikant aandraagt laat echter een percentage van 12,1% procent zien voor de HPV-types 6 of 11 gerelateerde CIN-1 laesies.</i>
Beschermingsduur	In de base case (Cervarix in combinatie met screening vs screening) wordt een levenslange beschermingsduur verondersteld. <i>Het is nog niet bekend in hoeverre deze vaccinatie tot levenslange bescherming leidt. Hoewel de farmaco-economische analyses in het Gezondheidsraadrapport uitgaan van levenslange bescherming wordt ook in het Gezondheidsraadrapport aangegeven (op pagina 46) dat de beschermingsduur na vaccinatie waarschijnlijk ten minste het dubbele van de aangetoonde beschermingsduur bedraagt (dat is tenminste tien jaar, maar dus niet perse levenslang). Verder verwijst de fabrikant naar een artikel van Boot et al<sup>22</sup>, "There is evidence that serum antibody levels correlate with the level of protection". Uit het tweede deel van de zin uit dit artikel blijkt echter het volgende: "although a formal immune surrogate of protection has not yet been established". Verder verwijst de fabrikant naar verscheidene artikelen die de beschermingsduur van vaccinatie met hepatitis A en B modelleren. De CFH wijst er echter op dat extrapolatie van de beschermingsduur met deze andere vaccins niet zonder meer mogelijk is</i> <sup>23;24</sup> .
Effectiviteit	De vaccineffectiviteit is gemodelleerd door de overgangskans tussen de "healthy state" naar de "hoogrisico HPV geïnficeerde staat" en "laagrisico HPV geïnficeerde staat" te verlagen. Er wordt vervolgens aangenomen dat alle overige overgangskansen niet veranderen indien er gevaccineerd wordt. <i>Het is onduidelijk, op basis van deze aanname, waarom er dan wel effectiviteitsgegevens tegen CIN1 en CIN2/3 worden gebruikt in het model (zie ook punt 3.e.).</i>
Effectiviteit	De effectiviteit van Cervarix® op het voorkomen van persistente infecties) veroorzaakt door HPV-type 16 en HPV-type 18 wordt aangenomen op 95% <sup>25;26</sup> . Voor de kruisbescherming wordt er vanuit gegaan dat Cervarix® 90% effectief is tegen HPV-type 45 en 50% tegen HPV-type 31 op het voorkomen van persistente infecties <sup>25;26</sup> . Op basis van het uitgangspunt dat 6% van de baarmoederhalskankers HPV-45 en 7,2% HPV-31 gerelateerd is wordt een overall effectiviteit voor op het voorkomen van persistente infecties tegen HPV-types anders dan 16 en 18 van 31% aangenomen.
Effectiviteit	De effectiviteit tegen HPV types 16 en 18 zoals gebruikt in de farmaco-economische analyse voor Cervarix® is gebaseerd op de effectiviteit tegen persisterende infectie met HPV-type 16 of/en HPV-type 18 (gedefinieerd als ten minste 2 positieve HPV DNA PCR testen voor hetzelfde virale genotype over een periode van tenminste 6 maanden) <sup>25;26</sup> . <i>De effectiviteit werd aangetoond op basis van een gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde fase 2 trial die uit twee delen bestond (HPV-001/007). In het eerste gedeelte van de studie (HPV-001, N=1113) werd de effectiviteit bepaald tot en met maand 27 waarna een gedeelte van de onderzoekspopulatie (HPV-007, n=776) werd gevolgd tot 6,4 jaar (gemiddeld 5,9 jaar) na de eerste dosis. In deze studie zijn alleen vrouwen geïncludeerd die onder andere HPV naïef zijn (zowel HPV-types 16,18,31,33,39, 45,51,52, 56,58,59,66 DNA negatief als seronegatief voor HPV-types 16,18 en die een normale cytologie hadden). Echter, buiten een gecontroleerde onderzoekssetting zal er voorafgaand aan vaccinatie niet onderzocht worden of er al sprake is geweest van eerdere blootstelling aan (de) relevante HPV-(type)n, hetgeen een vermindering van de werkzaamheid inhoudt. Bovendien heeft het de voorkeur om als effectmaat de effectiviteit tegen HPV-types 16 en 18 geassocieerde CIN2 of tegen persisterende infectie van tenminste 12 maanden te gebruiken</i> <sup>24</sup> . <i>Bovendien zouden ook de gegevens uit de fase 3 trial (HPV-008, n=18665)<sup>27</sup>, waar de effectiviteit van Cervarix® tegen HPV types 16 en 18 ook werd onderzocht, moeten worden meegenomen in de farmaco-economische evaluatie. Hierin werden wel vrouwen geïncludeerd zonder pre-screening op de aanwezigheid van een HPV-infectie, dit wil zeggen ongeacht cytologie, HPV-serologie en HPV DNA-status bij aanvang van de studie. Het primaire werkzaamheidseindpunt was CIN2+ geassocieerd met HPV-type 16 en HPV-type 18 en als secundair eindpunt werd onder andere 12 maanden persistente infectie gebruikt. Echter, de effectiviteit werd berekend voor een cohort welke alleen vrouwen bevatte die HPV (types 16 en 18) DNA negatief, seronegatief waren én tenminste 1 vaccinatie hadden ontvangen én geen hooggradige of ontbrekende cytologie hadden. De effectiviteit voor HPV-type 16 was voor beide eindpunten significant (79.9% voor HPV-16 12 maanden persisterende infectie en 93.3% voor HPV-type 16 geassocieerde CIN2+). Voor HPV-18 werd geen significant verschil aangetoond voor HPV geassocieerde CIN2+ (vaccin effectiviteit van 83.3%) veroorzaakt door het lage aantal events. Om dezelfde reden werd ook voor persistente (HPV-type 18) infectie van 12 maanden werd geen significant effectiviteit aangetoond. Voor HPV-types 16 en/of 18 werd een werkzaamheid van 90,4% en 75.9% aangetoond voor CIN2+ en 12 maanden persisterende infectie. De CFH wijst er echter op dat deze vrouwen DNA-negatief en/of seronegatief waren; buiten een gecontroleerde onderzoekssetting zullen ook vrouwen worden gevaccineerd die niet meer naïef zijn voor de vaccin HPV-types<sup>2</sup>, hetgeen een vermindering van de werkzaamheid inhoudt</i>

