
Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker*
Uw kenmerk : PG/ZP-2.746.254
Ons kenmerk : I-191/AK/KG/cn/831-E
Bijlagen : 1
Datum : 31 maart 2008

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker* aan. In dit advies heeft een speciaal ingestelde commissie vastgesteld of vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV), het virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt, in aanmerking komt voor opname in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).

Als leidraad bij de beantwoording van de adviesaanvraag zijn de zeven criteria gebruikt die de raad in 2007 ontwikkelde bij de advisering over de toekomst van het RVP. De commissie heeft voor het bepalen van de doelmatigheid van vaccinatie tegen HPV gebruik kunnen maken van twee modellen van kosteneffectiviteitsanalyse. Het ene model is in opdracht van uw ministerie ontwikkeld door onderzoekers van de Vrije Universiteit te Amsterdam in samenwerking met het RIVM, het andere door het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam.

De commissie adviseert vaccinatie tegen HPV in het RVP te introduceren voor meisjes in de leeftijd van twaalf jaar. Voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar adviseert de commissie een inhaalprogramma. De commissie geeft in overweging het College voor zorgverzekeringen te laten beoordelen in hoeverre vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Gezien het feit dat nog veel kennis rond de vaccinatie ontbreekt en het nog lange tijd zal duren voordat er aan die onduidelijkheid een einde komt, ziet de commissie een monitoringsprogramma als onlosmakelijke voorwaarde voor introductie van de vaccinatie. In dat programma zou aandacht moeten zijn voor effectiviteit van de vaccinatie, duur van de bescherming, eventuele bijwerkingen, acceptatie en relevante gedragsfactoren. Ik ben het met het advies van de commissie eens.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : aanbieding advies *Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker*
Ons kenmerk : I-191/AK/KG/cn/831-E
Pagina : 2
Datum : 31 maart 2008

Het voor u liggende advies zal worden gevolgd door een tweede. Dat advies zal gericht zijn op de nu nog open staande vragen uit de adviesaanvraag, namelijk die over de mogelijke verbeteringen in het al langer bestaande screeningsprogramma op baarmoederhalskanker.

Hoogachtend,

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2008/08, Den Haag, 31 maart 2008

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Vaccination against cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/08.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-702-7

Inhoud

Samenvatting 13

Executive summary 19

1 Inleiding 25

1.1 Aanleiding voor dit advies 25

1.2 Werkwijze en taakafbakening 26

1.3 Zeven criteria 28

1.4 Opbouw van het advies 28

2 Criteria voor opname in het RVP 29

2.1 Beoordelingskader voor vaccinaties 29

2.2 Zeven criteria 29

3 Ernst en omvang van de ziektelast 31

3.1 Virus en infectie 31

3.2 Ziekte en sterfte door baarmoederhalskanker 34

3.3 Ziekte en sterfte door andere aandoeningen na HPV-infectie 36

3.4 Conclusie 37

4 Effectiviteit van vaccineren 39

4.1 Gegevens over de vaccins 39

4.2	Gegevens over effectiviteit	41
4.3	Kanttelingen bij de onderzoeksresultaten	45
4.4	Conclusie	48
<hr/>		
5	Veiligheid van vaccineren	51
5.1	Belang van veiligheidsbewaking bij publieke programma's	51
5.2	Gegevens uit de Europese registratiedossiers	52
5.3	Kanttelingen bij de beschikbare gegevens	54
5.4	Conclusie	56
<hr/>		
6	Aanvaardbaarheid van vaccineren	57
6.1	Aanvaardbaarheid van de afzonderlijke vaccinatie	58
6.2	Aanvaardbaarheid binnen het gehele vaccinatieprogramma	58
6.3	Aanvaardbaarheid in bredere zin	59
6.4	Conclusie	60
<hr/>		
7	Doelmatigheid van vaccineren	61
7.1	Vergelijken van vaccinatie en de huidige screening	61
7.2	Modelberekeningen	64
7.3	Beoordeling	68
7.4	Kosten en baten van een inhaalvaccinatie	70
7.5	Vergelijking met ander modelonderzoek	71
7.6	Conclusie	72
<hr/>		
8	Urgentie van de vaccinatie	75
8.1	Uitgangspunten	75
8.2	Belang voor de volksgezondheid	75
8.3	Vaccinatie van meisjes en vrouwen buiten de RVP-doelgroep	76
8.4	Conclusie	76
<hr/>		
9	Overwegingen en advies	77
9.1	Overzicht van de overwegingen	77
9.2	Advies over invoering	79
9.3	Oordeel over alternatieven voor introductie in het RVP	80
<hr/>		
10	Aanbevelingen voor de uitvoering	83
10.1	Leeftijd van vaccinatie	83
10.2	Monitoring van effectiviteit en veiligheid	84
10.3	Publieksvoorlichting	84

Literatuur 87

Bijlagen 95

- A Adviesaanvraag 97
- B Commissie en geraadpleegde deskundigen 99
- C Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse VUmc/RIVM 103
- D Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse Erasmus MC 139

Samenvatting

Voor het eerst is er een vaccin dat baarmoederhalskanker kan voorkomen

In Nederland bestaat al decennia een succesvol programma voor bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Daarmee worden vrouwen van dertig tot zestig jaar oud onderzocht op baarmoederhalskanker of voorstadia daarvan, om hen als dat nodig is zo vroeg mogelijk te kunnen behandelen. Recent heeft zich een belangrijke nieuwe ontwikkeling voorgedaan. Voor het eerst is er nu een vaccin beschikbaar waarmee deze ziekte, een relatief veel voorkomende vorm van kanker bij vrouwen, tegengegaan kan worden.

We weten al langer dat persisterende infectie met het humaan papillomavirus (HPV) verantwoordelijk is voor baarmoederhalskanker. HPV wordt overgedragen via seksueel contact; de meerderheid van de vrouwen raakt geïnfecteerd met HPV, meestal zonder verschijnselen. In een klein percentage van de geïnfecteerde vrouwen ontstaan voorstadia van kanker en bij nog weer minder vrouwen ontwikkelen de voorstadia zich tot baarmoederhalskanker. De vaccins die nu beschikbaar zijn gaan het ontstaan van die voorstadia tegen, en kunnen zo ook baarmoederhalskanker voorkomen. Daarmee zou naast vroege signalering en vroege behandeling ook primaire preventie mogelijk worden.

Voor opname in het Rijksvaccinatieprogramma is zorgvuldige toetsing nodig

Het beschikbaar komen van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker roept de vraag op of deze nu ook een plaats moet krijgen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Dat programma voorziet in grootschalige, publieke vaccinaties. En, als de eerste vraag positief wordt beantwoord, aan welke groepen moet die vaccinatie dan worden verstrekt? Met die vragen richtte de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zich tot de Gezondheidsraad.

Opnemen in het Rijksvaccinatieprogramma gebeurt niet zomaar. Juist omdat in het RVP een vaccin grootschalig wordt toegediend aan gezonde mensen, moet vooraf wetenschappelijk zijn aangetoond dat vaccinatie effectief en veilig is. Daarnaast zijn er nog andere criteria waaraan vaccinaties moeten voldoen, voordat ze kunnen worden opgenomen in het RVP. Per criterium zullen de oordelen echter nooit absoluut zijn. Zo is een vaccin bijna nooit volledig effectief of volledig zonder bijwerkingen.

Pas als aan de hand van de criteria een zorgvuldige weging heeft plaatsgevonden, kan met voldoende zekerheid een besluit worden genomen. Ook in het geval van HPV-vaccinatie is deze weging nodig. Dat geldt des te sterker omdat we te maken hebben met een nieuw vaccin, dat nog geen lange toepassingsgeschiedenis heeft, en waarnaar nog slechts beperkt langjarig onderzoek gedaan is.

De beschikbare gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn positief

Dat baarmoederhalskanker een ernstig volksgezondheidsprobleem is, het eerste toetsingscriterium voor toelating in het RVP, behoeft weinig betoog. Baarmoederhalskanker is bij vrouwen tussen de dertig en zestig jaar oud een relatief veel voorkomende vorm van kanker. Ondanks het goede programma voor bevolkingsonderzoek zijn er in ons land jaarlijks ongeveer 600 ziektegevallen, en overlijden 200 à 250 vrouwen aan deze ziekte.

Lastiger is het om te bepalen of voldaan wordt aan het tweede criterium: de effectiviteit in het voorkomen van ziekte. Omdat de vaccins pas recent zijn ontwikkeld en de tijd die verstrijkt tussen infectie met HPV en het ontstaan van baarmoederhalskanker gemiddeld zo'n twintig jaar bedraagt, hebben we nog geen gegevens waaruit een daling blijkt in het aantal gevallen van baarmoederhalskanker. Op dit moment is alleen informatie beschikbaar over het tegengaan van infectie met HPV en van voorstadia van baarmoederhalskanker. Het is echter een alleszins redelijke aanname dat als de infectie wordt bestreden en de voorstadia daardoor minder optreden – en dat doen de vaccins effectief, zo blijkt uit de

nu bekende gegevens - zich ook minder baarmoederhalskanker zal ontwikkelen. Het verband tussen een langdurige infectie met HPV en het ontstaan van kanker in de baarmoederhals is immers overtuigend aangetoond.

Zekerheid over het effect van vaccinatie op het ontstaan van baarmoederhalskanker zal pas in de praktijk kunnen ontstaan, en op de langere termijn, namelijk door gevaccineerde groepen langdurig te volgen. Daarom is verder onderzoek en zorgvuldige monitoring absoluut noodzakelijk.

Uit onderzoek blijkt dat vaccinatie alleen zin heeft als de vrouw nog niet besmet is met HPV. Het ligt daarom voor de hand om de vaccinatie te verstrekken aan meisjes op een leeftijd waarop de meeste van hen nog niet seksueel actief zijn. De commissie beveelt aan: twaalf jaar. Maar zijn zij daarmee ook hun leven lang beschermd tegen besmetting met HPV? Op dit moment is dat nog niet duidelijk. Ook dat vereist onderzoek op de lange termijn. Dan zal blijken of het nodig is om herhaalvaccinaties te geven.

Overigens zal vaccinatie, ook bij een volledige werkzaamheid, niet meer dan 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker in Nederland kunnen tegengaan. De beschikbare vaccins zijn namelijk gericht tegen twee van de kankerwekkende HPV-types, die samen verantwoordelijk zijn voor 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker.

Wat betreft de veiligheid, het derde criterium in de toetsing, is er op dit moment geen aanleiding om te veronderstellen dat het vaccin bijwerkingen heeft die een beletsel vormen. Het is echter niet uit te sluiten dat op termijn, en bij toepassing in grote groepen, zeldzamer bijwerkingen aan het licht zullen komen. Ook dat onderstreept de noodzaak van zorgvuldige monitoring na invoering van vaccinatie.

De kosten zijn relatief hoog

Het vierde en vijfde criterium in de toetsing, de aanvaardbaarheid van de afzonderlijke vaccinatie en de aanvaardbaarheid van de vaccinatie als onderdeel van het totale vaccinatieprogramma, leveren geen beletsels op. Eventuele vaccinatie tegen HPV zal geen onevenredige belasting vormen voor de doelgroep. Wel verdient het bijzondere karakter van deze vaccinatie aandacht. Het gaat immers om vaccinatie van meisjes van twaalf jaar oud tegen een seksueel overdraagbare infectie die kan leiden tot kanker. Goede voorlichting is van groot belang.

Een lastiger afweging is er als het gaat om het zesde criterium: de doelmatigheid. Juist omdat we in Nederland al een succesvol bevolkingsonderzoek hebben, zal een vaccinatieprogramma minder gezondheidswinst opleveren dan in landen waar zo'n grootschalige en goed georganiseerde screening ontbreekt. Dit

betekent dat de verhouding tussen kosten en baten in ons land minder gunstig uitvalt dan in die andere landen. Invoeren van HPV-vaccinatie in het RVP maakt het bevolkingsonderzoek namelijk niet overbodig. Niet alle gevallen van baarmoederhalskanker kunnen er immers mee voorkomen worden. Bovendien zal de screening van belang blijven voor vrouwen die niet zijn gevaccineerd.

Screening blijft dus van belang, ook als HPV-vaccinatie in het RVP wordt opgenomen. Dat betekent dat de kosten voor dit gecombineerde programma relatief hoog liggen, vergeleken met de gezondheidswinst die geboekt kan worden - dat blijkt uit modelleringsonderzoek dat speciaal voor dit advies is uitgevoerd. Er zijn in die berekening bovendien onzekere factoren, zoals de werkzaamheid van het vaccin op termijn, de eventuele noodzaak van herhaalvaccinaties, en de prijs van het vaccin. Ook hier geldt dus weer dat pas op termijn zal blijken hoe de verhouding tussen kosten en baten precies uit zal vallen.

Toch is de investering zoals die zich op dit moment aftekent aantrekkelijk. Met het invoeren van vaccinatie tegen HPV bij meisjes van twaalf jaar oud, naast de screening, kunnen naar verwachting op termijn jaarlijks nog eens enkele honderden gevallen van baarmoederhalskanker voorkomen worden, en zo'n honderd sterfgevallen.

Dat geeft invoeren van deze vaccinatie ook urgentie – het zevende en laatste criterium waaraan wordt getoetst. Van geen andere vaccinatie die op dit moment in aanmerking komt voor invoering in het RVP kan zo'n vermindering in sterfte worden verwacht. Die urgentie is er ook voor een inhaalvaccinatieprogramma voor meisjes in de leeftijd van dertien tot en met zestien jaar, op het moment dat de vaccinatie opgenomen wordt in het RVP. Ook bij hen is met vaccinatie namelijk gezondheidswinst te boeken, omdat de meerderheid van hen nog niet geïnfecteerd is.

Voor oudere meisjes en jonge vrouwen zou vergoeding van de vaccinatie via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem te overwegen zijn. Dat betekent dan vaccinatie buiten het RVP om, maar wel vergoed binnen het systeem van onze gezondheidszorg.

Invoering in het RVP vereist flankerend beleid

De toetsing aan de zeven criteria is gunstig. Aantrekkelijk is dat er met vaccinatie een kans ontstaat om baarmoederhalskanker tegen te gaan, in plaats van deze vroegtijdig op te sporen en te behandelen als hij al ontstaan is. De commissie adviseert om vaccinatie tegen HPV te introduceren in het RVP voor meisjes op de leeftijd van twaalf jaar. Voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar oud wordt een inhaalvaccinatieprogramma geadviseerd. Verder wordt in overweging

gegeven om het College voor zorgverzekeringen te laten beoordelen of vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel.

Een noodzakelijke voorwaarde is wel dat met de invoering van HPV-vaccinatie in het RVP ook een programma wordt opgezet om de effectiviteit van de vaccinatie, de duur van de bescherming en de veiligheid te blijven onderzoeken en bewaken. Ook andere relevante factoren, zoals de acceptatie onder de bevolking en de effectiviteit van voorlichting (die hier van bijzonder belang is), moeten nauwkeurig worden geëvalueerd. Alleen zo kan de kennis die op dit moment ontbreekt aangevuld worden, en kunnen we zorg blijven dragen voor een goed en veilig vaccinatieprogramma.

Na invoering van HPV-vaccinatie blijft deelname aan het screeningsprogramma van groot belang, ook voor gevaccineerde vrouwen. Ook daar ligt een belangrijke rol voor voorlichting.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Vaccination against cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/08

New vaccine can help to prevent cervical cancer

The Netherlands has had a successful cervical cancer screening programme for several decades. Women between the ages of thirty and sixty are checked for the disease or its precursors, with a view to providing treatment as early as possible in appropriate cases. Recently, however, vaccines have come onto the market, which can be used to prevent cervical cancer – one of the more common forms of cancer in women.

It has been known for some time that persistent infection by human papilloma virus (HPV) is responsible for cervical cancer. HPV is transmitted by sexual contact; most women acquire HPV infections, most of them without any untoward consequences. However, a small percentage of women who become infected go on to develop pre-cancerous conditions and in a small proportion of these women, the pre-cancerous conditions lead to cervical cancer. The vaccines now available prevent the development of the precursors of cervical cancer, and thus are likely to prevent the cancer itself. The use of such vaccines would therefore enable primary prevention, to complement the existing early detection and early treatment activities.

Vaccines require careful assessment before they can be included in the National Immunisation Programme

Now that vaccination against HPV is possible, it is necessary to consider whether such vaccination should be included in the National Immunisation Programme (NIP). The NIP is the vehicle for the provision of large-scale public vaccination in the Netherlands. If inclusion in the programme is considered appropriate, it is also necessary to decide which population groups should undergo vaccination. The Minister of Health, Welfare and Sport accordingly asked the Health Council to address these questions.

New forms of vaccination are not included lightly in the National Immunisation Programme. Inclusion in the NIP implies administration to large numbers of healthy people, which is justifiable only where there is convincing scientific evidence that the vaccination is both effective and safe. Various other criteria must also be met before a vaccination can be added to the NIP list. However, it is important to recognise that absolute satisfaction of any individual criterion is not possible: almost no vaccine is totally effective or entirely without adverse events.

It is not possible to say definitively whether a new form of vaccination should or should not be included in the NIP until it has been carefully assessed against the relevant criteria. Such assessment is required for HPV vaccination just as for any other form of vaccination. Indeed, assessment is all the more important where a new vaccine, such as HPV vaccine, is concerned, since relatively little experience of its use has been gained and little long-term research has been conducted.

The currently available data on efficacy and safety is favourable

The first criterion for admission to the NIP is that the condition addressed by the vaccine must be a serious public health problem. This is self-evidently the case where HPV vaccination is concerned: cervical cancer is a relatively common form of cancer in women between thirty and sixty years old. Despite the existence of an effective screening programme, there are roughly six hundred cases of the disease a year in the Netherlands, leading to the death of between two hundred and 250 women.

Whether HPV vaccination satisfies the second criterion – that the vaccination should be an effective means of preventing the relevant disease – is harder to say. The vaccines have been developed only recently and, because the interval between HPV infection and the development of cervical cancer averages about twenty years, there are as yet no data to show whether vaccination leads to a fall

in the incidence of cervical cancer. At present, the only information available relates to the vaccine's effectiveness as a means of preventing HPV infection and the precursors of cervical cancer. Nevertheless, it is reasonable to assume that a lower infection rate and a lower incidence of pre-cancerous conditions – phenomena which *are* demonstrably associated with vaccination – will lead to less cervical cancer. The basis for this assumption is the proven correlation between prolonged HPV infection and the development of cancer of the cervix.

Certainty regarding the effectiveness of vaccination as a means of preventing cervical cancer can be obtained only through clinical use of the vaccine and by following up vaccinated girls and women over an extended period. Further research and conscientious monitoring are therefore essential.

Research has shown that vaccination is useful only if a woman has yet to be infected by HPV. It would therefore seem rational to make the vaccine available to girls at an age when most have yet to become sexually active. The Committee regards twelve years old as appropriate in this regard. The question arises, however: if girls are vaccinated at that age, does the vaccine provide lifelong protection against HPV infection? Unfortunately, this question cannot yet be answered with confidence. Here again, long-term research is required to establish whether booster vaccinations are needed in order to provide proper protection.

It is also worth noting that, even if vaccination were fully efficacious, it could not prevent more than 70 per cent of cervical cancer cases in the Netherlands. The reason being that the available vaccines are designed to protect against two particular cancer-triggering HPV types, which together account for 70 per cent of cases of the disease.

With regard to safety, the third assessment criterion, there is currently no reason to suppose that the vaccine has any adverse events that might preclude its inclusion in the NIP. Nevertheless, the possibility cannot be excluded that, if it were administered to large numbers of people, relatively uncommon adverse events might come to light in due course. This underlines the importance of careful monitoring following the introduction of this form of vaccination.

The cost is relatively high

The fourth and fifth assessment criteria relate to the acceptability of the vaccination in its own right and as an element of the vaccination programme as a whole. The Committee sees no problem on either count: if vaccination against HPV were included in the NIP, it would not represent a disproportionate burden on the target group. Nevertheless, the particular nature of this vaccination does warrant consideration. Given that what is at issue is the vaccination of twelve-year-old

girls against a sexually transmitted infection that can lead to cancer, proper education is very important.