Effectiviteit	De effectiviteit van Cervarix® voor kruisbescherming tegen HPV-types 31 en 45 (90% en 50% voor HPV-types 45 en 31 respectievelijk) is gebaseerd op de effectiviteit tegen incident infectie met HPV-type 31 of/en HPV-type 45 (gedefinieerd als de eerste detectie van het desbetreffende HPV type) zoals aangetoond bij vrouwen (n=1046) die onder andere HPV DNA negatief voor de relevante HPV-type(n) tijdens maand 0 van de initiële studie <sup>26</sup> . <i>Uit deze fase 3 trial (HPV-008, n=18665)<sup>27</sup> blijkt dat de effectiviteit tegen 6 maanden persisterende infectie lager ligt (59.9% en 36.1% voor HPV-types 45 en 31 respectievelijk). Indien er wordt gekeken naar 12 maanden persisterende infectie veroorzaakt door HPV types 45 of 31 wordt er geen significante effectiviteit aangetoond<sup>27,28</sup>. Zoals ook de EMEA concludeert is er dit moment nog geen overtuigend bewijs is voor kruisbescherming<sup>28</sup>. Een probleem is tevens dat de effectiviteitsdata voor kruisbescherming ook zijn bepaald bij vrouwen die DNA-negatief waren bij aanvang van de studie. Buiten een gecontroleerde onderzoekssetting zullen echter ook vrouwen worden gevaccineerd die niet meer naïef zijn voor vaccin HPV-types<sup>2</sup>.</i>
Effectiviteit	Er wordt in het model rekening gehouden met een verminderde werkzaamheid door geen effectiviteit mee te nemen bij vrouwen die een actieve HPV 16 en/of 18 hebben. Voor het percentage vrouwen met een actieve infectie wordt verwezen naar studies <sup>1,2,29</sup> , maar welke prevalentie gegevens uiteindelijk zijn gebruikt wordt niet vermeld. <i>De fabrikant geeft wel prevalenties aan voor van HPV-types 16 en 18 deze zijn echter gebaseerd op 1 studie<sup>29</sup>. Het is onduidelijk of er een soort van gemiddelde genomen is uit meerdere studies of alleen de data uit één studie is gebruikt<sup>29</sup>. Tevens is het niet mogelijk om in het model zoals gepresenteerd door de fabrikant een onderscheid te maken tussen gevaccineerde ongeïnfecteerde vrouwen en geïnfecteerde ongevaccineerde vrouwen die de infectie hebben geklaard en zich weer in het 'gezonde' stadia bevinden. In het model hebben de vrouwen die de infectie hebben geklaard dus dezelfde bescherming als vrouwen die gevaccineerde ongeïnfecteerde vrouwen. Er is echter geen bewijs voor bescherming tegen HPV types waarvoor vrouwen DNA positief waren voorafgaand aan vaccinatie<sup>28</sup>.</i>
Effectiviteit	De therapietrouw van vaccinatie is in de base case 100%, dit wil zeggen dat alle vrouwen werden gevaccineerd met drie vaccindoses. <i>Echter buiten een gecontroleerde onderzoekssetting is een therapietrouw van 100% niet haalbaar, hetgeen een vermindering van de werkzaamheid inhoudt.</i>
Diagnostiek	De sensitiviteit van PAP screening wordt geschat op 60% voor CIN1 en op 65% voor CIN2/3. <i>Hiervoor wordt verwezen naar een recente studie<sup>13</sup>, waarin echter andere sensitiviteitswaardes worden vermeld. De specificiteit wordt verondersteld 100% te zijn. Het effect van de sensitiviteit van de PAP test wordt verder onderzocht in de gevoeligheidsanalyse (zie ook sectie 5.d.)</i>
Diagnostiek	De proportie positieve PAP testen wordt geschat op 0,047, deze blijft constant in de tijd. <i>De fabrikant geeft aan dat het aantal positieven wel zal afnemen, maar dat dit moeilijk te schatten is.</i>
Toedieningskosten	Zesentwintig procent van de patiënten met genitale wratten zal behandeld worden door een dermatoloog <sup>30</sup> . De overige patiënten zullen worden behandeld door de huisarts (zie ook 4.c.) <sup>16</sup>
<b>voor Cervarix® in combinatie met screening versus Gardasil® in combinatie met screening</b>	
Beschermingsduur	De beschermingsduur is 10 jaar na drie doses vaccin, een booster wordt gegeven na 10 jaar waarna er levenslange bescherming wordt verondersteld. <i>Deze aanname wordt vermeld op pagina 17 van de reactie van fabrikant, echter op pagina 7 van de reactie van de fabrikant wordt gemeld dat op basis van wetenschappelijke gegevens voor Gardasil® een beschermingsduur van 20 jaar voor HPV-type 18 en een levenslange beschermingsduur voor HPV-type 16 kan worden aangenomen. Deze laatste aanname ligt niet voor de hand omdat antilichaam titers niet zomaar tussen verschillende vaccin trials kunnen worden vergeleken door de afwezigheid van gestandaardiseerde assays<sup>23</sup>. Op basis van huidige gegevens is het niet mogelijk om een verschil in beschermingsduur tussen Gardasil en Cervarix te veronderstellen.</i>
Effectiviteit	De effectiviteit van Gardasil® op het voorkomen van persistente infecties veroorzaakt door HPV-type 16 en HPV-type 18 95% is hetzelfde als die van Cervarix®.
Effectiviteit	In de vergelijking tussen Cervarix en Gardasil wordt aangenomen dat kruisbescherming voor beide vaccins afwezig is. <i>Voor Cervarix® concludeert de CFH dat er op dit moment nog geen overtuigend bewijs is voor kruisbescherming (zie boven). Voor Gardasil is echter wel meer bewijs voor kruisbescherming tegen HPV-type 31. In de EPAR van Gardasil® wordt namelijk naast een effectiviteit van 40% tegen 6 maanden persisterende infectie ook een effectiviteit van 55,6% tegen HPV-type 31 veroorzaakte CIN2/3 of AIS aangetoond<sup>31</sup>. Echter, ook deze effectiviteit is bepaald in vrouwen die DNA-negatief en/of seronegatief voor HPV-types 31,33,45,52 en 58. Buiten een gecontroleerde onderzoekssetting zullen ook vrouwen worden gevaccineerd die niet meer naïef zijn voor vaccin HPV-types hetgeen een vermindering van de werkzaamheid inhoudt.</i>
Effectiviteit	Het percentage HPV-types 6 en 11 in genitale wratten wordt geschat op 74.5% <i>Deze percentages zijn gebaseerd op twee artikelen<sup>17,32</sup>. Het eerste artikel toont aan dat 73.7% van de gescreende patiënten met genitale wratten geïnfecteerd zijn door enkel HPV-types 6 en/of 11. Echter in dit artikel wordt ook beschreven dat in 100% van de gevallen HPV-type 6 en/of HPV-type 11 in combinatie met of zonder andere HPV-types worden aangetoond<sup>17</sup>. Dit is in overeenstemming met andere publicaties en de EPAR die percentages aantonen/aannemen van rond de 90%-100%<sup>17,23;28;33;34</sup>. De fabrikant geeft niet aan hoe de tweede studie de aanname van de fabrikant ondersteunt<sup>32</sup>.</i>
Effectiviteit	Voor Gardasil® wordt uitgegaan van een effectiviteit van 95% tegen HPV types 6 en 11. <i>Uitgaande van een percentage van 74,5% wordt de overall effectiviteit van Gardasil in genitale wratten geschat op 70.3%. Dit percentage is echter te laag doordat het percentage genitale wratten veroorzaakt door HPV-types 6 en 11 te laag is ingeschat.</i>
Model	Het model wordt voor de vergelijking tussen Gardasil en Cervarix conservatiever gekalibreerd.