Assessment of HPV vaccination against the sixth criterion – that the vaccination should be an efficient means of preventing the target disease – is more difficult. Because the Netherlands already has a successful cervical cancer screening programme, the benefit attainable by HPV vaccination is less than it would be in a country without such a well organized programme. Consequently, the cost-benefit ratio is less favourable in the Netherlands than in most countries. It should be recognised that the inclusion of HPV vaccination in the NIP would not do away with the need for screening, partly because vaccination does not provide universal protection and partly because unvaccinated women would still need screening.

Given that screening will continue to be necessary even if HPV vaccination is provided through the NIP, the cost of operating the combined programme will be quite high, relative to the attainable health benefit. This is apparent from modelling undertaken specifically to support this report. Furthermore, uncertainty exists regarding a number of factors relevant for modelling, such as the long-term efficacy of the vaccine, the possible need for booster vaccinations, and the price of the vaccine. It is only by monitoring prolonged use that the relationship between the cost of vaccination and the benefits will become clear.

Nevertheless, the Committee believes the capital cost apparent at the present time to be justified by the attainable benefits. It is reasonable to suppose that the provision of HPV vaccination to twelve-year-old girls, in combination with screening, will in due time prevent several hundred more cases of cervical cancer a year, and about a hundred deaths.

Hence, the introduction of this vaccination may be regarded as urgently needed – the seventh and final assessment criterion. No other form of vaccination currently under consideration for inclusion in the NIP is capable of having such a marked effect on mortality. Equally urgent is a catch-up programme of vaccination for girls aged thirteen to sixteen at the time that HPV vaccination is introduced. Considerable health benefit could be obtained by vaccinating females in this age range, since most of them will not yet have been infected by the virus.

Where older girls and women are concerned, consideration should be given to funding vaccination through the Reimbursement System for Pharmaceutical Products (Geneesmiddelenvergoedingssysteem). This would imply communally-funded vaccination outside the context of the NIP.

Inclusion in the NIP requires flanking policy

Assessment against the seven criteria suggests that the admission of HPV vaccination to the NIP would be justified. A particularly attractive feature of such a move is that a certain amount of cervical cancer could be prevented altogether, rather than merely caught early and treated. The Committee accordingly recommends the introduction of HPV vaccination for twelve-year-old girls through the NIP. The Committee further recommends that girls aged thirteen to sixteen at the time that HPV vaccination is introduced be vaccinated in the context of a catch-up programme. Finally, it is also recommended that consideration should be given to asking the Health Care Insurance Board to look at the possibility of funding the vaccination of girls and women aged seventeen or older through the Reimbursement System for Pharmaceutical Products.

The Committee qualifies its recommendations by emphasising that the introduction of HPV vaccination to the NIP should be accompanied by establishment of an ongoing programme for studying and monitoring the effectiveness and safety of this form of vaccination and the longevity of the protection afforded. Other relevant factors, such as public acceptance and the effectiveness of the accompanying education activities (which are very important in this case), require careful evaluation as well. Such steps are necessary in order to obtain the knowledge that is currently lacking, and to ensure that the vaccination programme remains effective and safe.

Following the introduction of HPV vaccination, participation in the cervical cancer screening programme will continue to be very important, even for vaccinated women. It is vital that this message is effectively communicated to the public.

Inleiding

1.1 Aanleiding voor dit advies

Voor het eerst een vaccin dat baarmoederhalskanker kan voorkomen

Een belangrijke ontwikkeling in de medische wereld is het beschikbaar komen van vaccins tegen infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Infectie met dat virus kan bij vrouwen leiden tot baarmoederhalskanker. Met het vaccin tegen HPV-infectie is een middel op de markt gekomen waarmee mensen ingeënt kunnen worden tegen een veroorzaker van kanker. Dat roept de vraag op of dit middel nu ook niet breed ingezet moet worden.

In Nederland hebben we voor vaccinatie van grote bevolkingsgroepen het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Binnen het kader van dat programma worden de voor- en nadelen van vaccinatie zorgvuldig gewogen, met de beste wetenschappelijke kennis als leidraad. Zo wordt zorg gedragen voor een effectieve en veilige toediening van vaccins en wordt veel ziekte en sterfte voorkomen.

Tot nu toe was het RVP vooral gericht op het bestrijden van kinderziekten. Recent zien we echter dat ook vaccins voor oudere kinderen en volwassenen in aanmerking komen om opgenomen te worden. Algemene vaccinatie tegen HPV-infectie zou dan ook een taak binnen het RVP kunnen zijn. Maar dan moet wel voldaan zijn aan de voorwaarden die gelden voor vaccinaties binnen dit programma.

Reden om algemene vaccinatie tegen HPV-infectie te overwegen

Die voorwaarden zijn in een recent advies over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma uitgewerkt.¹ Dat gebeurde in de vorm van een beoordelingskader en zeven criteria voor de opname van vaccinaties in publieke programma's. In datzelfde advies werd al een voorlopig oordeel gegeven over opname van HPV-vaccinatie in het RVP. Gezien de potentieel te behalen gezondheidswinst beoordeelde de Gezondheidsraad het beschikbaar komen van vaccins tegen kanker door HPV-infectie daar als een zeer belangrijke ontwikkeling. Aangezien belangrijke vragen over de effectiviteit, de veiligheid, de te volgen vaccinatiestrategie en de relatie tot het bestaande screeningsprogramma op dat moment nog niet konden worden beantwoord, kon echter nog geen definitief advies worden gegeven.

1.2 Werkwijze en taakafbakening

Verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Op 20 maart 2007 verzocht de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de raad om specifiek advies over de preventie van baarmoederhalskanker door vaccinatie tegen HPV-infectie. De adviesaanvraag is te vinden in bijlage A. Om de adviesvragen te beantwoorden stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad op 10 juli 2007 de Commissie Bestrijding Baarmoederhalskanker in. De samenstelling van deze commissie staat in bijlage B. Het conceptadvies is getoetst in drie van de vaste colleges met deskundigen binnen de Gezondheidsraad, de beraadsgroepen Geneeskunde, Infectie en Immuniteit en Gezondheidsethiek en -recht; ook is het advies voor commentaar voorgelegd aan de Commissie Rijksvaccinatieprogramma.

De minister vroeg de Gezondheidsraad onder meer om een oordeel over de effectiviteit, veiligheid en doelmatigheid van algemene vaccinatie en, mocht dat oordeel positief zijn, over de meest geschikte doelgroep. Ook vroeg hij de raad zich uit te spreken over het nut of de noodzaak van een inhaalslag om mensen die bij de invoering buiten de doelgroep vallen alsnog te vaccineren. Belangrijk voor zijn beleid is verder de beoordeling van de relatie tussen een eventuele vaccinatie en het screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker. In Nederland bestaat sinds 1976 een dergelijk programma.² Dat is effectief gebleken.³⁻⁶ In een in januari 2008 verschenen rapport rangschikt het *European Centre for Disease Prevention and Control* Nederland daarom bij die landen waar de vaccinatie tegen HPV-infectie een relatief bescheiden gezondheidswinst zou opleveren.⁷ Zorgvuldige

afweging met de screening is daarom noodzakelijk. Wat zijn op termijn de consequenties van een eventuele algemene vaccinatie tegen HPV-infectie voor het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker bij gevaccineerde vrouwen? In enige vorm zal dat zeker gehandhaafd moeten blijven.

Afbakening om tijdig te kunnen adviseren

De werkwijze van de commissie is erop gericht geweest om de minister zo snel mogelijk te adviseren. Essentieel voor de commissie was daarbij beoordeling van de doelmatigheid van vaccinatie in vergelijking met het huidige, goed functionerende screeningsprogramma.

Niet alle vragen waren echter te beantwoorden met de nu beschikbare wetenschappelijke gegevens. Dat betreft bijvoorbeeld de vraag naar de vaccinatie van jongens. Daarvoor zijn nadere gegevens nodig over de ziektelast van door HPV-infectie veroorzaakte ziektebeelden en vooral over de effectiviteit van vaccinatie daartegen. Ook verfijnde, dynamische modellering van de verspreiding van HPV-infectie en het effect van vaccinatie kan helpen daar meer over te weten te komen. De eerste resultaten van een dergelijk model voor Nederland worden pas verwacht in de loop van 2008. Zo lang wilde de commissie, gezien de urgentie van de adviesvraag, niet wachten.

Het was eveneens niet mogelijk in dit tijdsbestek mogelijke veranderingen in het screeningsprogramma die los staan van eventuele opname van vaccinatie in het RVP, zoals het gebruik van een HPV-test bij de screening op baarmoederhalskanker, in dit advies uit te werken. Die veranderingen zullen centraal staan in het tweede advies dat de commissie later zal uitbrengen.

Eerder heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) negatief geadviseerd over opname van Gardasil, een van de twee nu beschikbare vaccins, in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).⁸ Onderdeel van die procedure is beoordeling van de therapeutische meerwaarde en de doelmatigheid bij individueel gebruik. De commissie heeft de relevante delen van het CVZ-rapport in haar advisering betrokken.

Focus op baarmoederhalskanker en preventieve vaccins

In dit advies spreekt de commissie alleen over preventieve vaccinatie tegen HPV-infectie, en dan nog alleen over vaccinatie met als doel het tegengaan van baarmoederhalskanker. Deze ziekte vormt immers het ernstigste gezondheidsprobleem bij HPV-infectie; bovendien zijn daarover de meeste gegevens beschikbaar. De commissie laat de andere aandoeningen die samenhangen met

HPV, bijvoorbeeld anuskanker en genitale wratten, hier buiten beschouwing. De commissie gaat ook niet in op therapeutische vaccinatie. Er is onderzoek gaande naar vaccinatie van vrouwen die baarmoederhalskanker hebben, met als doel het ziekteproces af te remmen of zelfs te stoppen. De ontwikkeling van de daarbij gebruikte vaccins is in een veel minder gevorderd stadium dan de hier besproken preventieve vaccins.

1.3 Zeven criteria

Voor beoordeling van opname van vaccinatie tegen kanker door HPV-infectie kon de commissie uitgaan van de zeven criteria die in het eerdere advies geformuleerd zijn en die de minister van VWS heeft overgenomen.¹ Bij het toetsen aan die criteria komen alle facetten aan bod die noodzakelijk zijn om de minister te voorzien van een afgewogen advies, gebaseerd op de best beschikbare wetenschappelijke kennis.

1.4 Opbouw van het advies

De opbouw van het advies volgt de zeven criteria. In hoofdstuk 2 schetst de commissie het beoordelingskader en de criteria die ze daarbij hanteert. In de latere hoofdstukken beoordeelt de commissie HPV-vaccinatie aan de hand van deze criteria. Zo bespreekt de commissie in hoofdstuk 3 ernst en omvang van de ziekte last door HPV. In hoofdstuk 4 gaat de commissie in op gegevens over de verwachte effectiviteit van vaccinatie. In hoofdstuk 5 komen vervolgens de gegevens over de veiligheid aan de orde. In hoofdstuk 6 bespreekt de commissie de aanvaardbaarheid van vaccinatie, afzonderlijk en binnen het totale vaccinatieprogramma. Een belangrijk punt is hoe vaccinatie zich qua doelmatigheid verhoudt tot het al bestaande screeningsprogramma voor baarmoederhalskanker ('de uitstrijk'). Dat is het onderwerp van hoofdstuk 7. Hier gaat de commissie ook in op de zin van een inhaalcampagne voor meisjes die bij eventuele invoering van programmatische vaccinatie buiten de primaire doelgroep zouden vallen. In hoofdstuk 8 beoordeelt de commissie de urgentie. In hoofdstuk 9 geeft de commissie haar uiteindelijke advies en bundelt zij de overwegingen die een rol hebben gespeeld bij het tot stand komen daarvan. Ook gaat de commissie in op mogelijke alternatieven voor introductie in het RVP. In hoofdstuk 10 ten slotte bespreekt de commissie aspecten van de uitvoering. Daarbij komt ook de noodzaak van publieksvoorlichting aan de orde, een punt waar de minister specifiek om vroeg.

Criteria voor opname in het RVP

2.1 Beoordelingskader voor vaccinaties

Voor een consistent en verantwoord beleid is het zinvol om criteria te formuleren voor het opnemen van vaccinaties in het RVP. Een dergelijk beoordelingskader, dat een soortgelijke functie kan vervullen als de criteria van Wilson en Jungner voor screening, is onlangs gepubliceerd door Gezondheidsraad, in zijn advies over de toekomst van het RVP.¹

De raad baseerde zich daarbij op twee ethische uitgangspunten, namelijk (1) optimale bescherming van de bevolking als geheel en (2) rechtvaardige verdeling over groepen binnen de populatie, waarbij die groepen worden beschermd voor wie bescherming het meest urgent is.

Dat heeft geresulteerd in zeven criteria. Die zijn zo geformuleerd dat aan de hand daarvan getoetst kan worden of het zinvol is een specifieke vaccinatie voor een specifieke doelgroep in een publiek vaccinatieprogramma, zoals het RVP, op te nemen. In zijn standpunt op het advies heeft de minister van VWS bepaald dat nieuwe vaccinaties voor publieke programma's getoetst dienen te worden aan deze criteria.

2.2 Zeven criteria

De zeven criteria bieden een kader voor de systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname van specifieke vaccinaties in het RVP. Elk crite-

rium veronderstelt dat toetsing aan het vorige criterium al positief is verlopen. Zo is het niet nodig na te denken over de effectiviteit van een vaccin als de ziekte waartegen het beschermt nauwelijks voorkomt of niet ernstig genoeg is. En het is pas nodig de kosteneffectiviteit te wegen als duidelijk is dat het vaccin voor de gekozen doelgroep doeltreffend en veilig is.

De criteria vormen geen invulformulier waar het antwoord op de vraag over opname in het RVP aan het eind eenvoudig uit komt rollen. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een uitspraak gedaan kan worden. Bovendien zijn de oordelen altijd gekwalificeerd: een vaccin is bijna nooit volledig effectief of geheel zonder bijwerkingen. Het wordt nog complexer als verscheidene opties voor vaccinatie te overwegen zijn, met elk hun eigen sterke en zwakke punten.

De beoordeling dient te worden uitgevoerd door een onafhankelijke instantie, zoals de Gezondheidsraad, die geen gerelateerde belangen heeft en ook niet betrokken is bij de uitvoering van vaccinatieprogramma's. De hier genoemde criteria zijn samengevat in tabel 1 en worden in de volgende hoofdstukken besproken.

Tabel 1 Criteria voor opname van vaccinatie van een bepaalde groep in een publiek programma.¹

Ernst en omvang van de ziektelast

1 De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:

- de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
- de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

Effectiviteit van de vaccinatie

2 De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:

- het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
- de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.

3 Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

Aanvaardbaarheid van de vaccinatie

4 De last die een individu ondervindt *door de afzonderlijke vaccinatie* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

5 De last die een individu ondervindt *door het totale vaccinatieprogramma* staat in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel.

Doelmatigheid van de vaccinatie

6 De verhouding tussen kosten en gezondheidswinst is gunstig in vergelijking met die van andere mogelijkheden om de ziektelast te reduceren.

Prioritering van de vaccinatie

7 Met de keuze voor de vaccinatie wordt een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend.

Ernst en omvang van de ziektelast

Een eerste stap in de beoordeling van opname van HPV-vaccinatie in het RVP is vast te stellen hoeveel ziekte en sterfte gepaard gaan met de aandoeningen die veroorzaakt kunnen worden door infectie met HPV. Dat is in de eerste plaats baarmoederhalskanker: de ziekte die hier centraal staat. Maar er zijn ook verbanden met andere aandoeningen.

Bij baarmoederhalskanker onderscheidt men twee weefseltypes, het (meest voorkomende) plaveiselcelcarcinoom en het (minder vaak optredende) adenocarcinoom. Als de commissie in dit advies spreekt over baarmoederhalskanker bedoelt zij beide types samen. Alleen daar waar nodig wordt onderscheid gemaakt.

3.1 Virus en infectie

3.1.1 *Bewezen relatie tussen virus en ziekte*

Infectie met HPV is noodzakelijk voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. In de jaren '70 van de vorige eeuw waren Zur Hausen en medewerkers de eersten die HPV aantroffen bij baarmoederhalskanker en veronderstelden dat het virus een rol speelde bij het ontstaan daarvan.^{9,10} In 1996 benoemde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) HPV formeel tot kankerverwekkend agens. In diverse onderzoeken werd een zeer sterk verband tussen het optreden van baarmoederhalskanker en HPV-infectie gevonden.^{11,12} Tegenwoordig gaat men er algemeen

van uit dat een infectie met HPV ten grondslag ligt aan alle gevallen van baarmoederhalskanker.¹³ Daarmee is het een van de sterkste bekende verbanden tussen een omgevingsfactor en kanker bij de mens.

Overigens zijn niet alle types van het virus veroorzakers van baarmoederhalskanker. Van HPV zijn meer dan honderd types bekend; meer dan veertig daarvan kunnen leiden tot genitale infecties, en ten minste dertien zijn kankerverwekkend bij mensen. Het gaat dan om HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 en -66. Wereldwijd veroorzaken HPV-16 en -18 samen ongeveer 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker; de overige types zijn elk verantwoordelijk voor een (veel) kleiner aandeel.^{14,15} Bij het adenocarcinoom is het aandeel van HPV-16 en -18 op zijn minst net zo groot als bij het plaveiselcelcarcinoom.¹⁵⁻¹⁷ Het relatieve belang van die andere HPV-types bij baarmoederhalskanker vertoont per werelddeel variatie. De HPV-types die kanker kunnen veroorzaken worden hoogrisico-HPV-types genoemd (hrHPV).

Infectie met HPV veroorzaakt bij slechts een klein deel van de geïnfecteerde vrouwen uiteindelijk baarmoederhalskanker. Ook andere factoren moeten dus een rol spelen. Onderzoek heeft het bestaan van verschillende cofactoren, zoals roken of het aantal seksuele partners, aangetoond.^{5,18-20} Het relatieve belang van die cofactoren is echter gering in vergelijking met HPV.^{21,22}

3.1.2 Overdracht van het virus

Overdracht van het virus vindt plaats tijdens seksueel verkeer. Infectie met HPV is een zeer veel voorkomende seksueel overdraagbare infectie (SOI) bij jonge vrouwen. Woodman en medewerkers deden onderzoek onder meer dan 1000 meisjes van vijftien tot negentien jaar oud die een adviescentrum voor orale anticonceptiva bezochten in Birmingham (Verenigd Koninkrijk). In drie jaar raakte 44 procent van de meisjes geïnfecteerd met een of meer HPV-types. Het meest frequent waren infecties met HPV-16 en 18; die traden op bij respectievelijk 10,5 en 6,6 procent.^{23,24} Ho en medewerkers vonden onder 600 iets oudere studentes (gemiddelde leeftijd twintig jaar) in New Jersey (Verenigde Staten) dat binnen drie jaar na de start van het onderzoek 43 procent geïnfecteerd raakte met een of meer HPV-types.²⁵

Als een van beide partners is geïnfecteerd met HPV is de kans op overdracht bij seksueel contact zeer hoog: ten minste 40 procent en mogelijk wel 80 procent en hoger.^{26,27} Het aantal partnerwisselingen dat nodig is om de epidemie in stand te houden is daarentegen laag. Over de totale kans voor een vrouw om gedurende haar leven met hrHPV geïnfecteerd te raken zijn weinig gegevens bekend. De

gegevens die er zijn duiden er op dat de meeste vrouwen gedurende hun leven geïnfecteerd raken met een of meer hrHPV.^{27,28}

Het gebruik van condooms vermindert de kans op overdracht van het virus, maar voorkomt het niet: vrouwen van wie de mannelijke seksuele partner consequent condooms gebruikt hebben een kans op infectie die 70 procent lager ligt dan vrouwen van wie de partner slechts zelden condooms gebruikt.²⁹ Ook leidt consequent condoomgebruik van de partner van vrouwen met een langdurige HPV-infectie tot minder afwijkingen in het epitheel van de baarmoederhals.^{30,31} Bij de mannen in dit onderzoek leidde condoomgebruik vaker tot herstel van HPV-geassocieerde lesies aan de penis.

3.1.3 *Natuurlijk beloop van de infectie*

Na infectie houdt HPV zich vooral op in de overgangszone tussen het plaveisel-epitheel van de baarmoedermond en het cilinderepitheel van het baarmoederhalskanaal. De plaats van deze overgangszone is overigens variabel. Voor de puberteit en na de menopauze ligt de overgangszone in het baarmoederhalskanaal. In de vruchtbare periode en nog sterker tijdens de zwangerschap reikt de overgangszone tot de buitenzijde van de baarmoederhals. Verlaging van de gemiddelde leeftijd van eerste seksueel contact zou ertoe geleid kunnen hebben dat de kwetsbare overgangszone bij tegenwoordige jongeren relatief vaker wordt blootgesteld dan voorheen.²⁷

Het natuurlijk beloop van HPV-infectie laat zich als volgt samenvatten.^{23,25,27,28,32-38} De meerderheid van alle vrouwen raakt gedurende hun leven geïnfecteerd met hrHPV, meestal zonder verschijnselen. Het is niet goed mogelijk om risicogroepen voor HPV-infectie te onderscheiden. Hoewel de infecties maandenlang aanwezig kunnen zijn, gaan zij in verreweg de meeste gevallen vanzelf voorbij en veroorzaken ze geen afwijkingen in de oppervlaktecellen van de baarmoederhals. In een kleine minderheid van gevallen wordt de infectie chronisch en ontstaan eventueel wel veranderingen in de oppervlaktecellen en premaligne afwijkingen van de baarmoederhals (cervicale intra-epitheliale neoplasie, CIN). Men onderscheidt als voorstadia van baarmoederhalskanker: lichte (CIN1), matige (CIN2) en ernstige (CIN3) lesies, gekenmerkt door een toenemend afwijken van de normale situatie. Ook chronische (persisterende) infecties en zelfs CIN-lesies genezen vaker wel dan niet spontaan. Waarschijnlijk zijn verscheidene factoren bij virus en gastheer in samenhang bepalend voor het beloop, maar die factoren en hun samenhang zijn vooralsnog goeddeels onbekend. Het is dan ook niet mogelijk om risicogroepen voor progressie te onderscheiden. Zon-

der interventie leidt uiteindelijk ongeveer twee procent van alle hrHPV-infecties tot baarmoederhalskanker.

3.1.4 Afweer tegen infectie

HrHPV is zeer sterk aangepast aan de epitheelcellen van de huid- en slijmvliezen van uitwendige geslachtsorganen en baarmoederhals. In de relatief afgeschermden omgeving van de epitheelcellen komt HPV maar beperkt in aanraking met de antigeenpresenterende cellen van het immuunsysteem. Het virus vermenigvuldigt zich aanvankelijk slechts in geringe mate.³⁹ Omdat in de basale cellaag van het epitheel, die het eerst door HPV besmet wordt, alleen intracellulaire HPV eiwitten tot expressie komen, is het onwaarschijnlijk dat vroeg in de infectie humorale mechanismen (antistoffen) een rol spelen. Eerder is dan de aangeboren afweer (*innate immunity*) van belang.^{40,41} Later ontstaat er doorgaans bij de meeste vrouwen wel een effectieve immuunrespons, waardoor het afweersysteem in staat is het virus te klaren. Deze respons is voornamelijk cellulair, gemedieerd door HPV-specifieke T-cellen, en er ontstaat immunologisch geheugen.^{42,43} Ook kunnen er antistoffen ontstaan die waarschijnlijk belangrijk zijn bij het tegengaan van herinfectie met hetzelfde HPV-type. Tegen andere HPV-types ontstaat waarschijnlijk een beperkte bescherming.⁴⁴ Als het afweersysteem er niet in slaagt het virus te klaren ontstaat de mogelijkheid van een persistente infectie.²² Persistentie van het virus is een voorwaarde voor het uiteindelijk ontstaan van baarmoederhalskanker.³⁶

3.2 Ziekte en sterfte door baarmoederhalskanker

Mondiaal is baarmoederhalskanker na borstkanker de meest vaak optredende vorm van kanker bij vrouwen.⁴⁵ Ongeveer tachtig procent van de nieuwe gevallen van baarmoederhalskanker doet zich voor in ontwikkelingslanden.⁴⁵ In Nederland wordt jaarlijks bij de 600 tot 700 vrouwen baarmoederhalskanker geconstateerd. Het landelijke screeningsprogramma zorgt ervoor dat de aandoening bij veel vrouwen al in een vroeg stadium wordt ontdekt. Daardoor is effectieve behandeling in de meeste gevallen goed mogelijk door middel van excisie van de overgangszone. Toch overlijden jaarlijks nog tussen de 200 en 250 vrouwen aan deze aandoening. In ongeveer de helft van de gevallen gaat het daarbij om vrouwen die niet deel hadden genomen aan het screeningsprogramma. Als vroegtijdige herkenning achterwege blijft, zal ingrijpende behandeling door middel van radicale chirurgie of (chemo)radiatie moeten plaatsvinden. Beide behandelingen kunnen, ook als genezing wordt bereikt, levenslang merkbare gevolgen

Tabel 2 Baarmoederhalskanker in 2004, ziektelast en sterfte in 25 landen van de EU, IJsland, Noorwegen en Zwitserland.⁴⁶

	Leeftijdgestandaardiseerde incidentie per 100 000 vrouwjaren	Leeftijdgestandaardiseerde sterfte per 100 000 vrouwjaren
Estland	20,3	8,9
Slowakije	20,3	7,4
Tsjechië	20,2	7,4
Litouwen	20,1	12,4
Slovenië	19,6	5,1
Polen	19,2	9,6
Hongarije	18,0	8,9
Portugal	17,2	5,6
Denemarken	15,2	5,0
Luxemburg	13,2	4,1
Cyprus	13,1	6,2
Noorwegen	12,9	3,8
Duitsland	12,3	4,4
België	12,0	4,9
Frankrijk	11,7	3,8
Letland	11,5	10,0
Oostenrijk	10,9	4,4
Zwitserland	10,1	2,0
Verenigd Koninkrijk	9,8	3,6
Zweden	9,7	3,6
Italië	9,5	2,6
Spanje	9,5	3,0
IJsland	9,2	2,7
Ierland	8,6	3,7
Griekenland	8,0	2,7
Nederland	8,0	3,0
Malta	6,0	3,4
Finland	4,9	1,6

hebben zoals lymfoedeem van de benen, problemen bij het plassen en bij de ontlasting, en seksuele problemen. Onbehandeld leidt baarmoederhalskanker altijd tot de dood.

Onder meer dankzij het bevolkingsonderzoek zijn de ziektelast door en sterfte aan baarmoederhalskanker in Nederland lager dan in de buurlanden. Als voorbeeld is hier een vergelijking gegeven voor het jaar 2004 (tabel 2).⁴⁶ Bovendien daalt in ons land de incidentie (het aantal vrouwen bij wie baarmoederhalskanker wordt vastgesteld). Zo bedroeg in 1989 de incidentie (*European Standardized*

Rate) 9,1 per 100 000 vrouwen en was deze in 2003 afgenomen tot 6,2 per 100 000.⁴⁷ Die afname trad overigens alleen op bij het plaveiselcelcarcinoom, de incidentie van het adenocarcinoom bleef gelijk.⁴⁸ Dat komt doordat de voorloperafwijkingen van adenocarcinoom (adenocarcinoma in-situ, AIS) niet goed zijn op te sporen met een conventionele uitstrijk, omdat zij ontstaan binnen het baarmoederhalskanaal.⁵ Sterfte aan baarmoederhalskanker daalde in dezelfde periode van 3,3 naar 2,0 per 100 000 vrouwen per jaar.⁴⁷ De cijfers voor Nederland in tabel 2 zijn hoger dan de hier genoemde getallen door een andere berekeningswijze.⁴⁶

Men streeft naar een nog verdere daling, onder meer door de screening te verbeteren. Men wil dat bereiken met tests waarmee het genetisch materiaal van HPV wordt aangetoond en een thuistest (*self-sampling*) voor vrouwen die niet deelnemen aan het screeningsprogramma.

3.3 Ziekte en sterfte door andere aandoeningen na HPV-infectie

Andere vormen van kanker

Er zijn verschillende andere vormen van kanker die – in mindere mate dan baarmoederhalskanker – aan HPV zijn toe te schrijven.⁴⁵ Infectie met HPV-16 of -18 is verantwoordelijk voor het overgrote deel van gevallen van kanker van de anus, gelijkelijk verdeeld over mannen en vrouwen. Veertig procent van de gevallen van kanker van vulva en vagina en van peniskanker worden veroorzaakt door HPV. Ten slotte is HPV verantwoordelijk voor ongeveer 10 procent van de kankervormen in de keelholte en voor 3 procent van de gevallen van mondkanker.⁴⁵ De commissie kon niet beschikken over veel Nederlandse gegevens over het deel van deze tumoren waarvoor HPV verantwoordelijk is,⁴⁹ maar zij acht het waarschijnlijk dat die niet van de hierboven genoemde percentages afwijken.

Ook bepaalde HPV-types die niet samenhangen met genitale infecties, bijvoorbeeld HPV-5 en -8, zijn mogelijk kankerverwekkend. In combinatie met blootstelling aan UV-licht spelen zij mogelijk een rol bij het ontstaan van huidkanker.²¹

Genitale wratten

Twee andere humane papillomavirussen, de HPV-types 6 en 11, zijn verantwoordelijk voor bijna alle gevallen van genitale wratten; 20 tot 50 procent van de wratten is tegelijkertijd geïnfecteerd met een of meer hrHPV.⁵⁰ Uit Nederlands onderzoek naar huisartsenbezoek vanwege seksueel overdraagbare infecties

bleek een landelijke prevalentie van genitale wratten van 64 per 100 000 mensen.⁵¹ Genitale wratten zijn daarmee een veel voorkomende seksueel overdraagbare virale aandoening in Nederland.

3.4 Conclusie

De ziektelast door baarmoederhalskanker is aanzienlijk

In een eerder advies heeft de Gezondheidsraad baarmoederhalskanker beoordeeld als een ziekte die ernstig is voor individuen en die een omvangrijke groep treft.¹ In dit hoofdstuk heeft de commissie deze conclusie verder onderbouwd. De ziektelast van baarmoederhalskanker is aanzienlijk, ondanks een effectief screeningsprogramma met daaraan gekoppelde vroege diagnostiek en behandeling. De commissie realiseert zich wel dat de ziektelast in Nederland aanzienlijk kleiner is dan in de meeste landen zonder goed functionerende screening. Dit betekent dat in Nederland minder gezondheidswinst valt te verwachten van vaccinatie dan in die andere landen.

Het is zeer aannemelijk dat HPV ook verantwoordelijk is voor andere aandoeningen

Behalve voor baarmoederhalskanker is HPV ook verantwoordelijk voor een aanzienlijke ziektelast door andere aandoeningen: andere door HPV veroorzaakte kankers en genitale wratten. De beschikbare gegevens zijn echter onvoldoende om het belang van publieke vaccinatie vanuit dat oogpunt te beoordelen. Dit betekent ook dat op dit moment nog geen uitspraak kan worden gedaan over het belang van vaccinatie van jongens. Nader onderzoek is gewenst naar de ziektelast van andere door HPV veroorzaakte kankers.

Bij eventuele vaccinatie zijn meisjes van twaalf jaar de meest geschikte doelgroep

De commissie ziet als primair doel van eventuele vaccinatie via het RVP het tegengaan van baarmoederhalskanker. Gezien het sterke verband tussen infectie met HPV en het ontstaan van baarmoederhalskanker kan dat doel het beste worden bereikt door infectie tegen te gaan, dus door te vaccineren op een leeftijd dat (verreweg het grootste deel van) de meisjes nog niet seksueel actief zijn. De commissie komt daarbij uit op de leeftijd van uiterlijk twaalf jaar. Uit een groot

Nederlands onderzoek naar seksueel gedrag bleek dat op die leeftijd drie procent van de meisjes ervaring met geslachtsgemeenschap rapporteerde.⁵²

Effectiviteit van vaccineren

In het vorige hoofdstuk is vastgesteld dat ondanks het succesvolle bevolkingsonderzoek in Nederland nog steeds aanzienlijke gezondheidswinst geboekt zou kunnen worden met het verminderen van de ziektelast en sterfte door baarmoederhalskanker, een van de mogelijke gevolgen van HPV-infectie. De volgende stap is om na te gaan of vaccinatie deze verdere vermindering daadwerkelijk kan bewerkstelligen. Daarover gaat het in dit hoofdstuk. Eerst volgt achtergrondinformatie over de vaccins die nu beschikbaar zijn.

4.1 Gegevens over de vaccins

Ontwikkeling van het vaccin

De ontdekking dat baarmoederhalskanker veroorzaakt wordt door HPV-infectie heeft de weg geopend voor de ontwikkeling van preventieve vaccins. HPV bestaat uit een 8000 basenparen lang circulair DNA, verpakt in een mantel van structurele eiwitten: L1 en L2. HPV-vaccins bestaan uit zogeheten *virus-like particles* (VLP), bestaand uit L1-eiwit dat is geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie. Na productie neemt dit eiwit spontaan de vorm aan van een virusdeeltje.⁵³ Juist daarom kunnen met de VLP antistoffen worden opgewekt die het echte virus neutraliseren. Een groot voordeel ook is dat dergelijke vaccins geen erfelijk materiaal van het virus bevatten dat kankerverwekkend zou kunnen zijn.

Het oorspronkelijke onderzoek naar de werkzaamheid van vaccins tegen papillomavirussen is verricht bij proefdieren. Injectie van VLP bleek de dieren te beschermen tegen infectie en tegen gerelateerde aandoeningen. Ook bij mensen bleken soortgelijke hoge niveaus van antistoffen opgewekt te worden.

De technologie voor de productie van VLP is vervolgens in licentie gegeven aan twee farmaceutische bedrijven, Merck and GlaxoSmithKline.

Twee vaccins op de markt

Op dit moment zijn twee vaccins tegen HPV beschikbaar. Het eerste, Gardasil van Merck (in Europa op de markt gebracht door Sanofi Pasteur MSD), werd goedgekeurd en geregistreerd in 2006, het tweede, Cervarix van GlaxoSmithKline, in het najaar van 2007.^{54,55} De Gezondheidsraad geeft er de voorkeur aan bij het bespreken van geneesmiddelen in adviezen niet de merknaam te hanteren. De commissie ziet daar in dit advies omwille van de duidelijkheid van af.

Beide vaccins zijn gericht tegen HPV-16 en -18 die, zoals besproken in het vorige hoofdstuk, verantwoordelijk zijn voor ongeveer 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker. Gardasil is ook gericht tegen HPV-6 en -11, samen verantwoordelijk voor bijna alle genitale wratten. Mogelijk komen op langere termijn vaccins beschikbaar met een grotere dekking, die behalve tegen HPV-16 en -18 ook gericht zijn tegen andere hrHPV.

De vaccins verschillen in de gebruikte adjuvantia (vaccinhulpstoffen). Bij Gardasil wordt gebruikgemaakt van het al langer bekende aluminiumhydroxifosfaatsulfaat, bij Cervarix van het eveneens gangbare aluminiumhydroxide, echter in dit geval gekoppeld aan monofosforyl lipide A, een chemisch gemodificeerd lipopolysaccharide, dat inwerkt op het aangeboren immuunsysteem. Het complex wordt ASO4 genoemd. Met Cervarix worden hogere antistofniveaus bereikt. Wat dat betekent voor de mate van bescherming tegen HPV-infectie is nog niet duidelijk.

In Europa is Gardasil toegelaten voor gebruik in de leeftijd van negen tot en met 26 jaar met als indicatie bij meisjes en vrouwen de preventie van CIN2 of CIN3 (CIN2/3), baarmoederhalskanker, voorstadia van vulvakanker (ernstige intra-epitheliale neoplasie van de vulva, VIN2/3) en – ook voor jongens en mannen in die leeftijd – de preventie van genitale wratten.⁵⁴

Deze toelating is gebaseerd op gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij meisjes en vrouwen van zestien tot en met 26 jaar en op gegevens over de serologische reactie na vaccinatie en de veiligheid bij meisjes en jongens van negen tot en met vijftien jaar. De *European Medicines Agency* (EMA) tekent daarbij aan

dat er geen gegevens zijn over de bescherming tegen ziekte bij jongens en mannen.⁵⁴ In de Verenigde Staten is het vaccin niet toegelaten voor gebruik bij jongens en mannen.

Cervarix is in Europa toegelaten voor gebruik bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van tien tot en met 25 jaar met als indicatie preventie van CIN2/3 en baarmoederhalskanker.⁵⁵ Deze toelating is gebaseerd op gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij meisjes en vrouwen van vijftien tot 25 jaar en op gegevens over de serologische reactie na vaccinatie van meisjes en vrouwen van tien tot 25 jaar.

Effect van vaccinatie vergeleken met effect van natuurlijke infectie

Na herstel van een natuurlijke infectie is een individu doorgaans beschermd tegen herinfectie met datzelfde micro-organisme. Met vaccinatie wordt ernaar gestreefd die bescherming (immunitet) op te wekken zonder dat zich ziekteverschijnselen voordoen. Het klassieke voorbeeld vormt vaccinatie tegen kinderziekten. Vaccinatie kan op ongeveer dezelfde manier leiden tot immunitet als een natuurlijke infectie, maar er kunnen ook verschillen zijn. Dat is bij HPV het geval.

De natuurlijke immunitet na infectie met dit virus berust voornamelijk op cellulaire immunitet, gemedieerd door T-cellen (zie 3.1.4). De door vaccinatie geïnduceerde bescherming werkt immunologisch anders dan de bescherming na natuurlijke infectie. Na intramusculaire toediening van het vaccin ontstaat een systemische afweerreactie met sterke antistofproductie. De door vaccinatie behaalde antistofniveaus zijn veel hoger dan bij natuurlijke infectie. De geïnduceerde antistoffen zijn sterk neutraliserend: ze zijn zeer effectief gebleken in het tegengaan van de primaire infectie. Tevens blijkt dat na vaccinatie ook immunologisch geheugen wordt opgebouwd.⁵⁶ In hoeverre na vaccinatie behalve antistoffen ook cellulaire mechanismen een rol spelen bij de bescherming is niet bekend.

Van zowel Gardasil als Cervarix zijn drie doses nodig. Het vaccinatieschema voor Gardasil is 0-2-6 maanden, dat voor Cervarix 0-1-6 maanden.

4.2 Gegevens over effectiviteit

4.2.1 Keuze van een maat om werkzaamheid te meten

Vaccinatie dient beoordeeld te worden op effectiviteit: de mate waarin vaccinatie leidt tot minder ziekte en sterfte. Daarmee wordt immers nagegaan in hoeverre

het vaccin bijdraagt aan het belangrijkste doel, gezondheidswinst. Op dat cruciale punt doet zich bij HPV meteen al een complicatie voor. Een dergelijke beoordeling is op dit moment nog niet mogelijk vanwege de lange incubatietijd tussen HPV-infectie en het optreden van baarmoederhalskanker – van in de meeste gevallen ten minste vijftien jaar⁵⁷⁻⁵⁹ – en de beperkte follow-up van het onderzoek naar de werkzaamheid van de vaccins, ongeveer zes jaar.

Dat wil niet zeggen dat er geen manieren zijn om een indicatie te krijgen van de effectiviteit. Al in 2003 heeft de WHO deskundigen, inclusief vertegenwoordigers van overheid en industrie, bij elkaar gebracht om een beoordelingskader voor HPV-vaccins te bespreken.⁶⁰ Deze groep besloot om in de beoordeling van de werkzaamheid van de vaccins naast baarmoederhalskanker ook matige of ernstige premaligne afwijkingen (CIN2/3 en AIS) als eindpunt te hanteren. Men ging hiertoe over op grond van zowel pragmatische als normatieve overwegingen.

Zo is het optreden van deze voorstadia een voorwaarde voor het ontstaan van baarmoederhalskanker. Ook bij het bestaande screeningsprogramma wordt van deze eigenschap gebruik gemaakt: door premaligne lesies op te sporen en te behandelen daalt de incidentie van baarmoederhalskanker. Verder zou het uitsluitend baseren van de werkzaamheid van vaccins op het optreden van baarmoederhalskanker het onderzoek onnodig vertragen en zouden de onderzoeksgroepen dan zoveel groter moeten worden dat onderzoek misschien praktisch en financieel gezien niet meer haalbaar is. Bovendien zijn er ethische bezwaren, omdat vrouwen bij wie CIN3 wordt vastgesteld daarvoor behandeld moeten worden.⁶⁰

Als tweede mogelijke eindpunt noemde de groep een persisterende infectie met hrHPV. Die persisterende infecties worden gezien als een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van (voorstadia van) baarmoederhalskanker, en het tegengaan van die infecties kan dan ook worden gezien als een maat van bescherming.⁶⁰

De commissie heeft dit beoordelingskader overgenomen. Zij tekent hierbij aan dat het in haar ogen wetenschappelijk gezien beter zou zijn geweest het optreden van alleen CIN3 als eindpunt te hanteren, omdat CIN3 met grotere waarschijnlijkheid (ten minste 12 procent bij vrouwen jonger dan 35 jaar) dan CIN2 (5 procent) overgaat in baarmoederhalskanker.^{32,61,62} Ook is de diagnose CIN3 betrouwbaarder te stellen dan CIN2.⁶³ Omdat in de publicaties over de werkzaamheid van de vaccins (te bespreken in de volgende paragraaf) gecombineerd over CIN2 en CIN3 is gerapporteerd, is aparte analyse nu echter niet mogelijk.