*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de volgende aannames onvoldoende onderbouwd zijn:*

- *De effectiviteit voor Cervarix® is niet gebaseerd op de juiste effectmaat, dat zou een persisterende infectie van tenminste 12 maanden moeten zijn.*
- *In het model hebben de vrouwen die de infectie hebben geklaard dezelfde bescherming als gevaccineerde ongeïnfecteerde vrouwen.*
- *De aanname dat Cervarix® bescherming biedt tegen HPV types 31 en 45 is incorrect.*
- *Het percentage genitale wratten veroorzaakt door HPV-types 6 is te laag, wat een negatief gevolg heeft op de effectiviteit van Gardasil® tegen deze genitale wratten.*
- *De veronderstelling dat therapietrouw 100% is incorrect.*
- *De duur van bescherming is onvoldoende onderbouwd in de analyse waarin Cervarix® vergeleken wordt met Cervarix in combinatie met screening.*
- *Het is onduidelijk of er een verschil in duur van bescherming tussen Gardasil® en Cervarix® is en wat de gebruikte beschermingsduur nu daadwerkelijk is.*

#### Overgangskansen

De overgangskansen in het model zijn gebaseerd op verschillende bronnen uit de literatuur en expert opinions. Kansen op ziekteprogressie en regressie worden verondersteld constant te zijn tussen verschillende landen. De fabrikant geeft aan dat leeftijdspecifieke incidentie van HPV infectie, screening en behandeling, en data gerelateerd aan mortaliteit afkomstig zijn uit Nederlandse databestanden. Het is echter onduidelijk waarop deze gegevens exact gebaseerd zijn en hoe deze berekend zijn. Een voorbeeld hiervan is de jaarlijkse infectie incidentie van laagrisico-HPV (zie ook 4.d.). De kans om een high risk humaan papillomavirusinfectie te krijgen is gebaseerd op drie studies, waarvan er 2 Nederlands zijn<sup>12,13</sup>. Het model is vervolgens gekalibreerd zodat de voorspelde incidentie van cervixkanker overeenstemt met de Nederlandse incidentie van cervixkanker.