4.2.2 Beschikbare onderzoeksresultaten

Conform het beoordelingskader van de WHO hebben onderzoekers de werkzaamheid van de vaccins tegen het optreden van CIN2/3 onderzocht. Naast deze klinische eindpunten is er ook onderzoek gedaan naar persisterende infecties met hrHPV. Inmiddels zijn de resultaten van verschillende trials gepubliceerd.⁶⁴⁻⁷⁰ De opzet en analysemethodes bij het onderzoek met de twee vaccins verschillen. Een van die verschillen betrof de criteria voor analyse: bij Gardasil werden alleen vrouwen in de analyse betrokken die zowel vóór de eerste inenting als na de laatste niet met hrHPV waren geïnfecteerd, bij Cervarix was dit criterium beperkt tot alleen het vrij zijn van infectie bij aanvang van het onderzoek.

De werkzaamheid van Gardasil tegen CIN2/3 en tegen AIS werd vastgesteld op 99 procent (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%BI] 93-100 procent) bij een gemiddelde follow-up van drie jaar.⁶⁵ Bij Gardasil hebben onderzoekers ook vast kunnen stellen dat vaccinatie goede bescherming biedt tegen voorstadia van kanker van vagina (VaIN2/3) en vulva (VIN2/3): de werkzaamheid was 100 procent (95%BI 72-100 procent). Vaccinatie bleek eveneens werkzaam tegen genitale wratten (100 procent, 95%BI 92-100 procent).^{67,68} Onderzoek naar het effect van vaccinatie op persistentie van HPV-infecties is uitgevoerd in eerder (fase II) onderzoek.⁷¹ Het ging hierbij om gecombineerde analyse van persisterende infecties met een of meer van de vier HPV-types uit het vaccin. De werkzaamheid tegen die gecombineerde infecties was 90 procent (95%BI 71-97 procent). Het is niet duidelijk wat dit betekent voor de werkzaamheid tegen infectie met alleen HPV-16 of -18.

De werkzaamheid van Cervarix tegen CIN2/3 was 90 procent (95%BI 53-99 procent), bij een gemiddelde follow-up van 15 maanden.⁶⁹ Bij na het onderzoek uitgevoerde analyses bleken sommige CIN-lesies meerdere hrHPV te bevatten. Bij drie van deze lesies, waarvan twee uit de vaccingroep, stellen de auteurs dat HPV-16 en -18 niet de oorzaak van de lesie zijn geweest.⁶⁹ Correctie hiervoor zou de werkzaamheid verhogen tot 98 procent (95%BI 74-100 procent).

Behalve op werkzaamheid tegen histologische afwijkingen is Cervarix ook onderzocht op werkzaamheid tegen persisterende HPV-infecties.^{69,70} Onderzoek aan een relatief kleine groep vrouwen maar met een relatief lange follow-up (minder dan 1000 deelnemers met een follow-up van gemiddeld 4,5 jaar) liet zien dat persistente infecties met de vaccingerelateerde hrHPV veel minder vaak optraden in gevaccineerde vrouwen dan in vrouwen uit de controlegroep.⁷⁰ Zowel na zes als na twaalf maanden was de werkzaamheid 94 procent (95%BI na

zes maanden 78-99 procent, na twaalf maanden 61-100 procent). Uit onderzoek bij een grotere groep vrouwen met een kortere follow-up (bijna 16 000 deelnemers met een follow-up van gemiddeld 15 maanden) bleken vergelijkbare getallen (werkzaamheid na zes en twaalf maanden respectievelijk 80 procent (95% BI 70-87 procent) en 76 procent (95% BI 48-90 procent)).⁶⁹

Naar het oordeel van de commissie duiden deze bevindingen op een goede werkzaamheid van beide vaccins tegen de ontwikkeling van voorstadia van baarmoederhalskanker op relatief korte termijn. Voor vooral Cervarix is er gepubliceerd bewijs voor bescherming tegen persisterende infectie door vaccingerelateerde HPV-types. Over de werkzaamheid van de vaccins tegen baarmoederhalskanker, het eigenlijke doel, zijn pas over vele jaren gegevens te verwachten.

4.2.3 *Bescherming tegen HPV-types die niet in de vaccins zijn opgenomen*

De huidige vaccins bestaan uit VLP van de structurele L1-eiwitten van de HPV-types 16 en 18. De daarmee opgewekte antistoffen reageren met de overeenkomstige virustypes. Er zijn echter immunologische overeenkomsten tussen verschillende hrHPV: zo bestaan er overeenkomstige epitopen (delen van het eiwit waartegen de antistoffen zijn gericht) tussen HPV-16 en HPV-31, en HPV-18 en HPV-45. Antistoffen die zijn opgewekt tegen HPV-16 reageren daarom ook met HPV-31 (en antistoffen tegen HPV-18 met HPV-45). Dat kan leiden tot zogeheten kruisbescherming, waarbij antistoffen opgewekt tegen HPV-16 (of HPV-18) ook bescherming zouden kunnen geven tegen infectie met HPV-31 (of HPV-45). Theoretisch is dat van belang omdat daarmee mogelijk ook (gedeeltelijke) bescherming tegen andere hrHPV dan de in het vaccin opgenomen types zou kunnen worden bewerkstelligd. Of dat in de praktijk ook zo zou uitwerken was niet duidelijk omdat de antistoffen met de andere hrHPV minder sterk lijken te reageren dan met het type waartegen ze zijn opgewekt.⁴⁴

In de eerder besproken onderzoeken naar het effect van vaccinatie met Cervarix op HPV-infecties is ook gekeken naar kruisbescherming.^{69,70} In het onderzoek met de kleinste onderzoeksgroep (en de langste follow-up) is alleen gekeken naar infecties, maar niet naar persistentie, met HPV-31 en HPV-45.⁷⁰ Die traden inderdaad minder vaak op, maar de bescherming tegen de niet vaccingerelateerde hrHPV was lager dan tegen de vaccintypes; de werkzaamheid tegen HPV-31 was 54 procent (95% BI 12-78 procent) en tegen HPV-45 was dat 94 procent (95% BI 63-100 procent). In het onderzoek met de grotere onderzoeksgroep (en de kortere follow-up) is gekeken naar bescherming tegen persisterende infecties, een klinisch meer relevante uitkomstmaat. Vaccinatie

bleek in dat onderzoek ook te resulteren in verminderd optreden van gedurende zes maanden persisterende infectie met HPV-31 en HPV-45, maar ook weer minder sterk dan tegen HPV-16 en HPV-18: de werkzaamheid tegen HPV-31 was 36 procent (95% BI 0,5-60 procent) en tegen HPV-45 was dat 60 procent (95% BI 3-85 procent).⁶⁹ Door de relatief korte duur van dit onderzoek kan nog geen uitspraak gedaan worden over het niveau van kruisbescherming na twaalf maanden.

Voor Gardasil zijn tijdens een congres in de Verenigde Staten in de zomer van 2007 de eerste resultaten over het optreden van kruisbescherming gepresenteerd.⁷² In dat onderzoek is gekeken naar het effect van vaccinatie op het optreden van CIN-lesies door de niet in het vaccin opgenomen hrHPV. Uit de resultaten zou blijken dat Gardasil tegen tien andere hrHPV dan HPV-16 en HPV-18, samen verantwoordelijk voor zestien procent van de gevallen van baarmoederhalskanker in Europa, een bescherming biedt van 38 procent (95% BI 6-60 procent). De gegevens werden niet voor specifieke hrHPV gerapporteerd en zijn nog niet in *peer-reviewed* wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd.

Op grond van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat er aanwijzingen zijn dat vaccinatie tegen HPV-infectie, met elk van de twee vaccins, ook kan resulteren in bescherming tegen andere hrHPV dan in het vaccin zijn opgenomen. De commissie vindt deze resultaten echter nog te preliminair om ze bij haar besluitvorming te betrekken.

4.3 Kanttekeningen bij de onderzoeksresultaten

4.3.1 Leeftijd en geslacht van onderzoekspopulaties

De in de vorige paragraaf besproken resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van de HPV-vaccins zijn verkregen bij groepen meisjes en vrouwen die ouder zijn dan de uiteindelijke doelgroep. Zo is het onderzoek met Gardasil verricht bij meisjes en vrouwen van zestien tot en met 26 jaar.⁶⁵ Voor het registratiedossier werd aanvullend onderzoek gedaan naar de serologische reactie na vaccinatie bij meisjes en jongens in de leeftijd van negen tot en met vijftien jaar.⁵⁴ In dit onderzoek werd bij deze meisjes en jongens een sterkere antistofvorming waargenomen dan bij oudere meisjes en vrouwen. De toelating voor gebruik bij jonge meisjes en jongens is gebaseerd op dit zogeheten brugonderzoek. Het onderzoek met Cervarix werd verricht bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van 15 tot 25 jaar.⁶⁹ Ook bij Cervarix is de werkzaamheid bij jongere meisjes onderzocht met behulp van serologisch onderzoek.^{55,73} Er zijn voor Cervarix geen gepubliceerde gegevens van onderzoek bij jongens of mannen.

De commissie concludeert dat werkzaamheid van het vaccin tegen voorstadia van baarmoederhalskanker bij meisjes van negen tot en met vijftien jaar verondersteld mag worden op basis van onderzoek met oudere meisjes en vrouwen. Onderzoek naar de werkzaamheid van deze vaccins bij jongere meisjes is volgens de commissie overigens ook niet uitvoerbaar. Baarmoederhalskanker en de voorstadia daarvan treden immers vrijwel niet op in deze leeftijdsgroep, en daarmee is het vaststellen van de werkzaamheid op deze klinische eindpunten nauwelijks uitvoerbaar. Bovendien zou dit onderzoek betekenen dat grote groepen jonge meisjes regelmatig aan inwendig onderzoek zouden moeten worden blootgesteld. Dit vindt de commissie niet gewenst.

Naar het oordeel van de commissie noodzaakt het indirecte karakter van het bewijs tot vervolgonderzoek naar de werkzaamheid tegen persisterende HPV-infectie en voorstadia van baarmoederhalskanker bij gevaccineerde meisjes en jonge vrouwen. Voorts concludeert de commissie dat er voor jongens of mannen nog geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid van vaccinatie tegen ziekte. De verwachting is dat de eerste gegevens hierover eind 2008 beschikbaar komen.

4.3.2 *Duur van de bescherming*

In de onderzoeken naar de HPV-vaccins zijn hoge antistofniveaus gevonden, veel hoger zelfs dan bij natuurlijke infectie. Bij deelnemers aan de onderzoeken die de huidige maximale periode gevolgd zijn, ongeveer vijf jaar na vaccinatie, werden ook dan nog hoge antistofniveaus gevonden. De commissie leidt daaruit af dat de beschermingsduur na vaccinatie waarschijnlijk ten minste het dubbele van die periode bedraagt, dat wil zeggen tenminste tien jaar. Die interpretatie wordt ondersteund door de recente bevinding van Olsson en medewerkers dat er immunologisch geheugen ontstaat.⁵⁶ Zij vonden dat de antistofniveaus bij een eenmalige herhalingsvaccinatie, vijf jaar na de oorspronkelijke reeks van drie, al na een week het oorspronkelijke niveau bereikten, en een maand later zelfs nog hoger waren dan dat niveau.

Volgens de commissie volgt uit de beschikbare onderzoeksgegevens dat de beschermingsduur van de vaccins in ieder geval vijf jaar bedraagt. De hoge antistofniveaus en de bevinding van immunologisch geheugen duiden erop dat de beschermingsduur waarschijnlijk langer is. Toch is niet uit te sluiten dat er op termijn een of meerdere herhaalvaccinaties noodzakelijk zijn. Ook is het, als de bescherming inderdaad afneemt, onbekend of infecties met hrHPV alsnog zullen optreden, en of dat dan op dezelfde manier zal gebeuren als bij niet gevaccineerde vrouwen.²²

4.3.3 Virusgerelateerde factoren

HPV-16 en -18 zijn samen verantwoordelijk voor ongeveer 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker. In theorie zou vaccinatie dan ook moeten leiden tot een reductie in het optreden van baarmoederhalskanker van een dergelijke omvang.

Het is echter niet geheel uit te sluiten dat, bij vaccinatie, er een toename optreedt van infecties met niet-vaccingerelateerde hrHPV. Dit zou kunnen doordat na het verdwijnen van de vaccintypes andere hrHPV de ‘vrijgekomen’ plaats innemen (*type-replacement*). Het zou ook kunnen dat, in het geval er eerder sprake was van een dubbelinfectie van HPV-16 of -18 met een andere hrHPV, de infectie met dit andere type zichtbaar wordt na verdwijnen van de vaccintypes (*unmasking*). In een commentaar bij een van de eerder besproken publicaties over het onderzoek naar de werkzaamheid van de vaccins sluiten Sawaya en Smith-McCune het optreden van *type-replacement* niet uit.⁷⁴ Ten slotte zou ook zogeheten hypermutatie van vaccintypes kunnen optreden onder druk van de met vaccinatie verkregen antistoffen. De commissie acht het optreden van deze hypermutatie bij HPV minder waarschijnlijk gezien de grote stabiliteit van het virus, in tegenstelling tot bijvoorbeeld HIV.

Of deze fenomenen zich ook daadwerkelijk voordoen, en of dat dan leidt tot een verminderde afname in het optreden van baarmoederhalskanker, kan alleen in de praktijk blijken. De commissie vindt het belangrijk dat de monitoring erop gericht is om eventuele *type-replacement* en andere mogelijke verschijnselen in een vroeg stadium te onderkennen.

4.3.4 Effectiviteit in de praktijk

De in dit hoofdstuk beschreven bevindingen over de vaccinwerkzaamheid zijn bepaald onder experimentele, ideale, omstandigheden. In die omstandigheden is een werkzaamheid van 90 tot 99 procent en meer gerapporteerd tegen door de HPV-types 16 en 18 veroorzaakte voorstadia van baarmoederhalskanker en persisterende infectie.

De commissie schat de werkzaamheid van de vaccins tegen baarmoederhalskanker, het eigenlijke doel van de vaccinatie, op 90 procent. Tot 30 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker worden veroorzaakt door andere hrHPV dan die in de vaccins vertegenwoordigd zijn; met andere woorden de dekkinggraad van het vaccin bedraagt ongeveer 70 procent. Zelfs bij een programmatische aanpak als in het RVP zullen niet alle meisjes gevaccineerd worden; de

commissie schat dat een vaccinatiegraad van 85 procent haalbaar is. Bij een werkzaamheid van de vaccins van 90 procent, een dekkinggraad van 70 procent en een vaccinatiegraad van 85 procent, zal de effectiviteit tegen baarmoederhalskanker maximaal 54 procent bedragen.

Dat is de verwachting op basis van de huidige gegevens. Gegevens over de daadwerkelijke effectiviteit zullen echter in de praktijk van alle dag verzameld moeten worden.

4.4 Conclusie

Vaccinatie beschermt tegen persistente infectie en tegen voorstadia van baarmoederhalskanker

De eerste resultaten van vaccinatie zijn gunstig: vaccinatie leidt tot antistofvorming tegen de hrHPV uit het vaccin, tot bescherming tegen infectie met deze hrHPV en tot een zeer sterke reductie in het optreden van voorstadia van baarmoederhalskanker op de korte termijn. Deze voorstadia zijn een essentiële stap in het ontstaan van baarmoederhalskanker. Of vaccinatie ook daadwerkelijk beschermt tegen baarmoederhalskanker zal pas over vele jaren duidelijk worden.

Of op termijn herhaalvaccinaties nodig zullen zijn is nog niet duidelijk

Hoe lang de bescherming aanhoudt is nog niet duidelijk. De onderzoeksgegevens lieten een hoge antistoftiter na vijf jaar zien. Geruststellend is de bevinding dat er immunologisch geheugen ontstaat. De bescherming zal echter tientallen jaren moeten duren. De noodzaak van revaccinatie kan op dit moment dan ook niet uitgesloten worden.

Vaccinatie kan tot 70 procent van de gevallen van baarmoederhalskanker uitbannen

Ook met een maximale effectiviteit zal er baarmoederhalskanker blijven. De hrHPV in de nu beschikbare vaccins zijn immers verantwoordelijk voor 'slechts' 70 procent van de gevallen. Er zijn wel aanwijzingen dat de vaccins kruisbescherming bieden tegen gerelateerde, niet in het vaccin vertegenwoordigde hrHPV, maar het uiteindelijke klinische belang van deze bevinding is nog onduidelijk.

Vervolgonderzoek kan sterker bewijs leveren

De commissie concludeert dat er sterke aanwijzingen bestaan voor werkzaamheid van de vaccins tegen baarmoederhalskanker (de primaire doelstelling van vaccinatie), en voor de werkzaamheid bij meisjes (de primaire doelgroep). De werkzaamheid tegen de voor het ontstaan van baarmoederhalskanker essentiële voorstadia is aangetoond, maar het – overigens pas na vele jaren te verkrijgen – definitieve bewijs ontbreekt. Als besloten wordt tot opname van vaccinatie in het RVP noodzaakt het indirecte karakter van het bewijs voor werkzaamheid naar het oordeel van de commissie tot vervolgonderzoek naar de werkzaamheid tegen HPV-infectie en naar het optreden van (voorstadia van) baarmoederhalskanker bij gevaccineerde meisjes en jonge vrouwen.

Monitoring is noodzakelijk

De commissie zet verschillende kanttekeningen bij de tot nu toe beschikbare gegevens. Deze kanttekeningen maken naar haar mening monitoring tot noodzakelijke voorwaarde van de eventuele introductie van vaccinatie tegen HPV-infectie in het RVP. Bij die monitoring zou aandacht moeten zijn voor zowel de werkzaamheid als de duur van de bescherming, naast de in het volgende hoofdstuk te bespreken veiligheid.

Over het effect van vaccinatie bij andere aandoeningen is nog weinig bekend

De commissie stelt dat er voor het effect van vaccinatie op andere aandoeningen dan baarmoederhalskanker bij vrouwen en op aandoeningen bij jongens of mannen op dit moment nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. De commissie is hierover wel voorzichtig optimistisch: de gegevens die er zijn duiden op werkzaamheid van de vaccins, en op grond van het – soms aanzienlijke – aandeel dat de in de vaccins opgenomen hrHPV hebben in het ontstaan van andere aandoeningen is een effect wel te verwachten.

Veiligheid van vaccineren

De gegevens over effectiviteit zijn weliswaar niet volledig, maar geven wel aanleiding om gezondheidswinst te verwachten: vaccinatie leidt tot minder infectie en minder voorstadia van baarmoederhalskanker. De volgende vraag is dan of vaccineren bijwerkingen zou kunnen hebben die afdoen aan de te boeken gezondheidswinst. Daarover gaat het in dit hoofdstuk.

5.1 Belang van veiligheidsbewaking bij publieke programma's

In een publiek vaccinatieprogramma biedt de overheid vaccinatie preventief aan, aan doorgaans gezonde personen. Bij een succesvol programma, met effectieve vaccinatie, is het risico op het optreden van de ziekte waartegen wordt gevaccineerd minimaal. Bovendien treedt door de zogeheten groepsimmunitet ook vaak een zekere mate van bescherming op bij niet-gevaccineerden. Bij een succesvol vaccinatieprogramma, waar gezondheidswinst bijna een gegeven is geworden, zijn het vooral de eventuele bijwerkingen die op de voorgrond treden.