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de fabrikant niet inzichtelijk heeft gemaakt welke variabelen op welke referenties gebaseerd zijn. Het is onduidelijk in hoeverre de referenties zoals gepresenteerd in tabel 8 van het rapport van de fabrikant overeenkomen met de studies waarop de aannames daadwerkelijk gebaseerd zijn. Ook benadrukt de CFH dat alleen Nederlands- of Engelstaligen artikelen, die 'peer-reviewed' zijn, gebruikt mogen worden als referentie.*

#### 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 leeftijdspecifieke cervixkanker incidentie en sterfte te vergelijken met de geobserveerde incidentie en sterfte zoals is geregistreerd in de Nederlandse kankerregistratie. Vervolgens zijn de uitkomsten van het model vergeleken met de geobserveerde cervicale kanker incidentie en mortaliteit.

De voorspelde kankerincidentie in het model is vergelijkbaar met geobserveerde kankerincidentie voor vrouwen tot 55 jaar, de voorspelde incidentie ligt met name hoger voor vrouwen van 55-65 jaar, terwijl de voorspelde incidentie voor vrouwen ouder dan 75 weer veel lager ligt. Voor mortaliteit wordt dezelfde trend gezien als beschreven voor de incidentie. De fabrikant geeft aan dat de afwijking in de oudere leeftijdsgroepen zijn te verklaren doordat deze vrouwen vroeger andere leefomstandigheden hadden.

Voor de vergelijking van Cervarix® met screening is gebruik gemaakt van bovenstaande kalibratie. Voor de vergelijking met Gardasil® is gebruik gemaakt van een conservatievere kalibratie van het model.

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse (voor Cervarix® in combinatie met screening versus screening)**

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 eenzijdige sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, namelijk:

1. Een werkzaamheid voor HPV types 16 en 18 van 90 en 100%.
2. Twintig procent meer of minder kruisbescherming.
3. Variatie in de duur van immuniteit: 20, 30 en 40 jaar met en zonder een booster dosis (80% ontvangt een booster dosis en is levenslang beschermd, de overige 20% is beschermd voor een periode van 20 jaar).
4. Alleen directe kosten.
5. De kosten voor CIN, screening en kanker werden 20% verhoogd of verlaagd tegelijkertijd en los van elkaar.
6. Een scenario dat de minimale en maximale kosten voor CIN, screening en kanker combineert.
7. De utiliteiten voor de stadia CIN1, CIN 2/3, kanker en van kanker genezen werden met 20% gevarieerd.
8. De sensitiviteit van PAP testen werden met 20% gevarieerd.
9. Een therapietrouw van 80% (80% krijgt 3 doses en 20% krijgt 2 doses). Hierbij is aangenomen dat 2 doses een bescherming van 20 jaar bieden en een booster wordt gegeven op 41 jarige leeftijd. Uit de beschrijving van de fabrikant wordt echter niet duidelijk of nu alleen vrouwen die 2 doses hebben gehad een booster krijgen of dat alle vrouwen een booster dosis krijgen. Ook is het onduidelijk wat de beschermingsduur is behorend bij de verschillende aantal doses.
10. Utiliteiten zoals gebruikt door één farmaco-economische analyse in het rapport van de Gezondheidsraad. Welke utiliteit voor genitale wratten zijn gebruikt heeft de fabrikant niet vermeld.

#### **4.f. Gevoeligheidsanalyse (Cervarix® in combinatie met screening met Gardasil® versus screening)**

Er is geen gevoeligheidsanalyse uitgevoerd in de analyse waarin Cervarix® icm screening wordt vergeleken met Gardasil® icm screening.

## **5. Uitkomsten**

### **Cervarix® en screening vs screening alleen**

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 gediscoteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als niet gediscoteerd (effecten) weergegeven (indien vermeld), voor een levenslange tijdshorizon.

#### **5.a. Effecten**

Tabel 2. Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) per vrouw

leeftijd	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
17	41,71	41,70	0,0145	65,55	65,52	0,0308
18	41,32	41,31	0,0143	64,54	64,52	0,0301
19	40,93	40,91	0,0141	63,54	63,52	0,0294

20	40,53	40,51	0,0139	62,55	62,52	0,0286
21	40,12	40,11	0,0137	61,55	61,52	0,0278
22	39,71	39,70	0,0134	60,55	60,52	0,0270
23	39,29	39,28	0,0131	59,55	59,52	0,0262
24	38,87	38,86	0,0129	58,55	58,52	0,0255
25	38,44	38,43	0,0127	57,55	57,53	0,0248

Tabel 3. Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in levensjaren per vrouw

leeftijd	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
17	41,71	41,71	0,0102	65,56	65,53	0,0227
18	41,33	41,32	0,0101	64,56	64,53	0,0223
19	40,93	40,92	0,0101	63,56	63,54	0,0219
20	40,53	40,52	0,0100	62,56	62,54	0,0214
21	40,13	40,12	0,0099	61,56	61,53	0,0210
22	39,72	39,71	0,0098	60,56	60,54	0,0205
23	39,30	39,29	0,0096	59,56	59,54	0,0200
24	38,87	38,86	0,0095	58,56	58,54	0,0195
25	38,44	38,43	0,0094	57,56	57,54	0,0191

**5.b. Kosten**

Tabel 4. Gemiddelde kosten per vrouw in euro's (kostjaar 2006).

leeftijd	Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
17	417,20	142,69	274,51	597,90	383,16	214,74
18	422,55	148,03	274,53	599,69	382,81	216,88
19	428,22	153,58	274,65	601,63	382,45	219,18
20	434,21	159,35	274,86	603,68	382,09	221,59
21	440,49	165,34	275,15	605,80	381,72	224,08
22	447,07	171,55	275,52	607,96	381,34	229,62
23	453,94	177,99	275,95	610,10	380,93	239,18
24	461,08	184,64	276,44	612,19	380,48	231,72
25	468,57	191,51	277,06	614,32	379,98	234,34

**5.c. Incrementele kostenutiliteit en incrementele kosteneffectiviteitsratio**

Tabel 5. Incrementele kostenutiliteit en incrementele kosteneffectiviteit, uitgedrukt in kosten (euro's) per gewonnen QALY(IKUR) en gewonnen levensjaar (IKER).

leeftijd	IKUR		IKER	
	Met disconteren	Zonder disconteren van de gezondheidseffecten	Met disconteren	Zonder disconteren van de gezondheidseffecten
17	18.963	6.977	26.948	9.456
18	19.184	7.208	27.100	9.723
19	19.461	7.466	27.315	10.020
20	19.790	7.751	27.588	10.345
21	20.163	8.059	27.908	10.697
22	20.569	8.389	28.267	11.071
23	20.997	8.735	28.652	11.464
24	21.428	9.091	29.045	11.868
25	21.892	9.469	29.478	12.297

**Cervarix® in combinatie met screening versus Gardasil® in combinatie met screening**

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 gediscoteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als niet gediscoteerd (effecten) weergegeven, voor een levenslange tijdshorizon.

Tabel 6. Vaccinkarakteristieken zoals gebruikt in de analyse.

Vaccin	Kosten per vaccin	Kruis bescherming	Bescherming tegen genitale wratten	Beschermings duur bij 4 doses (dus met booster)
Cervarix®	100,50	geen	0,0%	levenslang
Gardasil®	128,39	geen	70,8%	levenslang

De fabrikant vermeldt dat de effectiviteit van Gardasil op genitale wratten resulteert in een minimale toename in QALY's en in een toename van de kosten. Er wordt er echter geen IKUR gegeven voor de vergelijking tussen Gardasil® en Cervarix®. In de tabel zoals de fabrikant deze presenteert (pagina 17) wordt weergegeven dat de kosten met 1,5% procent worden gediscoteerd. De richtlijnen schrijven echter een disconteringsvoet van 4% voor. De CFH gaat er vanuit dat het genoemde percentage van 1,5% berust op een tyferror en er wel 4% gediscoteerd is.

Tabel 7. Gemiddelde incrementele kosten en effecten, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) per vrouw en in euro's.

leeftijd	QALY		Kosten in euro's	
	0 % disconteringsvoet	1,5 % disconteringsvoet	0 % disconteringsvoet	1,5% disconteringsvoet
17	-0,00086	-0,00069	-100,36	-95,54
18	-0,00080	-0,00065	-100,60	-95,65
19	-0,00075	-0,00060	-100,84	-95,75
20	-0,00069	-0,00059	-101,07	-95,85
21	-0,00063	-0,00051	-101,35	-95,98
22	-0,00058	-0,00047	-101,60	-96,11
23	-0,00054	-0,00043	-101,84	-96,21
24	-0,00051	-0,00042	-102,04	-96,29
25	-0,00049	-0,00040	-102,32	-96,43

**5.d. Gevoeligheidsanalyse (Cervarix vaccinatie in combinatie met screening versus screening) voor vrouwen van 21 jaar.**

De resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse staan weergegeven in tabel 19 van de farmaco-economische evaluatie uitgevoerd door de fabrikant. In deze tabel worden de uitkomsten zowel absoluut als een verschil (uitgedrukt in een percentage) met de base case voor 21-jarige vrouwen weergegeven. Echter, de berekende verschil percentages zoals weergegeven in tabel 19 van het rapport van de fabrikant komen niet overeen met de weergegeven absolute verschillen. Tevens zijn de resultaten niet aangepast aan de veranderingen in de nieuwe analyse. Hieronder worden de resultaten vermeld zoals weergegeven door de fabrikant (alleen de uitkomsten van analyses 8 t/m 10 komen overeen met model waarin in de juiste variabelen zijn gebruikt; analyses 1 t/m 7 zijn gebaseerd op het rapport van de fabrikant voor de eerste reactie van de CFH).

1. *Variatie van de werkzaamheid voor HPV types 16 en 18 van 90 en 100%.* Een verlaging van de vaccineffectiviteit verhoogt of verlaagt de IKUR met 5,4%

2. *Twintig procent meer of minder kruisbescherming.* Bij een kruisbescherming van 16% stijgt de IKUR tot €21.711 per QALY, bij een kruisbescherming van 40% daalt de IKUR tot €19.476 per QALY
3. *Variatie in de duur van immuniteit: 20, 30 en 40 jaar met en zonder een booster dosis*

Tabel 9. Effect van de duur van immuniteit op de IKUR.