In zijn advies over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma heeft de Gezondheidsraad uitgebreid aandacht besteed aan bewaking van de veiligheid. De raad besprak daarin onder meer de methodologie van het onderzoek naar bijwerkingen en de valkuilen die zich daarbij voordoen, de bestaande registratiesystemen, de indeling van bijwerkingen naar ernst en de wettelijke regelingen.¹

Hoewel in het onderzoek duizenden vrouwen een HPV-vaccin ontvingen (bij Gardasil bijna 12 000 en bij Cervarix meer dan 16 000) is dat aantal nog steeds

gering vergeleken met de aantallen die gemoeid zijn met algemene vaccinatie. Als in Nederland besloten zou worden om vaccinatie in te voeren voor alle meisjes van twaalf jaar, zou dat jaarlijks ongeveer 100 000 meisjes betreffen. Dan is een grote zekerheid over de veiligheid belangrijk, inclusief informatie over de (afwezigheid van) zeldzame bijwerkingen.

5.2 Gegevens uit de Europese registratiedossiers

In het onderzoek met de HPV-vaccins wordt naast de werkzaamheid ook de veiligheid nauwgezet onderzocht. Beoordeling van de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek naar bijwerkingen maakt een belangrijk onderdeel uit van de beoordeling of een vaccin toegelaten wordt tot de markt. Beide vaccins zijn toegelaten (geregistreerd) tot de Europese markt door de *European Medicines Agency* (EMA), en van beide is een *European Public Assessment Report* (EPAR) beschikbaar.^{54,55}

5.2.1 Gegevens over bijwerkingen van Gardasil

Algemene gegevens

In totaal kregen 11 813 personen, voornamelijk vrouwen in de leeftijd van zestien tot 26 jaar, Gardasil toegediend.⁵⁴ Zij meldden vaker bijwerkingen dan personen die een placebo ontvingen. Dat verschil wordt veroorzaakt door een hogere frequentie in de vaccingroep van verschijnselen rond de injectieplek, zoals pijn, roodheid en zwelling. Een klein deel van de deelnemers (0,1 procent in de vaccingroepen) stopte met het onderzoek vanwege die bijwerkingen.

Er waren geen aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen, niet in de vaccingroep en ook niet in de placebogroep. Kortetermijnverschijnselen van immunologische aard waren zeer zeldzaam en er waren daarbij geen aanwijzingen voor een verband met HPV-vaccinatie. Iets meer personen die vaccin hadden ontvangen rapporteerden klachten die zouden kunnen duiden op immunologisch gemedieerde aandoeningen (9 op 11 813 personen in de vaccingroep en 3 op 9 701 in de placebogroep). Nader onderzoek hiernaar is gaande. De commissie tekent hierbij aan dat er over het optreden van immunologische gemedieerde aandoeningen bij de doelgroep voor vaccinatie, meisjes van rond de twaalf jaar oud, sowieso weinig kennis beschikbaar is.

Gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en bij borstvoeding

In de trials raakten 1 115 vrouwen die het vaccin ontvingen zwanger. De gegevens over het verloop van de zwangerschap bij deze vrouwen gaven geen aanleiding tot ongerustheid. Ook het eerdere onderzoek bij proefdieren bevatte geen aanwijzingen voor schadelijke effecten op de zwangerschap, ontwikkeling van de foetus, bevalling of postnatale ontwikkeling. Tijdens dat onderzoek was wel gebleken dat de antistoffen tegen alle vier HPV-types de placenta passeren. De EMEA beveelt voor zwangere vrouwen aan vaccinatie uit te stellen tot na de zwangerschap.⁵⁴ Gardasil is overigens ook niet toegelaten voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Verder deden aan het onderzoek 995 moeders mee die borstvoeding gaven; 500 van hen hadden het vaccin ontvangen, 495 kregen een placebo. Na vaccinatie van de moeder werd bij de kinderen die borstvoeding kregen in respectievelijk zeventien en negen gevallen (3,4 en 1,8 procent) ernstige verschijnselen gemeld, maar deze waren volgens EMEA niet gerelateerd aan de vaccinatie. Het vaccin is toegelaten voor gebruik tijdens borstvoeding.⁵⁴

Gegevens over interactie met andere geneesmiddelen

Gardasil is onderzocht bij personen die ook een vaccin ontvingen tegen hepatitis B. De toediening van dit tweede vaccin had geen aantoonbare invloed op de immuunreacties na HPV-vaccinatie. Ook op het veiligheidsprofiel na HPV-vaccinatie was geen invloed aantoonbaar. Omgekeerd had de toediening van Gardasil ook geen invloed op de werking van het hepatitis B-vaccin.

Bijna 60 procent van de deelnemers aan het klinische onderzoek naar Gardasil gebruikte orale anticonceptiva. Er is niet gebleken dat dit interfereerde met de immuunreacties na HPV-vaccinatie.⁵⁴

5.2.2 *Gegevens over bijwerkingen van Cervarix*

Algemene gegevens

In totaal kregen 16 142 personen, vooral in de leeftijd van vijftien tot 25 jaar, Cervarix toegediend.⁵⁵ Lokale verschijnselen op de injectieplek deden zich vaker voor in de vaccingroep dan in de controlegroep (die een hepatitis A-vaccin kreeg toegediend) maar dergelijke verschijnselen waren in het algemeen mild en voorbijgaand. Ook vermoeidheid, hoofd- en spierpijn kwamen vaker voor in de vaccingroep. Het vaker optreden van lokale en algemene verschijnselen in de

vaccingroep leidde niet tot een hogere uitval van deelnemers dan in de controle-vaccingroep. Evenmin was er verschil in het optreden van chronische ziekten of auto-immuunziekten na vaccinatie. Gegevens over de veiligheid van Cervarix uit relatief langdurig vervolgonderzoek zijn gerapporteerd door Harper en medewerkers.^{70,75}

Gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en bij borstvoeding

In de vaccin trials rapporteerden 870 vrouwen die het HPV-vaccin ontvingen een zwangerschap. De gegevens over het verloop van de zwangerschap bij deze vrouwen gaven geen aanleiding tot ongerustheid. Uit een subanalyse van zwangerschappen die waren ontstaan rond de vaccinatie bleek dat na HPV-vaccinatie spontane abortus vaker optrad dan na hepatitis A-vaccinatie.⁵⁵ Ten opzichte van een tweede controlegroep, die een placebo ontving, werd een dergelijke verhoging overigens niet waargenomen. Ook Cervarix is niet toegelaten voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen gegevens bekend over het eventuele effect van vaccinatie van moeders die borstvoeding geven op hun kinderen.

Gegevens over interactie met andere geneesmiddelen

Er zijn geen gegevens gepubliceerd over eventuele interactie tussen Cervarix en andere geneesmiddelen, waaronder vaccins.

Adjuvans ASO4

Bij Cervarix heeft de fabrikant gebruik gemaakt van een recent ontwikkeld adjuvans, ASO4 (zie 4.1). De EMEA acht het waarschijnlijk dat de eerder genoemde lokale verschijnselen na vaccinatie deels aan dit adjuvans zijn te wijten.⁵⁵ In de uiteindelijke – gunstige – beoordeling van het vaccin wordt ASO4 niet apart genoemd.

5.3 Kanttekeningen bij de beschikbare gegevens

Leeftijd en geslacht van onderzochte groepen

De vaccin trials zijn uitgevoerd bij meisjes en vrouwen in de leeftijd van vijftien tot 26 jaar. Ook de hier besproken gegevens over bijwerkingen van de vaccins zijn daarom voor het grootste deel afkomstig van meisjes en vrouwen in deze

leeftijdsgroep. Veel minder gegevens zijn er over meisjes in de leeftijd van de beoogde vaccinatiegroep, en over mannen. Zo zijn er voor Gardasil alleen gegevens over rond de 930 meisjes tussen de negen en zeventien jaar oud en over 1056 jongens van negen tot vijftien jaar oud.⁵⁴ Voor Cervarix zijn in een apart onderzoek 458 vrouwen van vijftien tot 25 jaar oud vergeleken met 158 meisjes van tien tot veertien jaar oud.⁷³ De gegevens over deze jongere groepen duiden niet op een ander bijwerkingenprofiel dan in de grotere groepen oudere vrouwen.^{54,55,73}

Op verzoek van de commissie hebben de fabrikanten van de vaccins tijdens hoorzittingen een toelichting gegeven op de gegevens over de bijwerkingen bij de primaire doelgroep. Voor een deel zijn deze gegevens ook gepubliceerd.⁷³ Uit de presentaties tijdens de hoorzittingen bleek eveneens niet dat er sprake zou zijn van een ander bijwerkingenprofiel in de beoogde doelgroep dan in de (grotere groepen) onderzochte oudere vrouwen.

Termijn waarover bijwerkingen bekend zijn

Eerder is aangegeven dat de gegevens over de veiligheid bij grootschalige toepassing van de beide vaccins beperkt zijn. Zeldzamer bijwerkingen zijn misschien nog niet aan het licht gekomen. Ook is de follow-up nog beperkt: in het tot nu toe verrichte onderzoek tot enkele jaren. Voor gegevens over mogelijke bijwerkingen is die termijn relatief kort, vooral als het gaat selectieve beïnvloeding van het immuunsysteem. Eerder noemde de Gezondheidsraad dat als mogelijk gevolg van het toenemend gebruik van zeer zuivere vaccins.¹ De huidige commissie benadrukt dat er voor een dergelijke selectieve beïnvloeding door de HPV-vaccins op dit moment geen aanwijzingen bestaan.

Immunologisch gemedieerde aandoeningen

Als besloten zou worden tot introductie van vaccinatie tegen baarmoederhalskanker ziet de commissie als speciaal aandachtspunt de noodzaak van meer onderzoek naar immunologisch gemedieerde aandoeningen en een eventueel verband met HPV-vaccinatie. De commissie komt hiertoe omdat deze aandoeningen, bijvoorbeeld sommige vormen van diabetes, zich nogal eens openbaren juist rond de leeftijd waarop gevaccineerd zou worden. Als deze aandoeningen zich voordoen na vaccinatie, zou de suggestie van een oorzakelijk verband kunnen ontstaan, terwijl niet goed is vast te stellen of zo'n verband ook echt bestaat. Een dergelijk probleem heeft zich bijvoorbeeld voorgedaan bij BMR-vaccinatie

en autisme.⁷⁶ In 2007 concludeerde de Gezondheidsraad over die kwestie dat er geen aanwijzingen zijn voor het bestaan van een oorzakelijk verband.⁷⁷

In het geval van HPV-vaccinatie is bovendien een complicatie dat precieze gegevens over de frequentie van auto-immuunziekten voor de leeftijd waarop deze vaccinatie wordt overwogen schaars zijn. Recent zijn daarover onderzoeksresultaten gepubliceerd voor een cohort meisjes en jonge vrouwen uit de Verenigde Staten.⁷⁸ De auteurs van dat artikel waarschuwen echter dat de door hen verzamelde gegevens niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere landen. Omdat dergelijke gegevens in Nederland vooralsnog ontbreken, adviseert de commissie deze middels onderzoek te verzamelen.

5.4 Conclusie

Het bijwerkingenprofiel geeft geen reden voor ongerustheid

De commissie hecht groot belang aan bewaking van de veiligheid bij publieke vaccinatieprogramma's. Het bijwerkingenprofiel van de beide HPV-vaccins geeft geen aanleiding tot ongerustheid. Er zijn geen aanwijzingen dat eventuele nadelige gezondheidseffecten van HPV-vaccinatie afbreuk doen aan de gezondheidswinst in de bevolking. Voor grootschalige toepassing in een publiek programma is het echter wenselijk om over meer gegevens te kunnen beschikken. Er zijn nu relatief weinig gegevens over de belangrijkste doelgroep voor vaccinatie, jonge meisjes, en er zijn geen gegevens over de lange termijn.

Bij toepassing zijn postmarketing-surveillance en monitoring nodig

De commissie acht het van groot belang om, als besloten wordt tot opname van HPV-vaccinatie in het RVP, gegevens over vaccinagebruik en mogelijke bijwerkingen te verzamelen door middel van postmarketing-surveillance, ook over de lange termijn. Om alle gegevens te kunnen verzamelen en beoordelen is een monitoringssysteem nodig waarin ook eventuele immunologische bijwerkingen op de lange termijn gedetecteerd kunnen worden. Een voorwaarde is dat individuele gegevens uit het vaccinatieregister gekoppeld kunnen worden aan gegevens uit ziektere registers.

Aanvaardbaarheid van vaccineren

Effectiviteit en veiligheid zijn belangrijke voorwaarden waaraan voldaan moet worden als algemene vaccinatie wordt overwogen. Maar ook de aanvaardbaarheid verdient aandacht. In dit hoofdstuk wordt dan ook getoetst aan het vierde en vijfde criterium uit de set van zeven. In een eerder advies sprak de Gezondheidsraad onder aanvaardbaarheid over belasting voor de deelnemers en over rechtvaardigheid van de verdeling van de lasten over bepaalde groepen.¹ Voor kinderen en hun ouders zijn de meest zichtbare effecten van de vaccinatie vaak de voorbijgaande ongemakken die ermee gepaard gaan. Die ongemakken zijn op zich klein en kunnen in het algemeen niet als serieuze schade worden aange-merkt. Het feit dat ze zich voordoen bij zeer velen verleent ze echter extra belang. Het streven is dan ook om deze belasting zo gering mogelijk te laten zijn. Problemen met de rechtvaardigheid zouden zich voordoen als de lasten van vaccinatie systematisch toevallen aan de ene groep en de baten steeds voor een andere groep zijn.

In dit advies voegt de commissie wegens de bijzondere aard van HPV-vaccinatie aan de aanvaardbaarheid een extra dimensie toe. Het gaat hier immers om de opname in het RVP van een vaccinatie tegen een seksueel overdraagbare infectie, die kan leiden tot kanker.*

* Infectie met hepatitis B-virus kan weliswaar ook tot kanker leiden, maar dit is in Nederland niet de primaire reden voor vaccinatie. Bovendien wordt vaccinatie tegen hepatitis B hier (op dit moment) alleen toegepast in specifieke risicopopulaties.

6.1 Aanvaardbaarheid van de afzonderlijke vaccinatie

Beide vaccins moeten worden toegediend in drie doses, via intramusculaire injecties. Voor Gardasil vinden de twee vervolginjecties plaats na één en zes maanden, voor Cervarix na twee en zes maanden. Met het vierde criterium wordt beoordeeld of de last die iemand ondervindt van vaccinatie in redelijke verhouding staat tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en voor de bevolking als geheel.

Op deze vraag is nog geen eenvoudig antwoord mogelijk. Er zijn, zo zagen we eerder, weliswaar sterke aanwijzingen voor de werkzaamheid van de vaccins in het tegengaan van baarmoederhalskanker, maar het definitieve bewijs daarvoor ontbreekt nog. Ook is er nog onzekerheid over de duur van de werkzaamheid: misschien zijn herhalingsinjecties nodig. Wel is het waarschijnlijk dat zich bij gevaccineerde vrouwen op latere leeftijd in ieder geval minder vaak cytologische afwijkingen en CIN-lesies zullen voordoen.⁷⁹ Dat op zich is al een voordeel. In een gecombineerd vaccinatie-screeningsprogramma kan vaccinatie mogelijk foutpositieve uitslagen van de screening en daarmee samenhangende verontrusting voorkomen ('vals alarm'). Empirische gegevens hierover ontbreken echter nog.

De commissie vindt met de huidige kennis dat de belasting van vaccinatie door middel van drie intramusculaire injecties zeker in verhouding staat tot de te verwachten gezondheidswinst. De resultaten van het vervolgonderzoek naar werkzaamheid en veiligheid zijn noodzakelijk om een oordeel over de langere termijn te kunnen geven.

6.2 Aanvaardbaarheid binnen het gehele vaccinatieprogramma

Met het vijfde criterium wordt de belasting door het gehele publieke vaccinatieprogramma, inclusief HPV-vaccinatie, getoetst. Staat die in een redelijke verhouding tot de gezondheidswinst voor de persoon zelf en de bevolking als geheel?

Op grond van dit criterium stelde de Gezondheidsraad eerder dat hij onder normale omstandigheden vast wil houden aan hoogstens twee injecties per kind per sessie.¹ Dat is niet alleen van belang voor de betrokken kinderen en hun ouders. Het is ook belangrijk om de deelname aan het RVP zo groot mogelijk te houden, om op die manier een zo hoog mogelijke vaccinatiegraad te bereiken. De commissie ziet in toevoeging van de HPV-vaccinatie aan het programma met betrekking tot dit criterium geen probleem. Het zou immers gaan om inenting op

de leeftijd van twaalf jaar en op die leeftijd worden geen andere vaccinaties in het RVP verstrekt.

Wel speelt op dit moment een discussie over een algemene vaccinatie tegen hepatitis B. De Gezondheidsraad zal hierover in het tweede kwartaal van 2008 adviseren. Eén van de opties is algemene vaccinatie van pubers, op ongeveer dezelfde leeftijd als HPV-vaccinatie. Mocht besloten worden tot algemene vaccinatie tegen hepatitis B op die leeftijd, dan zou moeten worden nagegaan of een combinatievaccin tegen HPV en hepatitis B mogelijk is – dit om de belasting van de deelnemers zo gering mogelijk te houden. Het voordeel van een combinatievaccin zou in dat geval vooralsnog alleen voor meisjes gelden, en het is minder groot naarmate voor de hepatitis B-vaccinatie minder injecties nodig blijken te zijn.

6.3 Aanvaardbaarheid in bredere zin

Verschillen met vaccinaties in huidige RVP

Verschillende elementen maken vaccinatie tegen HPV-infectie anders dan vaccinatie van zuigelingen, de ‘klassiekers’ van het RVP. Die verschillen zouden kunnen leiden tot een lagere vaccinatiegraad.

Een belangrijk verschil met de bestaande zuigelingenvaccinaties is dat vaccinatie tegen HPV-infectie de eerste vaccinatie zou zijn tegen een infectie die kan leiden tot kanker en die wordt overgedragen via seksueel contact. Die vaccinatie vindt bovendien plaats op een leeftijd waarop de meeste meisjes nog niet seksueel actief zijn en mogelijk veel van hun ouders hopen dat ze er nog niet aan denken. Vaccinatie zou dan gezien kunnen worden als een goedkeuring van, of zelfs een uitnodiging tot, (vroegtijdig) seksueel gedrag. De commissie kan zich voorstellen dat vaccinatie tegen HPV-infectie daarom op levensbeschouwelijke bezwaren stuit bij ouders. Uit onderzoek komt overigens niet naar voren dat vaccinatie tegen HPV-infectie tot toename of vervroeging van seksueel gedrag zou leiden.⁸⁰ Ook blijkt, onder meer uit Nederlands onderzoek, dat verreweg de meeste ouders bereid zijn hun dochters te laten vaccineren.⁸⁰⁻⁸² Of dit ook zo is als de mogelijkheid tot vaccinatie zich daadwerkelijk voordoet moet echter nog blijken. De commissie is van mening dat goede voorlichting essentieel is, en gedifferentieerde voorlichting voor de meisjes enerzijds en hun ouders anderzijds is aangewezen

Voorlichting specifiek aan degene die gevaccineerd wordt is een tweede verschil met de klassieke vaccinaties uit het RVP: daarbij worden – uiteraard – primair de ouders voorgelicht.

Een derde verschil met het huidige RVP is dat de commissie adviseert vaccinatie nu te beperken tot één sekse. Op dit moment zijn er naar haar mening te weinig gegevens over de werkzaamheid bij jongens en mannen om ook voor hen vaccinatie aan te raden. De commissie kan zich voorstellen dat dit tot gevoelens van onrechtvaardigheid leidt: jongens dragen immers wel bij aan de verspreiding van het virus. De commissie adviseert in de voorlichting bij dit punt zorgvuldig stil te staan.

Effecten op deelname aan screening

De commissie ziet de mogelijkheid dat vaccinatie tegen HPV-infectie leidt tot verminderde deelname aan het screeningsprogramma op baarmoederhalskanker als belangrijk punt van aandacht. Ook in het buitenland wordt hier al voor gewaarschuwd.⁸³ De commissie neemt dit zeer serieus, want vaccinatie geeft immers geen absolute bescherming tegen het ontstaan van baarmoederhalskanker of voorstadia daarvan. De voorlichting aan gevaccineerde meisjes en vrouwen zal hier krachtig op moeten inspelen, zeker ook die aan meisjes en vrouwen die deelnemen aan de eventuele inhaalvaccinatie.

6.4 Conclusie

Opname van HPV-vaccinatie leidt niet tot onevenredige belasting

Op het gebied van de aanvaardbaarheid van de HPV-vaccinaties doen zich geen problemen voor, niet met de afzonderlijke vaccinatie (criterium 4) en niet binnen het gehele publieke vaccinatieprogramma (criterium 5). Voorwaarde daarbij is wel dat de beperkt beschikbare gegevens over de effectiviteit en de veiligheid van vaccinatie bevestigd worden in noodzakelijk vervolgonderzoek.

Specifieke kenmerken van HPV-vaccinatie vragen aandacht

HPV-vaccinatie verschilt op meerdere plaatsen van de klassieke vaccinaties uit het RVP. De commissie ziet ook hierin geen problemen voor de aanvaardbaarheid. Voorwaarde is wel dat aan die specifieke kenmerken voldoende aandacht wordt gegeven, vooral bij de voorlichting.

Een punt van zorg is de mogelijkheid dat opname van HPV-vaccinatie in het RVP de deelname aan screening op baarmoederhalskanker vermindert.

Doelmatigheid van vaccineren

Hoe doelmatig is vaccineren tegen HPV-infectie in het verder verminderen van het aantal gevallen van baarmoederhalskanker? Bij beperkte middelen moeten er keuzes gemaakt worden over de besteding van het beschikbare geld. Kosten-effectiviteitsanalyse laat zien wat er aan gezondheid (levensverwachting of kwaliteit van leven) wordt gewonnen en welke kosten en besparingen daarmee gepaard gaan. In dit geval speelt niet alleen de vaccinatie een rol. In Nederland hebben we immers al een succesvol bevolkingsonderzoek. Een vergelijking ligt dus voor de hand. Maar het is ook zinvol om de kosten en baten van beide programma's samen te berekenen; we zullen ze immers in combinatie toepassen, als tot vaccinatie wordt besloten.

7.1 Vergelijken van vaccinatie en de huidige screening

Bij het beoordelen van een nieuw preventief programma is het gebruikelijk om dat te vergelijken met de bestaande situatie. Er wordt dan beoordeeld of de verhouding tussen kosten en gezondheidseffecten van een eventueel toe te voegen maatregel gunstig is. Indien mogelijk zou men bij een nieuw preventief programma uiteraard (delen van) het oude programma laten vervallen.

Tot nog toe is de preventie van baarmoederhalskanker in Nederland gebaseerd op cytologische screening. Alle vrouwen tussen de 30 en 60 jaar worden elke vijf jaar opgeroepen voor de zogeheten uitstrijk. Daarbij wordt materiaal van de baarmoederhals onderzocht op afwijkende cellen.

De optie van vaccinatie zou dus vergeleken moeten worden met dit huidige screeningsprogramma. Die vergelijking wordt echter gecompliceerd door een aantal factoren. Die worden hieronder besproken.

Verschillende vormen van preventie

Het huidige screeningsprogramma berust op vroege detectie van baarmoederhalskanker en voorstadia ervan. Het gaat dus om een vorm van secundaire preventie. Met vaccinatie komt primaire preventie binnen bereik: door HPV-infectie tegen te gaan vervalt een noodzakelijke voorwaarde voor het ontwikkelen van baarmoederhalskanker.

Voorkomen is beter dan genezen. Als er geen andere overwegingen zijn, schaaft de commissie zich achter deze volkswijsheid. Het is echter belangrijk om beide benaderingen te beoordelen op hun effecten. Wat is de belasting van elk van beide benaderingen voor deelnemers? Welke nadelige effecten doen zich voor?

Verschillende belangen in verschillende leeftijdsgroepen

Vanwege de lange tijd tussen HPV-infectie en het ontstaan van baarmoederhalskanker, gemiddeld ongeveer twintig jaar, is er een sterk verschillend relatief belang van beide preventiemogelijkheden (vaccinatie en screening) voor meisjes en vrouwen in verschillende leeftijdsgroepen.

Voor meisjes van rond de twaalf jaar oud is vaccinatie van belang en is screening pas over een kleine twintig jaar aan de orde. Niet voor niets heeft de commissie hen eerder als primaire doelgroep van vaccinatie gedefinieerd. Voor vrouwen van 25 jaar en ouder komt screening snel naderbij en heeft vaccinatie meestal geen zin omdat een hoog percentage van de vrouwen met HPV geïnfecteerd is of is geweest. Bovendien zijn de vaccins uitsluitend geregistreerd voor vrouwen tot 27 jaar oud. Voor meisjes en vrouwen tussen de 12 en 25 jaar liggen de verschillen in relatief belang minder uitgesproken, zij het dat met toenemende leeftijd een groter deel van hen met HPV geïnfecteerd zal zijn (geweest) waardoor vaccinatie groepsgewijs minder van belang is.

Ondanks dit verschil kan het uiteindelijke effect van vaccinatie ook bij jonge meisjes niet los van de screening beoordeeld worden, omdat ook bij gevaccineerde meisjes screening noodzakelijk blijft.

Veranderingen in het screeningsprogramma door nieuwe tests

De vraag of vaccinatie opgenomen moet worden in het RVP doet zich voor op hetzelfde moment dat ook grote veranderingen in het screeningsprogramma overwogen worden.

Het vijfjaarsbereik van de screening bedroeg 77 procent in 2003 en 79 procent in 2006.⁶ Vooral bij vrouwen uit hoogrisicogroepen is de deelname suboptimaal.⁸⁴ Getracht wordt om de deelname van vrouwen uit deze groepen te verbeteren door *self sampling*-pakketten naar het huisadres te sturen. De eerste resultaten hiermee zijn bemoedigend.⁸⁵ Een tweede ontwikkeling is het gebruik van HPV-tests. Celmateriaal wordt dan niet microscopisch bekeken op afwijkende cellen, maar met een DNA-test onderzocht op de aanwezigheid van genetisch materiaal van hrHPV. De HPV-test heeft een veel grotere sensitiviteit dan de conventionele uitstrijk voor CIN3 en baarmoederhalskanker, maar ook een wat lagere specificiteit.^{5,86-88} Er vindt discussie plaats hoe de HPV-test het best ingepast kan worden in het Nederlandse screeningsprogramma.

De hier geschetste ontwikkelingen kunnen leiden tot grotere effectiviteit van het screeningsprogramma. Het is nu echter nog niet mogelijk om precies te adviseren over veranderingen in het screeningsprogramma. In een vervolgadvisie zal de commissie daar nader op ingaan. Bij de weging van vaccinatie en screening wordt daarom uitgegaan van de huidige situatie.

Interactie tussen vaccinatie en screening

Door de invoering van vaccinatie zal het aantal infecties met HPV-16 en HPV-18 en het aantal daarmee gerelateerde gevallen van CIN en baarmoederhalskanker zeer waarschijnlijk afnemen. Met het screeningsprogramma zal dan een kleiner aantal gevallen van (voorstadia van) baarmoederhalskanker opgespoord kunnen worden.

Ook op andere gebieden is een wisselwerking tussen vaccinatie en screening mogelijk. Eerder waarschuwde de commissie al voor de mogelijkheid dat meisjes en vrouwen aan vaccinatie een onterecht gevoel van volledige veiligheid ontlenen, waardoor de deelname aan screening zou kunnen verminderen.

7.2 Modelberekeningen

7.2.1 Modellen, gegevens en aannames

De commissie kon beschikken over de resultaten van diverse modellen voor kosteneffectiviteitsanalyse. Het ministerie van VWS heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) opdracht gegeven modellen te ontwikkelen voor beoordeling van de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie in vergelijking met screening. Het RIVM is daartoe samenwerking aangegaan met de Vrije Universiteit te Amsterdam (prof.dr. C.J.L.M. Meijer, adviseur van de commissie, en dr. J. Berkhof). De commissie kon ook beschikken over resultaten van modellering en kosteneffectiviteitsanalyse van HPV-vaccinatie in vergelijking met screening verricht door het Erasmus Universitair Medisch Centrum te Rotterdam (dr. M. van Ballegooijen, adviseur van de commissie). VUmc en Erasmus MC hebben ruime ervaring met de modellering van baarmoederhalskanker in de Nederlandse bevolking.^{12,62,89-92}

In het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' van maart 2007 heeft de Gezondheidsraad gesteld dat hij bij de beoordeling van de verhouding tussen kosten en baten van een specifieke vaccinatie altijd moet kunnen beschikken over een analyse die verricht is door niet-belanghebbende, deskundige wetenschappers.¹ De commissie beschouwt de analyses van VUmc en Erasmus MC als zodanig.*

De commissie heeft ook inzage gekregen in kosteneffectiviteitsanalyses die GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur MSD in eigen beheer hebben laten verrichten. Ter vergelijking stonden de commissie gepubliceerde analyses voor andere landen ter beschikking.⁹³⁻⁹⁷

In overleg met de commissie hebben de onderzoekers van VUmc en Erasmus MC voor beide modellen ten aanzien van vaccinatie overeenkomstige parameters gekozen. Het doel van de vaccinatie is gesteld op preventie van baarmoederhalskanker. Voor de basisanalyse is uitgegaan van algemene vaccinatie van meisjes op de leeftijd van twaalf jaar.⁵² Eventuele werkzaamheid van vaccinatie tegen andere door HPV veroorzaakte kankers en tegen genitale wratten en vaccinatie van jongens zijn in dit stadium buiten beschouwing gelaten.

* In het kader van lopende onderzoeksprogramma's hebben VUmc en Erasmus MC voor modelleringonderzoek ook subsidie ontvangen van GlaxoSmithKline, fabrikant van Cervarix. Het betreft hier *unrestricted grants*, waarbij de subsidiegever geen rol heeft in de opzet, de analyse en de verslaglegging van het onderzoek.

De effecten en de kosten van vaccinatie worden vergeleken met de huidige screeningspraktijk. Om de effectiviteit van vaccinatie goed te kunnen beoordelen is echter ook de hypothetische situatie gemodelleerd waarin geen bevolkingsonderzoek plaatsvindt. Zodoende kan beoordeeld worden of vaccinatie in Nederland eventueel een alternatief zou kunnen zijn voor het bestaande screeningsprogramma.

Voor de vaccinwerkzaamheid van een volledige vaccinatierreeks van drie injecties is 90 procent aangenomen. De dekkinggraad van de vaccins (het deel van de gevallen van baarmoederhalskanker dat veroorzaakt wordt door in de vaccins vertegenwoordigde hrHPV) is gesteld op 70 procent. Er is vanuit gegaan dat de bescherming door vaccinatie levenslang is en dat er geen kruisbescherming bestaat tegen andere hrHPV. Bij de huidige vaccinaties in het RVP, bij zuigelingen en jonge kinderen, wordt vrijwel overal in Nederland ten minste 95 procent van de doelgroep gevaccineerd.¹ De commissie verwacht echter dat een dergelijke hoge vaccinatiegraad met HPV-vaccinatie niet is te bereiken, en schat deze voor de modelberekeningen op 85 procent. De commissie gaat er hierbij van uit dat de deelname bij vaccinatie niet afhankelijk is van het risico op baarmoederhalskanker. Dit is in tegenstelling tot de ervaring in het screeningsprogramma, waar blijkt dat het risico onder de niet-deelnemers groter is dan onder de vrouwen die wel deelnemen aan de screening.

De kosten van het programma zijn gediscoteerd tegen nul en vier procent per jaar, gezondheidseffecten zijn berekend met disconteringspercentages van nul en 1,5 procent per jaar.

In sensitiviteitsanalyses zijn de invloeden van afnemende immuniteit (werkzaamheid) en een daardoor noodzakelijke toediening van een herhalingsinjectie op 30-jarige leeftijd beoordeeld.

Aangezien de vaccinprijs bij grootschalig gebruik als in het RVP nog niet bekend is, is in eerste instantie gerekend met de apothekersprijs van 125 Euro per dosis. Vervolgens zijn schattingen gemaakt van de kosteneffectiviteitsverhouding bij lagere vaccinprijzen. Eén van beide fabrikanten heeft overigens al te kennen gegeven dat, bij invoering van de vaccinatie in het RVP, 90 Euro per dosis als maximumprijs beschouwd kan worden.

Aanvullend zijn analyses verricht naar de kosteneffectiviteitsverhouding van eenmalige inhaalcampagnes voor vaccinatie van meisjes van dertien jaar en ouder.

Voor nadere gegevens over de modellering wordt verwezen naar bijlagen C en D. De belangrijkste bevindingen worden hieronder samengevat.

7.2.2 Gezondheidseffecten

Beide onderzoeksgroepen schatten dat met vaccinatie naast het al bestaande screeningsprogramma veel ziekte- en sterfgevallen voorkomen kunnen worden (tabel 3).

In beide modellen wordt het aantal te voorkomen sterfgevallen bij vaccinatie in combinatie met screening (kolom d) op ongeveer 100 per 100 000 vrouwen meer berekend dan bij alleen screening (kolom b). In het Rotterdamse model wordt het extra aantal te voorkomen ziektegevallen geraamd op ongeveer 220 per 100 000 vrouwen, in het Amsterdamse model bedraagt de voorspelling hiervoor 360 per 100 000 vrouwen. Ten opzichte van de huidige situatie betekent dat in beide modellen ongeveer een halvering van zowel het aantal ziektegevallen als het aantal sterfgevallen.

De voorspellingen met de beide modellen laten zien dat 275 à 450 meisjes gevaccineerd moeten om één ziektegeval van baarmoederhalskanker te voorkomen; om één sterfgeval te voorkomen moeten ongeveer 1000 meisjes gevaccineerd worden. Deze bevindingen stemmen redelijk overeen met soortgelijke berekeningen voor Canada, dat een enigszins vergelijkbare epidemiologische situatie heeft.⁹⁸ Interessant is dat de Canadese onderzoekers ook laten zien dat het aantal meisjes dat gevaccineerd moet worden sterk toeneemt, als de bescherming door de vaccinatie over de tijd langzaam zou verminderen. Toediening van een herhalingsvaccinatie kan dat effect grotendeels voorkomen, maar brengt natuurlijk kosten met zich mee.

De onderzoekers van VUmc en Erasmus MC hebben ook een schatting gemaakt van de door screening of vaccinatie te voorkomen sterfte en ziektelast uitgaande van de hypothetische situatie dat er nog geen interventie bestaat. In het Amsterdamse model worden de aantallen aanzienlijk hoger ingeschat, onder andere doordat is aangenomen dat het *a priori* risico op baarmoederhalskanker onder vrouwen die niet deelnemen aan het bevolkingsonderzoek niet verschilt van de vrouwen die wel deelnemen. De Rotterdamse onderzoekers daarentegen hebben op basis van historische gegevens verondersteld dat de tien procent vrouwen die nooit deelnemen aan het screeningsprogramma een driemaal verhoogd *a priori* risico hebben.

Modellering van de sterfte en ziektelast in de hypothetische situatie dat er nog geen interventie bestaat, maakt het mogelijk de geschatte impact van screening en vaccinatie direct te vergelijken. In beide modellen worden de door vaccinatie te voorkomen sterfte en ziektelast kleiner geschat dan die door het bestaande screeningsprogramma (tabel 3).

7.2.3 *Kosteneffectiviteitsverhouding*

De kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie naast de bestaande screening wordt door de onderzoekers van het VUmc geschat op bijna 21 000 Euro per QALY, als de kosten en de gezondheidseffecten volgens de bestaande richtlijnen gedisconteerd worden. In het model van het Erasmus MC werd de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie geschat op ruim 30 000 Euro per QALY.

Het verschil tussen de schattingen van de onderzoekers wordt verklaard door verschillende factoren. De onderzoekers van het Erasmus MC schatten dat bijna 80 procent van de vrouwen ten minste eens in de vijf jaar cytologisch onderzocht wordt, vergeleken met 73 procent in het VUmc-onderzoek. Niet alleen zijn er daardoor meer kosten, ook de kosten van de screening als zodanig worden door de Rotterdammers hoger ingeschat. Bovendien resulteert de wijze waarop de onderzoekers van het VUmc het natuurlijk beloop van HPV-infectie in hun model hebben opgenomen in een hogere schatting van de vaccineffectiviteit dan in het Rotterdamse model. Ten slotte ligt de voorspelling van ziekte en sterfte door baarmoederhalskanker in het Amsterdamse model onder vrouwen van 30 tot 40 jaar relatief hoog en onder vrouwen ouder dan 60 jaar relatief laag. Ook daardoor wordt de impact van vaccinatie in het Amsterdamse model groter ingeschat dan in het Rotterdamse model.

Vergeleken met de hypothetische situatie zonder interventie schatten beide groepen onderzoekers de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie minder gunstig dan die van screening. De Rotterdamse onderzoekers hebben berekend dat de vaccinprijs zou moeten dalen van 125 tot 31 Euro per dosis om bij vaccinatie eenzelfde kosteneffectiviteitsverhouding te bereiken als bij screening. Als op 30-jarige leeftijd een herhalingsinjectie nodig blijkt, zou de prijs van het vaccin zelfs moeten dalen tot 27 Euro per dosis.

Table 3 Modelling van strategieën voor de preventie van baarmoederhalskanker in Nederland: aantal ziektegevallen, sterfgevallen, verloren levensjaren, verloren QALY's, kosten en kosteneffectiviteitsverhoudingen in een cohort van 100 000 vrouwen gevolgd van geboorte tot overlijden. (bron: VUmc en Erasmus MC).

	VUmc				Erasmus MC			
	a. Geen interventie	b. Alleen screening ^a	c. Alleen vaccinatie ^a	d. Vaccinatie toegevoegd aan screening ^b	a. Geen interventie	b. Alleen screening ^a	c. Alleen vaccinatie ^a	d. Vaccinatie toegevoegd aan screening ^b
<i>Gezondheidseffecten</i>								
Aantal gevallen van baarmoederhalskanker	1 851	634	731	275	986	408	451	191
Sterfgevallen	699	184	277	79	394	170	183	77
Verloren levensjaren	19 070	5 280	7 320	1 960	10 095	4 132	4 708	1 880
Verloren QALY's	20 030	5 710	7 690	2 160	10 804	5 040	5 063	2 604
<i>Kosten</i>								
Uitstrijken	0	22 500 000	0	22 500 000	0	28 743 622	0	28 704 746
Behandeling voorstadia	0	6 900 000	0	4 100 000	0	4 308 518	0	3 157 103
Behandeling baarmoederhalskanker	41 000 000	12 100 000	16 100 000	4 600 000	20 236 932	9 192 209	9 426 339	4 219 757
Vaccinatie	0	0	35 700 000	35 700 000	0	0	34 993 992	34 993 992
Totale kosten	41 000 000	41 500 000	51 700 000	66 900 000	20 236 932	42 244 349	44 420 331	71 075 597
<i>Kosteneffectiviteitsverhouding</i>								
Euro/gewonnen levensjaar	n.v.t.	34	907 ^c	8 370	n.v.t.	3 691	4 489	12 799
Discontering 0%/0%								
Euro /gewonnen levensjaar	n.v.t.	584	5 752 ^c	22 900	n.v.t.	3 219	13 708	32 959
Discontering 1,5%/4,0%								
Euro/QALY	n.v.t.	33	864 ^c	7 818	n.v.t.	3 818	4 213	11 832
Discontering 0%/0%								
Euro/QALY	n.v.t.	561	5 429 ^c	20 862	n.v.t.	3 433	12 700	30 045
Discontering 1,5%/4,0%								

^a Vergeleken met situatie zonder interventie.

^b Vergeleken met uitsluitend screening.

^c Op basis van de aanname van 95 procent vaccinwerkzaamheid.

7.3 Beoordeling

De commissie beoordeelt de gezondheidswinst die de modellen voorspellen als vaccinatie naast het bestaande screeningsprogramma wordt ingevoerd als aanzienlijk.

Moelijker is het om de doelmatigheid te beoordelen. Bij beoordeling van de doelmatigheid van preventieve maatregelen wordt in Nederland voor de kosteneffectiviteitsverhouding wel een afkappunt van 20 000 Euro per QALY gebruikt. De schattingen op grond van beide modellen zitten daar betrekkelijk weinig (VUmc) of ruim boven (Erasmus MC). Door prijsonderhandelingen zou vaccina-

tie binnen het bereik kunnen komen van wat doorgaans als acceptabel beschouwd wordt.