Duur immuniteit	IKUR weergegeven in euro per gewonnen QALY
20	22.408
30	21.214
40	20.301
20 met een booster dosis voor 80%	23.422
30 met een booster dosis voor 80%	22.296

4. *Alleen directe kosten.* De fabrikant geeft aan dat indien alleen directe kosten worden meegenomen de IKER stijgt met 1,4%. Het is echter onduidelijk welke kosten er dan voor de behandeling van CIN stadia zijn meegenomen omdat in de kosten van behandeling ook kosten van patiëntentijd en vervoer zijn meegenomen.
5. *De kosten voor CIN, screening en kanker met 20% verhoogd of verlaagd.* De resultaten zijn niet gevoelig voor variatie van de CIN-, screening-, of kankerkosten.
6. *Een scenario dat de minimale en maximale kosten voor CIN, screening en kanker combineert.* In het minimale scenario stijgen de IKER met 1,8% en in het maximale scenario daalt de IKER met 1,8%
7. *De utiliteiten voor de stadia CIN1, CIN 2/3, kanker en genezen van kanker met 20% gevarieerd.* De ICER stijgt met 5,6% als de utiliteiten worden verlaagd met 20% en daalt met 5,6% indien de utiliteiten worden verhoogd met 20%.
8. *De sensitiviteit van PAP testen met 20% gevarieerd.* Uit de tabel 8 (uit de reactie van de fabrikant) blijkt dat indien de sensitiviteit van PAP testen stijgt met 20% dat dit resulteert in een 14% hogere IKER. Een afname van de sensitiviteit met 30% leidt tot een 13% lagere IKER. Echter of een absolute of relatieve stijging wordt bedoeld is onduidelijk.
9. *Een therapietrouw van 80% (80% krijgt 3 doses en 20% krijgt 2 doses).* Een therapietrouw van 80% leidt tot een lagere IKER (-16%).
10. *Utiliteiten zoals gebruikt door de Gezondheidsraad.* Indien de utiliteiten werden gebruikt zoals die werden aangenomen in één van de farmaco-economische analyses in de Gezondheidsraad leidde dit tot een lagere IKER (-10%).

*Conclusie: De CFH is van oordeel dat de invloed van de belangrijkste aannames onvoldoende inzichtelijk is gemaakt, om de volgende redenen:*

- *De aannames in de analyse waarbij de therapietrouw wordt onderzocht, zijn onduidelijk.*
- *Het is onduidelijk wat de gebruikte kosten zijn voor het behandelen van CIN in de analyse waarin alleen directe kosten zijn meegenomen.*
- *De fabrikant gaf aan ook een analyse te hebben uitgevoerd met een beschermingsperiode van 10 jaar in combinatie met een booster. De resultaten hiervan worden echter niet vermeld. Wel is deze aanname gebruikt in de analyse waarin Cervarix® met Gardasil® wordt vergeleken.*
- *Er is geen gevoeligheidsanalyse uitgevoerd voor de analyse waarin Cervarix® met Gardasil® vergeleken wordt.*

## 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. Diverse aannames zijn onvoldoende onderbouwd (bijvoorbeeld over de effectiviteit, de geclaimde kruisbescherming en de aangenomen volledige therapietrouw). Daarnaast is de berekening van de utiliteiten en de kosten onvoldoende onderbouwd.

Met name geldt ook - voor de analyse waarin Cervarix® in combinatie met screening wordt vergeleken met Gardasil® in combinatie met screening - dat het percentage genitale wratten veroorzaakt door HPV-types 6 en 11 onvoldoende onderbouwd is.

Het model is op diverse aspecten niet inzichtelijk (bijvoorbeeld ten aanzien van de exact aangenomen beschermingsduren van Cervarix® en Gardasil® in de onderlinge vergelijking en ten aanzien van de beschrijving en ontwerp van het elektronische model).

## 7. Literatuur

- (1) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N et al. 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* 2000; 87(2):221-227.
- (2) Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008; 98(3):646-651.
- (3) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006.
- (4) Suarez E, Smith JS, Bosch FX, Nieminen P, Chen CJ, Torvinen S et al. Cost-effectiveness of vaccination against cervical cancer: A multi-regional analysis assessing the impact of vaccine characteristics and alternative vaccination scenarios. *Vaccine* 2008; 26S:F29-F45.
- (5) Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C. Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine* 2008; 26S:F16-F28.
- (6) Insinga et al. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. 22nd International Papillomavirus Conference & Clinical workshop, April 30-May 6. Vancouver, BC, Canada, 2005. 2005. (Abstract)
- (7) Myers ER, Green S, Rush B. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. In: Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference, Mexico City, February 20-26. 2004.
- (8) Health Outcomes Data Repository. Cardiff Research Consortium 2007. <https://www.crc-limited.co.uk>.
- (9) Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08. 2008.
- (10) Woodhall S, Ramsey T, Cai C, Crouch S, Jit M, Birks Y et al. Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect* 2008; 84(3):161-166.
- (11) RIVM. Baarmoederhalskankerpreventie-Kosten en financiering. [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o2494n19967.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2494n19967.html).
- (12) Meerding WJ, van BM, Burger MP, van den Akker-van Marle ME, Quint WG, Habbema JD. Human papillomavirus testing for triage of women referred because of abnormal smears. a decision analysis considering outcomes and costs. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(10):1025-1032.
- (13) Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006; 118(7):1759-1768.
- (14) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen; Geactualiseerde versie 2004.
- (15) van der Meijden WI, Notowicz A, Blog FB, Langley PC. A retrospective analysis of costs and patterns of treatment for external genital warts in The Netherlands. *Clin Ther* 2002; 24(1):183-196.
- (16) Henquet CJ, Jansen MW, Buwalda PJ, Neumann HA. [Sexually transmitted diseases in Limburg in 1997; prevalence according to a survey of family practitioners and specialists and according to reports from microbiological laboratories]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(13):608-612.
- (17) Vandepapeliere P, Barrasso R, Meijer CJ, Walboomers JM, Wettendorff M, Stanberry LR et al. Randomized controlled trial of an adjuvanted human papillomavirus (HPV) type 6 L2E7 vaccine: infection of external anogenital warts with multiple HPV types and failure of therapeutic vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192(12):2099-2107.
- (18) Rechter: clawback-korting apotheken op geneesmiddelen geschort. <http://www.knmp.nl/knmp-vandaag/farmacie-in-het-nieuws/mediaberichten/rechter-clawback-korting-apotheken-op-geneesmiddelen-geschort>. 2008.
- (19) Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(6):485-490.

- (20) Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1157-1164.
- (21) EPAR. Scientific Discussion Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf> (04-09-08). 2008.
- (22) Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, Mangen MJ, Gerritsen AA, van der Maas NA et al. Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands. *Vaccine* 2007; 25(33):6245-6256.
- (23) World Health Organization. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/hpvpvaccines\\_techinfo/index.html](http://www.who.int/reproductive-health/publications/hpvpvaccines_techinfo/index.html). 2007.
- (24) Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23(5):569-578.
- (25) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447):1757-1765.
- (26) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367(9518):1247-1255.
- (27) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9580):2161-2170.
- (28) EPAR. Scientific Discussion Cervarix. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf> (04-09-08). 2008.
- (29) Lenselink CH et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS ONE*. 2008;3(11):e3743.
- (30) Henquet CJ, Jansen MW, Buwalda PJ, Neumann HA. [Sexually transmitted diseases in Limburg in 1997; prevalence according to a survey of family practitioners and specialists and according to reports from microbiological laboratories]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(13):608-612.
- (31) EPAR. Assessment report for Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/EMA-H-703-II-06-AR.pdf> (30-10-08). 2008.
- (32) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1928-1943.
- (33) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):271-278.
- (34) von KG, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001; 12 Suppl 3:40-47.

**Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 november 2008.**

## Kostenconsequentieraming van opname van humaan papillomavirusvaccin type 16 en 18 (Cervarix®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel

### 1. Inleiding

Cervarix® is een niet-infectieus recombinant humaan papillomavirusvaccin tegen humaan papillomavirus typen 16 en 18. Het vaccin is geregistreerd voor de preventie van cervicale dysplasie, intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en cervixkanker als gevolg van humaan papillomavirus typen 16 en 18. Lange termijngegevens over daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken voornamelijk.

De indicatie is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid van het humaan papillomavirusvaccin bij volwassen vrouwen van 15 tot 25 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit van het humaan papillomavirusvaccin bij 10- tot 14-jarigen. Cervarix is niet geëvalueerd bij mannen. De duur van de bescherming is momenteel niet bekend. Aanhoudende beschermende werkzaamheid tegen 12 maanden persistente infectie veroorzaakt door HPV-16 and HPV-18 werd gedurende 6.4 jaar na de eerste vaccinatie waargenomen. Bij patiënten die vóór de eerste dosis al een besmetting hadden met het HPV-type 16 en/of 18 werd geen werkzaamheid van het vaccin waargenomen voor dat type waarmee de patiënt al besmet was.

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 persistente infectie van sommige subtypen kan baarmoederhalskanker veroorzaken. In Nederland is door een effectief screeningsprogramma het aantal ziektegevallen beperkt tot ongeveer 600 per jaar, waarbij er 200 à 250 personen jaarlijks overlijden.

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>1</sup>.

### 2. Uitgangspunten

#### *Omvang potentiële gebruikerspopulatie*

De fabrikant vraagt opname van het vaccin in het GVS aan voor vrouwen van 17 tot en met 25 jaar. De totale gebruikerspopulatie komt hiermee op ongeveer 870.000<sup>2</sup>.

#### Kostenconsequentieraming van de fabrikant

De fabrikant berekent de kosten aan de hand van drie verschillende scenario's waarbij de cumulatieve vaccinatiegraad over 5 jaar wordt gevarieerd (tabel 1). In alle scenario's gaat de fabrikant uit van een therapietrouw van 94%, dit houdt in dat 94% van de vrouwen 3 maal gevaccineerd worden, de overige 6% wordt twee maal gevaccineerd. Verder worden per vaccinatie de kosten voor een half huisartsenconsult meegenomen. De resultaten van deze berekeningen worden in onderstaande tabel samengevat.

Tabel 1. Resultaten van de kostenconsequentieraming van de fabrikant

Scenario (vaccinatiegraad)	Totaal aantal gevaccineerden	Totale cumulatieve kosten In miljoenen
Laag (24%)	182.000	€53
Gemiddeld (42%)	318.000	€93
Hoog (60%)	454.000	€133



## Kostenconsequentieraming van het CVZ

### *Aantal potentiële gebruikers*

De kostenconsequentieraming van het CVZ gaat uit van een tijdsperiode van 5 jaar. Er wordt hierbij uitgegaan dat alle vrouwen tussen de 17 en 25 jaar die zich willen hebben laten vaccineren dit gedurende deze tijdsperiode heeft gedaan. Vrouwen van 12 tot en met 16 jaar die de wens hebben gevaccineerd te worden zullen gedurende deze periode in het rijksvaccinatie programma gevaccineerd zijn. Deze vrouwen zijn dan ook niet meegenomen in de analyse.

Wel zouden vrouwen die inhaalvaccinatieprogramma hebben gemist in de eerste vijf jaar alsnog van de mogelijkheid gebruik kunnen gaan maken om op latere leeftijd gevaccineerd worden. Met deze groep vrouwen die inhaalvaccinatieprogramma hebben gemist wordt in deze raming geen rekening gehouden.