Met de investering die gemoeid is met vaccinatie zou echter ook het screeningsprogramma verbeterd kunnen worden. In de hier gepresenteerde modellen is vaccinatie vergeleken met het bestaande screeningsprogramma. In de nabije toekomst zijn echter veranderingen in de screening te verwachten, zoals een test op HPV-infectie naast of in plaats van de uitstrijk en een HPV-thuistest (*self sampling*) voor vrouwen die niet ingaan op de uitnodiging voor de screening (zie paragraaf 7.1). Deze ontwikkelingen bevinden zich nog in het stadium van wetenschappelijk onderzoek en konden binnen de termijn waarop het advies moest worden uitgebracht nog niet in de kosteneffectiviteitsanalyses betrokken worden.

Andere maatregelen om de effectiviteit van het screeningsprogramma te verbeteren zouden nu al wel mogelijk zijn. Daarbij valt te denken aan opkomstverhogende maatregelen, zoals uitnodiging door de huisarts en gerichte benadering van groepen met een relatief lage opkomst (vrouwen in de leeftijd van 30 tot 34 jaar, vrouwen van niet-Westerse afkomst en bevolkingsgroepen met lage sociaal-economische status).^{6,84,99,100} Bij de nu berekende kosteneffectiviteitsverhouding van de screening zou voor dergelijke maatregelen wel financiële ruimte zijn. De commissie heeft vergelijking met op een dergelijke wijze verruimde screening binnen het kader van dit advies echter niet tot haar opdracht gerekend. De doelmatigheid van het bestaande screeningsprogramma was overigens recent, in 1996, nog geoptimaliseerd binnen het criterium van 20 000 Euro per QALY. De veel gunstigere kosteneffectiviteitsverhouding in de huidige analyses komt vooral voort uit verandering van het disconteringspercentage voor gezondheidseffecten van 4 naar 1,5 procent sindsdien.

Om de kosten en effecten van vaccinatie en screening ‘nieuwe stijl’ te kunnen vergelijken zijn formele kosteneffectiviteitsanalyses noodzakelijk, die in het tijdsbestek van de huidige adviesvraag niet mogelijk waren. Het is echter onwaarschijnlijk dat beschikbaarheid van aanvullende kosteneffectiviteitsanalyses waarin de hiervoor genoemde veranderingen in het screeningsprogramma zouden zijn doorgerekend, tot een andere weging van de doelmatigheid en het belang van vaccinatie geleid zou hebben. Dat geldt zowel voor veranderingen op termijn (gebruik van de HPV-test en de HPV-thuistest bij de screening), als voor opkomstverhogende maatregelen die nu al mogelijk zouden zijn.

7.4 Kosten en baten van een inhaalvaccinatie

De onderzoekers van het VUmc zijn ook de mogelijke effecten van inhaalvaccinatie van meisjes ouder dan twaalf jaar nagegaan. Een eerste vraag daarbij is of de vaccins werkzaam zullen zijn bij oudere meisjes, die in een aantal gevallen al geïnfecteerd zullen zijn met hrHPV.

Het onderzoek naar de werkzaamheid van de beide HPV-vaccins is voornamelijk uitgevoerd bij vrouwen die bij het begin van het onderzoek nog geen infectie met hrHPV hadden doorgemaakt. De beperkte gegevens die beschikbaar zijn voor vrouwen die ten tijde van vaccinatie al wel geïnfecteerd waren met hrHPV duiden er niet op dat vaccinatie in dat geval een gunstig effect heeft.^{54,55,101} Vaccinatie is dus waarschijnlijk alleen nuttig voor meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met de betreffende hrHPV. Bij eerdere infectie met één van beide hrHPV uit de vaccins is vaccinatie wel effectief tegen het andere type.

In paragraaf 3.1.3 is besproken dat bij jonge, seksueel actieve vrouwen rond de leeftijd van 20 jaar veel infecties met hrHPV optreden. Prevalentie-onderzoeken duiden op een piek in hrHPV-infectie in de leeftijdsklasse van 20 tot 24 jaar.^{79,102-104} Problematisch is dat er weinig bekend is over het aantal infecties met hrHPV bij meisjes jonger dan 20 jaar, ook internationaal.

Bij gebrek aan exacte gegevens over het optreden van hrHPV-infectie bij meisjes in de leeftijd van twaalf tot ongeveer twintig jaar moeten hiervoor aannames gedaan worden, waarbij gegevens over seksueel gedrag nuttig kunnen zijn. Uit het eerder genoemde onderzoek van de Rutgers Nisso Groep bleek dat op de leeftijd van twaalf jaar drie procent van de meisjes ervaring rapporteerde met geslachtsgemeenschap.⁵² Op de leeftijd van dertien tot en met achttien jaar namen deze getallen toe tot respectievelijk 4, 8, 29, 37, 63 en 77 procent. Uit het onderzoek bleek dat de gerapporteerde ervaring met geslachtsgemeenschap behoorlijk kan variëren tussen groepen twaalf- tot zeventienjarige meisjes van verschillende etnische afkomst: 39 procent onder Antilliaanse meisjes, 28 procent onder Nederlandse meisjes, 23 procent onder Surinaamse meisjes, 11 procent onder Turkse meisjes en 6 procent onder Marokkaanse meisjes. De gegevens lieten geen verder onderscheid naar leeftijd toe.

Op basis van de gegevens van het onderzoek van de Rutgers Nisso Groep en de beperkte beschikbare gegevens over het aantal HPV-infecties onder jongeren hebben de onderzoekers van het VUmc verschillende infectiecurves van hrHPV op jonge leeftijd gemodelleerd. Vervolgens zijn deze curves gebruikt om kosten-

effectiviteitsanalyse te verrichten van inhaalvaccinatiecampagnes voor meisjes en vrouwen van dertien tot en met achttien jaar.

Uit deze tentatieve analyses komt naar voren dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie van meisjes in de leeftijd van dertien tot en met zestien jaar ongeveer overeen komt met die van twaalfjarige meisjes. Bij meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder wordt de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie geleidelijk aan ongunstiger. De mate waarin de kosteneffectiviteitsverhouding ongunstiger wordt hangt vooral af van het aantal nieuwe hrHPV-infecties naar leeftijd. Met betrekking tot dit punt bestaat, zoals gezegd, grote onzekerheid. De commissie is dan ook van mening dat, gegeven deze onzekerheid, de omvang van een eventuele inhaalcampagne op dit moment mede bepaald moet worden door praktische factoren. Op grond daarvan concludeert zij dat, indien de prijs van het vaccin verlaagd wordt, een inhaalcampagne doelmatig geacht kan worden voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar.

7.5 Vergelijking met ander modelonderzoek

7.5.1 Onderzoek van de farmaceutische industrie in eigen beheer

GlaxoSmithKline en Sanofi Pasteur MSD hebben ook in eigen beheer kosteneffectiviteitsanalyses laten verrichten. Alle modellen zijn gebaseerd op benaderingen van het (natuurlijk) beloop van HPV-infectie en baarmoederhalskanker en de invloed van vaccinatie daarop. In sommige modellen zijn naast de effecten op baarmoederhalskanker ook effecten op andere door HPV veroorzaakte aandoeningen, zoals genitale wratten en tumoren in het hoofd-halsgebied, opgenomen. De grootste verschillen met het eerder besproken modelleringswerk van VUmc en Erasmus MC zitten in de aangenomen vaccinwerkzaamheid, de te bereiken vaccinatiegraad en de kosten van behandeling en vaccinatie.

In opdracht van GSK heeft Innovus een model van Goldie en medewerkers uitgewerkt en aangepast aan de Nederlandse situatie.^{105,106} In dit model zijn enkele belangrijke aannames optimistischer dan die van de commissie: de vaccinwerkzaamheid is gesteld op 95 procent en de vaccinatiegraad op 100 procent. Met deze aannames wordt de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie van twaalfjarige meisjes, in combinatie met het huidige screeningsprogramma, geschat op 15 543 Euro per QALY. Inhaalvaccinatie van meisjes tot en met de leeftijd van zestien jaar wordt in deze analyse geschat op 18 736 Euro (J.J. Tamminga en D.E.M. Zandbergen-van den Boogaardt, schriftelijke mededeling 2007).

Ook Sanofi Pasteur MSD heeft een kosteneffectiviteitsanalyse laten maken van vaccinatie in Nederland, door Mapi Values Netherlands.¹⁰⁷ Op basis van een aangenomen werkzaamheid van het vaccin van 100 procent en een vaccinatiegraad van 90 procent, werd de kosteneffectiviteitsverhouding van vaccinatie, weer in combinatie met het huidige screeningsprogramma, geschat op 13 698 Euro. De kosteneffectiviteitsverhouding van inhaalvaccinatie van meisjes van dertien tot en met achttien jaar werd geschat op 14 209 Euro.

De commissie concludeert dat in de modellen die de farmaceutische industrie in eigen beheer hebben laten verrichten, voor belangrijke parameters optimistische aannames gedaan zijn. Die aannames verklaren waarschijnlijk deels de verschillen in uitkomsten met de analyses van VUmc en Erasmus MC.

Dynamische modellen

De tot nog toe genoemde modellen, inclusief die van VUmc en Erasmus MC, houden geen rekening met mogelijke indirecte effecten van vaccinatie, die aanzienlijk kunnen zijn. Zogeheten dynamische modellen doen dat wel, maar dergelijke modellen zijn moeilijker te maken en vereisen gedetailleerde gegevens, die vaak niet beschikbaar zijn. Met dynamische modellen is het bijvoorbeeld mogelijk om de effecten van vaccinatie op de circulatie van het virus te schatten. Indirecte effecten zijn vaak gunstige effecten: door vermindering van circulatie kan vaccinatie ook niet-gevaccineerde meisjes en vrouwen tot voordeel strekken. Met dynamische modellen kunnen ook de omstandigheden bestudeerd worden waaronder vaccinatie van jongens en mannen nuttig zou kunnen zijn voor de bescherming van meisjes en vrouwen. Dynamische modellen zijn gebruikt voor beoordeling van het effect van HPV-vaccinatie in andere landen.^{27,108,109} Dergelijke modellen zijn op dit moment nog niet zo ver ontwikkeld dat ze gebruikt kunnen worden bij de beoordeling van het nut van HPV-vaccinatie in Nederland. Voor een goed begrip van het effect van vaccinatie op de transmissie van HPV, en daarmee op de prevalentie van baarmoederhalskanker, is het van groot belang dat dynamische modellen verder ontwikkeld worden.

7.6 Conclusie

Vaccinatie en screening samen leveren de meeste gezondheidswinst

De commissie concludeert dat met de combinatie van vaccinatie en bevolkingsonderzoek aanzienlijk meer gezondheidswinst geboekt kan worden dan met elk van de benaderingen afzonderlijk. De modellen die ten bate van de commissie

ontwikkeld zijn, zijn consistent in de voorspelling dat door toevoeging van vaccinatie aan de huidige screening zowel het aantal ziektegevallen als het aantal sterfgevallen ongeveer gehalveerd kan worden.

De kosten zijn wel relatief hoog

De kosteneffectiviteitsverhouding van een gecombineerd programma ligt, zelfs onder de aanname van levenslange vaccinwerkzaamheid en vergeleken met het wel gehanteerde afkappunt van 20 000 Euro per QALY, hoog. De belangrijkste onzekerheden betreffen daarbij, naast de uiteindelijke vaccinwerkzaamheid, de duur van de bescherming na vaccinatie en de gezondheidswinst die te behalen zou zijn met aanpassing van het screeningsprogramma. Om een gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding te bereiken die vergelijkbaar is met die van aanpassing van het screeningsprogramma zal de prijs van een dosis vaccin sterk moeten dalen.

In de modellen die de farmaceutische industrie in eigen beheer heeft laten verrichten zijn voor belangrijke parameters optimistische aannames gedaan. Die aannames verklaren deels de verschillen in uitkomsten met de analyses van VUmc en Erasmus MC.

Een inhaalcampagne voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar is zinvol

Gegeven de onzekerheid in het aantal nieuwe hrHPV-infecties naar leeftijd oordeelt de commissie dat de omvang van een eventuele inhaalcampagne bepaald moet worden door overwegingen van doelmatigheid en praktische factoren. Op grond daarvan concludeert zij dat, indien de prijs van het vaccin verlaagd wordt, een inhaalcampagne voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar doelmatig geacht kan worden.

Urgentie van de vaccinatie

8.1 Uitgangspunten

Het criterium dat onder de noemer ‘prioriteit’ valt, het laatste van de zeven, dient om het belang van de vaccinatie in kwestie te wegen ten opzichte van andere vaccinaties waarvoor eventueel ook gekozen zou kunnen worden. Steeds zal daarbij een weging gemaakt dienen te worden van de te behalen gezondheidswinst in het licht van de beperkte financiële middelen en de beperkte praktische mogelijkheden binnen het programma.

Richtinggevend is dan of met de keuze voor de betreffende vaccinatie een (potentieel) urgent volksgezondheidsbelang gediend wordt. Dat kan bijvoorbeeld een reden zijn om prioriteit te geven aan de bescherming tegen een ziekte waarvoor individuen zich zelf minder goed kunnen beschermen. Net als bij het eerste criterium verdient de toevoeging ‘potentieel’ toelichting. Met een potentieel urgent volksgezondheidsbelang van een vaccinatie wordt bedoeld dat een belangrijk volksgezondheidsprobleem voorkomen wordt.

8.2 Belang voor de volksgezondheid

In de voorgaande hoofdstukken heeft de commissie het belang van vaccinatie van meisjes tegen baarmoederhalskanker voor de volksgezondheid als aanzienlijk beoordeeld. Op termijn zal vaccinatie, naar verwachting, jaarlijks enkele honderden gevallen van baarmoederhalskanker en zo’n 100 sterfgevallen kunnen

teengaan, een halvering ten opzichte van de huidige aantallen. Indien de prijs van het vaccin verlaagd wordt, kan de kosteneffectiviteitsverhouding binnen de grenzen van wat aanvaardbaar wordt geacht komen. Ook met inhaalvaccinatie van meisjes in de leeftijd van dertien tot en met zestien jaar kan aanzienlijke gezondheidswinst behaald worden tegen redelijke kosten, indien de vaccinprijs daalt.

Het is voor individuen niet goed mogelijk om zich op andere wijze dan door vaccinatie tegen baarmoederhalskanker te beschermen. Veilig vrijen en condoomgebruik bieden immers maar beperkte bescherming tegen HPV-infectie.

In het advies 'De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden' is een overzicht gegeven van 23 vaccinaties die kandidaat staan voor opname in het RVP.¹ Naast vaccinatie tegen baarmoederhalskanker heeft de Gezondheidsraad advisering over vaccinatie tegen hepatitis B, diarree door rotavirusinfectie, gordelroos en waterpokken op het werkprogramma staan. Van géén van de nu beschikbare kandidaat-vaccinaties wordt verwacht dat ze een met HPV-vaccinatie vergelijkbare ziektelast en, vooral, zoveel sterfgevallen kunnen voorkomen.

8.3 Vaccinatie van meisjes en vrouwen buiten de RVP-doelgroep

In hoofdstuk 7 geeft de commissie aan dat van vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder geen aanbeveling verdient binnen een publiek programma als het Rijksvaccinatieprogramma. Op individuele basis kan vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder echter wél leiden tot gezondheidswinst en zinvol zijn. De commissie geeft in overweging het College voor zorgverzekeringen te vragen te beoordelen in hoeverre vaccinatie voor deze groep in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

8.4 Conclusie

Vaccinatie van meisjes dient een urgent volksgezondheidsbelang

De commissie concludeert dat vaccinatie van jonge meisjes tegen baarmoederhalskanker via het RVP een urgent volksgezondheidsbelang dient. Dat geldt ook voor een inhaalvaccinatie van meisjes in de leeftijd van dertien tot en met zestien jaar. Zij geeft in overweging het College voor zorgverzekeringen te vragen te beoordelen in hoeverre vaccinatie van oudere meisjes en jonge vrouwen in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Overwegingen en advies

In de vorige hoofdstukken heeft de commissie aan de hand van zeven criteria de eventuele opname van HPV-vaccinatie in het RVP gewogen. De commissie vond het beantwoorden van de vraag of de vaccinatie in het RVP zou moeten worden opgenomen lastig. De wegging die zij uitvoerde stagneert echter niet bij een van de criteria. Wel zijn er naast elementen die vóór opname pleiten ook veel onzekerheden. Ook elders wordt daarop gewezen.^{22,110,111} Voordat de commissie overgaat tot haar advies staat zij in dit hoofdstuk stil bij deze verschillende punten. Ook geeft zij aan welke alternatieven voor opname in het RVP zij heeft overwogen.

9.1 Overzicht van de overwegingen

Wat pleit voor introductie?

- In Nederland sterven jaarlijks tussen de 200 en 250 vrouwen aan baarmoederhalskanker. Vaccinatie kan dat aantal op termijn ongeveer halveren.
- Vaccinatie biedt, in tegenstelling tot het screeningsprogramma, een mogelijkheid voor primaire preventie.
- Vaccinatie beschermt tegen persisterende infecties door de in het vaccin vertegenwoordigde hrHPV en tegen de door die hrHPV veroorzaakte voorstadia van baarmoederhalskanker bij meisjes en vrouwen van vijftien tot 26 jaar oud. Deze voorstadia zijn een essentiële stap in het ontstaan van baarmoeder-

halskanker. Vaccinatie van meisjes in de leeftijd van de beoogde doelgroep resulteert in hoge antistoftiters tegen de hrHPV uit het vaccin.

- Eén van de twee types baarmoederhalskanker, het adenocarcinoom, is met de bestaande (cytologische) screening niet goed vroeg op te sporen. Vaccinatie echter is naar verwachting tegen het adenocarcinoom, in vergelijking met het plaveiselcelcarcinoom, in gelijke mate werkzaam.
- Het bijwerkingenprofiel van de vaccins geeft, op nu bekende termijn, geen reden voor ongerustheid.

Wat is onzeker?

- Het is nog niet zeker of de vaccins werkzaam zijn tegen baarmoederhalskanker, het uiteindelijke doel van de vaccinatie. Het is om zowel praktische als normatieve redenen niet goed mogelijk dat eerst te onderzoeken. Of het vaccin, zoals verwacht, werkzaam is tegen baarmoederhalskanker zal in de praktijk moeten blijken.
 - Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van vaccinatie van meisjes in de beoogde doelgroep op persistentie van het virus en het optreden van voorstadia van baarmoederhalskanker. Ook tegen dat onderzoek zijn praktische en normatieve bezwaren aan te voeren. Het bewijs voor de werkzaamheid van vaccinatie bij de doelgroep is nu indirect.
 - De werkzaamheid van de vaccins is nu aangetoond voor een periode van zes jaar. De noodzaak van revaccinatie kan op dit moment niet uitgesloten worden.
 - Als de werkzaamheid van de vaccins af zou nemen en er vindt geen herhaalvaccinatie plaats is het niet duidelijk of infecties met hrHPV een ander beloop zullen hebben dan bij niet eerder gevaccineerde vrouwen.
 - Het is evenmin duidelijk of vaccinatie *type-replacement* door of *unmasking* van andere hrHPV tot gevolg heeft en wat daar dan de klinische gevolgen van zouden kunnen zijn. Aangezien de vaccins gericht zijn tegen de meest oncogene hrHPV is het overigens minder waarschijnlijk dat de ziektelast dan weer zal toenemen, zelfs als *type-replacement* of *unmasking* zouden optreden.
 - Het is, zoals bij alle nieuwe geneesmiddelen, niet uit te sluiten dat zeldzame bijwerkingen, bijwerkingen op langere termijn of bijwerkingen specifiek voor de vaccinatiedoelgroep zullen optreden.
 - Het is nu nog niet duidelijk hoeveel meisjes en vrouwen de vaccinatie zullen accepteren (hoe hoog de vaccinatiegraad zal zijn).
-

- Mogelijkerwijs wordt introductie van HPV-vaccinatie, omdat het gaat om vaccinatie tegen een seksueel overdraagbare infectie, door sommigen gezien als een vrijbrief voor onveilige seks.
- Er zijn nog weinig gegevens over het effect van vaccinatie op andere ziektebeelden die met HPV samenhangen, maar de eerste resultaten zijn gunstig.

Wat pleit tegen?

- Bij de nu gehanteerde vaccinatieprijs ligt de kosteneffectiviteitsverhouding van een gecombineerd programma van vaccinatie en screening in de huidige vorm, vergeleken met het wel gehanteerde afkappunt van 20 000 Euro per QALY, hoog. Om een gunstiger kosteneffectiviteitsverhouding te bereiken zal de prijs van een dosis vaccin moeten dalen.