### *Percentage gevaccineerd van 17 en 25-jarige vrouwen volgens de CVZ*

Vanwege het feit dat het hier gaat om een vaccinatie ter preventie van ziekteverschijnselen en niet van een behandeling van een ziekte is het lastig om een adequate schatting te maken van het aantal vrouwen dat gebruik zal maken van de mogelijkheid tot vaccinatie. Het percentage van de 17 tot en met 25 jarige vrouwen dat zich laat vaccineren hangt voornamelijk af van de bekendheid van het vaccin en de wens van de vrouwen om zich te laten vaccineren. Het CVZ gaat ervan uit dat, wanneer eenmaal HPV vaccinatie in het RVP wordt opgenomen en er een inhaalvaccinatieprogramma komt voor vrouwen tot en met 16 jaar, de bekendheid met het vaccin rond de 100% zal liggen. Verder schat het CVZ dat de wens om gevaccineerd te worden rond de 42% zal liggen<sup>3</sup>. Omdat er rekening mee moet worden gehouden dat de werkelijke wens om gevaccineerd te worden hiervan kan afwijken, wordt er in deze kostenconsequentieraming ook rekening gehouden met een "minimaal" en een "maximaal" scenario. In het minimale scenario wordt ervan uitgegaan dat de wens om gevaccineerd te worden 24% is en in het maximale scenario wordt er vanuit gegaan dat dit 60% is.

### *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 6,4 jaar (na eerste injectie) is deze aanname in deze kostenconsequentieraming overgenomen. Indien zou blijken dat het vaccin geen levenslange bescherming biedt zou potentieel een boostervaccinatie noodzakelijk zijn. Dit zal uiteraard leiden tot extra kosten.

### *Kosten vaccin*

De apotheekinkoopprijs van het vaccin bedraagt €90,- per flacon van 0,5 ml exclusief materiaal kosten. Deze materiaalkosten zoals kosten voor injectienaalden en spuiten, zijn in deze KCR niet meegenomen, dit geeft een onderschatting van de daadwerkelijke kosten. Wanneer uitgegaan wordt van 1 recept per flacon bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget €288,- ( $€90 \times 3 + €6 \times 3$ ). De kosten voor toedienen bedragen voor de eerste injectie €21,12. Het tarief voor een tweede en derde vaccinatie is de helft van die van de eerste omdat deze zal worden toegediend door de doktersassistent<sup>4</sup>. De totale vaccinatiekosten per persoon bedragen dan €330,-. In deze raming wordt rekening gehouden met een therapietrouw van 80%. Dit houdt in dat 80% van de vrouwen alle drie injecties ontvangt en 20% van de vrouwen slechts één injectie. Rekening houdend met de therapietrouw, bedragen de gemiddelde kosten per persoon bij wie vaccinatie wordt gestart dan €288,-. Hiervan komt €250,- ten laste van het farmaciebudget en €38,- ten laste van het zorgbudget.

Tabel 2. Resultaten van de kostenconsequentieraming van het CVZ

Scenario	Vaccinatie graad	Totaal aantal vrouwen die gevaccineerd worden	Kosten (in miljoenen euro's)			
			Huisarts	Vaccin	Totaal	Gemiddeld per jaar
Laag	24	209.000	8	52	60	12
Gemiddeld	42	365.000	14	91	105	21
Hoog	60	522.000	20	130	150	30

#### 4. Conclusie

Een complete vaccinatie kost €288,- per persoon, inclusief de kosten van toediening maar exclusief materiaalkosten. Wanneer uitgegaan wordt van de schatting dat in een periode van vijf jaar alle vrouwen uit het cohort vrouwen van 17 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 60 en 150 miljoen euro over een periode van vijf jaar. Na vijf jaar zullen er veel minder vrouwen worden gevaccineerd en zullen de kosten veel lager liggen. Wanneer er wordt uitgegaan van het gemiddelde scenario, waarin gedurende vijf jaar 42% van de vrouwen van 17 tot en met 25 jaar worden gevaccineerd, bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget 91 miljoen euro en de kosten ten laste van het gezondheidszorgbudget 14 miljoen euro. De totale kosten voor het vaccin en de toediening (uitgaande van 80% therapietrouw) bedragen dan 105 miljoen euro. Gemiddeld is dit 21 miljoen euro per jaar, het valt echter te verwachten dat het grootste gedeelte van de kosten gedurende de eerste paar jaar gemaakt zullen worden. De hier gepresenteerde raming gaat echter gepaard met grote onzekerheid over het te verwachten aantal vrouwen dat zich laat vaccineren. Daarnaast is er nog geen werkzaamheid aangetoond na 6.4 jaar (vanaf de eerste vaccinatie), het is dan ook nog onduidelijk of er een boostervaccin benodigd is<sup>5</sup>. Een eventueel boostervaccin leidt tot extra meerkosten in de toekomst.

#### 5. Referenties

- (1) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N et al. 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* 2000; 87(2):221-227.
- (2) Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolking op 1 januari; leeftijd, geslacht, burgerlijke staat. <http://statline.cbs.nl> (08-09-2008). 2008.
- (3) CFH. Kostenconsequentieraming van opname van humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16 en 18] (Gardasil®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. 21-5-2007.
- (4) Farmacotherapeutisch rapport humaan papillomavirusvaccin (Gardasil). College voor zorgverzekeringen. Diemen. 2007.
- (5) de Kok IMCM., Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, van Leeuwen FE. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152(37):2001-4.

**Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 november 2008.**