9.2 Advies over invoering

De commissie adviseert vaccinatie tegen HPV-infectie in het RVP te introduceren voor meisjes in de leeftijd van twaalf jaar. Voor meisjes van dertien tot en met zestien jaar oud adviseert de commissie een inhaalprogramma. De commissie geeft in overweging het College voor zorgverzekeringen te laten beoordelen in hoeverre vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder in aanmerking komt voor vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Gezien het feit dat er nog veel kennis rond de vaccinatie ontbreekt en het soms nog lange tijd zal duren voordat er aan die onduidelijkheid een einde komt, raadt de commissie ten sterkste aan om, als er besloten wordt tot introductie van de vaccinatie in het RVP, deze vergezeld te laten gaan van een gericht monitoringsprogramma. In dat programma zou aandacht moeten zijn voor effectiviteit van de vaccinatie, duur van de bescherming, bijwerkingen, acceptatie en relevante gedragsfactoren. De commissie ziet een dergelijk programma als onlosmakelijke voorwaarde voor introductie.

Invoering van de vaccinatie tegen HPV-infectie in het RVP kost veel geld. De commissie kan op dit moment niet aangeven of met eenzelfde hoeveelheid geld meer gezondheidswinst te boeken zou zijn via verbetering van het screeningsprogramma op baarmoederhalskanker. Dat komt niet alleen omdat aan de analyse van de kosteneffectiviteit van vaccinatie onzekerheden zijn verbonden – zo is de uiteindelijke prijs van het vaccin bij opname in het RVP niet bekend – maar ook omdat de gevolgen van mogelijke verbeteringen in het screeningsprogramma nog niet konden worden ingeschat. Vast staat dat vaccinatie meerwaarde voor de

volksgezondheid heeft. De commissie acht het onwaarschijnlijk dat beschikbaarheid van aanvullende kosteneffectiviteitsanalyses geleid zou hebben tot een andere weging van de doelmatigheid en het belang van vaccinatie.

In een volgend advies gaat de commissie nader in op de mogelijke verbeteringen in de screening en op de gevolgen daarvan voor de kosten en kosteneffectiviteit van preventie van baarmoederhalskanker.

Een punt van zorg van de commissie is dat vaccinatie tegen HPV-infectie zou kunnen leiden tot een verminderde deelname aan het screeningsprogramma. Gevaccineerde meisjes en vrouwen zouden ten onrechte kunnen concluderen dat deelname aan de screening overbodig is. De commissie vindt het zeer belangrijk dat aan dat punt in de voorlichting aandacht wordt gegeven.

9.3 Oordeel over alternatieven voor introductie in het RVP

Naast opname in het RVP heeft de commissie verschillende andere mogelijkheden van aanbieden van vaccinatie tegen HPV-infectie beoordeeld. De commissie gaat daarbij uit van beschikbaarheid van de twee vaccins op de markt en het nog langere tijd bestaan van verschillende onzekerheden rond de vaccinatie. Als voorwaarde hanteert de commissie de mogelijkheid van het opzetten van een monitoringsprogramma.

Individuele vaccinatie, los van het RVP

Op dit moment zijn de vaccins via de huisarts verkrijgbaar en kunnen meisjes en vrouwen zelf beslissen zich te laten vaccineren. De commissie ziet drie nadelen aan deze situatie. Ten eerste acht zij het onwaarschijnlijk dat het vaccin grootschalig gebruikt zal worden bij de hoge prijs die er voor de vaccins bij de apotheek moet worden betaald. Ten tweede acht zij het (mede daarom) waarschijnlijk dat deze situatie zal leiden tot sociale ongelijkheid. Dit zou een hernieuwde aanvraag bij het CVZ over opname in het GVS opportunity kunnen maken. Een voor de commissie zeer belangrijk bezwaar is ten slotte dat het volgens haar noodzakelijke monitoringssysteem in de huidige situatie niet goed is op te zetten.

Invoering van vaccinatie als onderzoeksproject

Een – theoretische – mogelijkheid om gegevens te verzamelen teneinde de onzekerheden rond de HPV-vaccins weg te nemen is gecontroleerde introductie in een onderzoekssetting. De commissie ziet hierbij verschillende bezwaren. In de eer-

ste plaats zou het onderzoek zeer grootschalig moeten zijn – misschien moeten wel alle meisjes van Nederland worden geïncludeerd – en gedurende vele jaren moet worden uitgevoerd. Het tweede daarop aansluitende bezwaar is dat dan een grote groep meisjes de vaccinatie niet of pas later zou ontvangen. Bij een onderzoek gedurende bijvoorbeeld tien jaar, uitgevoerd in het hele land, zouden tien halve jaarcohorten meisjes (in totaal bij benadering 500 000) niet of veel later worden gevaccineerd. Voor die meisjes is er tegelijkertijd wel de mogelijkheid zich buiten het onderzoeksprogramma om toch te laten vaccineren, waardoor de uitkomsten en interpretatie van het onderzoek zouden kunnen worden verstoord.

Aanbevelingen voor de uitvoering

Hoewel de commissie de uitvoering van haar advies niet tot haar taak rekent, vindt zij een beschouwing daarover bij dit advies wel op zijn plaats. Het betreft immers de opname van de eerste vaccinatie in het RVP die expliciet gericht is tegen een seksueel overdraagbare infectie die tot kanker kan leiden, op een leeftijd waarop tot nu toe geen vaccinatie binnen het RVP plaatsvindt. Aan een dergelijke nieuwe vaccinatie kleven verschillende uitvoeringsaspecten die van groot belang zijn voor een succesvolle implementatie. De commissie volstaat hier met een korte schets van die punten waar aandacht aan moet worden gegeven.

10.1 Leeftijd van vaccinatie

Introductie van de vaccinatie tegen HPV-infectie heeft organisatorische gevolgen. Van beide vaccins is een serie van drie aparte prikken nodig, die met een tussentijd van een of meerdere maanden moeten worden toegediend. In het huidige programma van Jeugdgezondheidszorg is er op de leeftijd waarop de vaccinatie zou moeten worden toegediend geen contactmoment. Wel is er een consult op de leeftijd van dertien jaar of klas 2 van het voortgezet onderwijs.¹ Er worden nu tijdens dat consult geen vaccinaties gegeven. Omdat de commissie voorstander is van vaccinatie op de leeftijd van twaalf jaar vindt zij dit consult te laat komen.

10.2 Monitoring van effectiviteit en veiligheid

Eerder stelde de commissie een monitoringsprogramma naar effectiviteit, duur van de bescherming, bijwerkingen, acceptatie en relevante gedragsfactoren als onlosmakelijke voorwaarde voor aanvaardbare en succesvolle introductie van HPV-vaccinatie in het RVP. Een apart punt van aandacht bij dit monitoringsprogramma is de afbakening van taken en verantwoordelijkheden van de vaccinfabrikanten enerzijds en van de Nederlandse overheid anderzijds.

10.3 Publieksvoorlichting

In het advies ‘De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma; naar een programma voor alle leeftijden’ heeft de Gezondheidsraad de voorlichting rond het RVP in algemene termen besproken.¹ Aan vaccinatie tegen baarmoederhalskanker kleven verscheidene specifieke voorlichtingsaspecten. In het hoofdstuk over aanvaardbaarheid noemt de huidige commissie al een aantal daarvan. Volgens de commissie spelen bij de voorlichting over vaccinatie tegen HPV-infectie tenminste de volgende punten:

Ten eerste is dat de keuze van het doel van de vaccinatie. HPV-vaccinatie is gericht tegen een via seksueel verkeer overdraagbare infectie die kan leiden tot kanker. Is de beste strategie bij de voorlichting het benadrukken van het tegengaan van een seksueel overdraagbare infectie of juist het tegengaan van baarmoederhalskanker? Mogelijk zal een vaccinatie tegen kanker op minder weerstand stuiten dan vaccinatie tegen een infectie die wordt overgedragen via seksueel contact.

Dan zijn er verschillende groepen waarop de voorlichting is gericht. Het lijkt de commissie waardevol gedifferentieerde voorlichtingspakketten te maken, gericht op zowel de meisjes als op hun ouders. Wellicht is het ook zinvol gerichte voorlichting te ontwikkelen voor bevolkingsgroepen van verschillende culturele, etnische en religieuze afkomst.

Ten derde is er de beslissing om meisjes wel en jongens niet te vaccineren. Wetenschappelijk gezien is daar volgens de commissie alle reden voor, maar bij het publiek zou dat gezien de rol van jongens bij de verspreiding van HPV tot onbegrip kunnen leiden.

Als besloten wordt tot een inhaalcampagne van meisjes tot en met zestien jaar, is een punt van aandacht dat sommige van die meisjes al seksueel actief zullen zijn of zijn geweest. In de voorlichting zal aandacht moeten worden besteed aan nut en noodzaak van vaccinatie bij deze groep.

Tot slot vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder. Vaccinatie op individuele basis van meisjes en vrouwen van zeventien en ouder kan leiden tot gezondheidswinst. Als voor deze meisjes en vrouwen een regeling wordt getroffen voor vergoeding van de vaccinatie, dan heeft ook dat consequenties voor de voorlichting. Zo rijst de vraag of aan de beslissing om wel of niet te vaccineren een gesprek vooraf moet gaan over de seksuele activiteit.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Publicatie nr. 2007/02. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
 - 2 Population screening for cervical cancer in The Netherlands. A report by the Evaluation Committee. *Int J Epidemiol* 1989; 18(4): 775-781.
 - 3 Van der Graaf Y, Klinkhamer PJ, Vooijs GP. Effect of population screening for cancer of the uterine cervix in Nijmegen, The Netherlands. *Prev Med* 1986; 15(6): 582-590.
 - 4 Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364(9430): 249-256.
 - 5 International agency for research on cancer. *Cervix Cancer screening*. Lyon: IARC Press; 2005: volume 10.
 - 6 Rebolj M, van Ballegooijen M, Berkers LM, Habbema D. Monitoring a national cancer prevention program: successful changes in cervical cancer screening in the Netherlands. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 806-812.
 - 7 European Centre for Disease prevention and Control. *Guidance for the introduction of HPV vaccines in EU countries*. Stockholm: European Centre for Disease prevention and Control; 2008.
 - 8 College voor zorgverzekeringen. *Humaan papillomavirusvaccin (Gardasil)®*. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2007.
 - 9 Zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 1974; 13(5): 650-656.
 - 10 Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; 78: 1-30.
-

- 11 Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J e.a. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(11): 796-802.
- 12 Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV e.a. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1): 12-19.
- 13 World Health Organization; Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, Zwitserland: World Health Organization; 2007: WHO/IVB/07.05.
- 14 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S26-S34.
- 15 Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R e.a. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3): 621-632.
- 16 Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ e.a. Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* 2006; 94(1): 171-175.
- 17 Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S e.a. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 303-315.
- 18 Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 119(5): 1108-1124.
- 19 Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 885-891.
- 20 Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A e.a. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599): 1609-1621.
- 21 Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S1-S10.
- 22 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890-907.
- 23 Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P e.a. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357(9271): 1831-1836.
- 24 Woodman CB, Collins S, Rollason TP, Winter H, Bailey A, Yates M e.a. Human papillomavirus type 18 and rapidly progressing cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 2003; 361(9351): 40-43.
-

- 25 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338(7): 423-428.
- 26 Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002; 13(6): 631-639.
- 27 Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006; 3(5): e138.
- 28 Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J e.a. Acquisition of high-risk human papillomavirus infections and pap smear abnormalities among women in the New Independent States of the Former Soviet Union. *J Clin Microbiol* 2004; 42(2): 505-511.
- 29 Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK e.a. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2645-2654.
- 30 Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM e.a. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 804-810.
- 31 Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J e.a. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107(5): 811-816.
- 32 Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 186-192.
- 33 Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65(1): 45-53.
- 34 Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK e.a. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354(9172): 20-25.
- 35 Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A e.a. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003; 158(5): 486-494.
- 36 Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Voorhorst FJ, Rozendaal L, Risse EK e.a. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995; 61(3): 306-311.
- 37 Morrison BJ, Coldman AJ, Boyes DA, Anderson GH. Forty years of repeated screening: the significance of carcinoma in situ. *Br J Cancer* 1996; 74(5): 814-819.
- 38 Bos AB, van Ballegooijen M, van Oortmarsen GJ, van Marle ME, Habbema JD, Lyng E. Non-progression of cervical intraepithelial neoplasia estimated from population-screening data. *Br J Cancer* 1997; 75(1): 124-130.
- 39 Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S7-15.
- 40 Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S72-S81.
-

- 41 Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S42-S51.
- 42 De Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ e.a. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 2004; 64(15): 5449-5455.
- 43 Welters MJ, van der Logt P, van den Eeden SJ, Kwappenberg KM, Drijfhout JW, Fleuren GJ e.a. Detection of human papillomavirus type 18 E6 and E7-specific CD4+ T-helper 1 immunity in relation to health versus disease. *Int J Cancer* 2006; 118(4): 950-956.
- 44 Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S106-S113.
- 45 Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S11-S25.
- 46 Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007; 18(10): 1708-1715.
- 47 Kennisnetwerk integrale kankercentra. www.IKCnet.nl. internet
- 48 Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer* 2005; 113(6): 1005-1009.
- 49 Braakhuis BJ, Snijders PJ, Keune WJ, Meijer CJ, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR e.a. Genetic patterns in head and neck cancers that contain or lack transcriptionally active human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(13): 998-1006.
- 50 Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S35-S41.
- 51 Van Bergen JE, Kerssens JJ, Schellevis FG, Sandfort TG, Coenen TJ, Bindels PJ. Prevalence of STI related consultations in general practice: results from the second Dutch National Survey of General Practice. *Br J Gen Pract* 2006; 56(523): 104-109.
- 52 Rutgers Nisso Groep. De Graaf H, Meijer S, Poelman J, Vanwesenbeeck I. Seks onder je 25e. Seksuele gezondheid van jongeren in Nederland anno 2005. Utrecht: Rutgers Nisso Groep; 2005.
- 53 Trus BL, Roden RB, Greenstone HL, Vrhel M, Schiller JT, Booy FP. Novel structural features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 Å resolution. *Nat Struct Biol* 1997; 4(5): 413-420.
- 54 European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): Gardasil (Revision 3). London: EMA; 2007. Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.
- 55 European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): Cervarix. 2007. Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>.
- 56 Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C e.a. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25(26): 4931-4939.
-

- 57 Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Duration of preclinical cervical cancer and reduction in incidence of invasive cancer following negative pap smears. *Int J Epidemiol* 1995; 24(2): 300-307.
- 58 Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, van der Linden HC, Runsink AP e.a. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001; 85(3): 398-404.
- 59 Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-265.
- 60 Pagliusi SR, Teresa AM. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23(5): 569-578.
- 61 Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *Br J Cancer* 1989; 60(1): 132-141.
- 62 Van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Epidemiological evidence for age-dependent regression of pre-invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 1991; 64(3): 559-565.
- 63 Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J e.a. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26(4): 441-446.
- 64 Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007; 369(9580): 2135-2137.
- 65 Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369(9576): 1861-1868.
- 66 Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-1927.
- 67 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S e.a. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-1943.
- 68 Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA e.a. 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): 1693-1702.
- 69 Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM e.a. 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.
- 70 Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM e.a. 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.
- 71 Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR e.a. 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.
- 72 Brown D. HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross-protection against persistent infection, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and adenocarcinoma in situ (AIS) caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Chicago, Verenigde Staten: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007.
- 73 Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH e.a. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40(6): 564-571.
- 74 Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1991-1993.
- 75 Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A e.a. 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.
- 76 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M e.a. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998; 351(9103): 637-641.
- 77 Gezondheidsraad. BMR-vaccinatie en autisme: geen aanwijzingen voor een verband. Publicatie nr. 2007/04. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
- 78 Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(11): 979-984.
- 79 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.
- 80 Zimet GD, Liddon N, Rosenthal SL, Lazcano-Ponce E, Allen B. Chapter 24: Psychosocial aspects of vaccine acceptability. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S201-S209.
- 81 Lenselink CH, Gerrits MM, Melchers WJ, Massuger LF, van Hamont D, Bekkers RL. Parental acceptance of human papillomavirus vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 137(1): 103-107.
- 82 Ogilvie GS, Remple VP, Marra F, McNeil SA, Naus M, Pielak KL e.a. Parental intention to have daughters receive the human papillomavirus vaccine. *CMAJ* 2007; 177(12): 1506-1512.
- 83 Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: challenges for public health and implications for screening. *Vaccine* 2007; 25(16): 3007-3013.
- 84 Kreuger FA, van Oers HA, Nijls HG. Cervical cancer screening: spatial associations of outcome and risk factors in Rotterdam. *Public Health* 1999; 113(3): 111-115.
- 85 Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F e.a. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1505-1510.
-

- 86 Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D e.a. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362(9399): 1871-1876.
- 87 Bulkman NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJP, Bulk S e.a. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601): 1764-1772.
- 88 Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A e.a. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16): 1579-1588.
- 89 Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV e.a. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518-527.
- 90 Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJ. Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2005; 115(2): 268-275.
- 91 Van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Oortmarsen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(3): 193-204.
- 92 Bos AB, Rebolj M, Habbema JD, van Ballegooijen M. Nonattendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006; 119(10): 2372-2375.
- 93 Brisson M, van de Velde N, de Wals P, Boily MC. The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* 2007; 25(29): 5399-5408.
- 94 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F e.a. HPV vaccinatie ter preventie van baarmoederhalskanker in België: Health Technology Assessment. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2007: KCE reports vol. 64A.
- 95 National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. Reduction in the risk of cervical cancer by vaccination against human papillomavirus (HPV) - a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007: Danish Centre for Health Technology Assessment 2007; 2007 9(1).
- 96 National Board of Health and Welfare. Background to a vaccination programme for the human papilloma virus in Sweden 2007. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2008: 2008-132-2.
- 97 Chesson HW, Ekweeme DU, Saraiya M, Markowitz LE. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(2): 244-251.
- 98 Brisson M, van de Velde N, de Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ* 2007; 177(5): 464-468.
-

- 99 Braspenning J, Tacken M, Penders A, Van den Hoogen H, De Bakker D. Opkomst bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker, 1997 - 1999. *Tijdschr Soc Gezondheidszorg* 2001; 79(6): 341-345.
- 100 De Nooijer DP, de Waart FG, van Leeuwen AW, Spijker WW. Opkomst bij bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker hoger bij uitnodiging door de huisarts, in het bijzonder voor groepen met doorgaans lage vaccinatiegraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(42): 2339-2343.
- 101 Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC e.a. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298(7): 743-753.
- 102 Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Fransen-Daalmeijer N e.a. 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.
- 103 Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2 Suppl): S2-S5.
- 104 Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS e.a. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297(8): 813-819.
- 105 Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX e.a. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8): 604-615.
- 106 Goldie SJ, Goldhaber-Fiebert JD, Garnett GP. Chapter 18: Public health policy for cervical cancer prevention: The role of decision science, economic evaluation, and mathematical modeling. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S155-S163.
- 107 Mapi Values Netherlands. Economic evaluation of Gardasil in the prevention of HPV related diseases in the Netherlands. Houten: Mapi Values; 2007.
- 108 Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(11): 1915-1923.
- 109 Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(1): 28-41.
- 110 Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007; 177(5): 484-487.
- 111 Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *BMJ* 2007; 335(7616): 375-377.
-

-
- A Adviesaanvraag
-
- B Commissie en geraadpleegde deskundigen
-
- C Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse VUmc/RIVM
-
- D Modelling en kosteneffectiviteitsanalyse Erasmus MC

Bijlagen

Adviesaanvraag

Op 20 maart 2007 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad het verzoek van de de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om advies uit te brengen over de preventie van baarmoederhalskanker. De minister schreef (brief PG/ZP-2.746.254):

Hierbij verzoek ik u mij te adviseren over de preventie van baarmoederhalskanker in het licht van nieuwe technieken en ontwikkelingen. Het betreft zowel nieuwe technieken binnen het bevolkingsonderzoek zoals dunnelaagecytologie en screening op hoogrisicotypes van het humaan papilloma virus (hrHPV) als het beschikbaar komen van preventieve vaccins tegen dit virus. Deze laatste ontwikkeling vormt de directe aanleiding voor deze adviesaanvraag. HPV is een virus dat seksueel overdraagbaar is en dat mensen ongemerkt bij zich kunnen dragen. Besmetting met bepaalde types van dit virus kan soms leiden tot de ontwikkeling van baarmoederhalskanker.

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 600 vrouwen baarmoederhalskanker geconstateerd. In Nederland is in de jaren '90 een landelijk screeningsprogramma op baarmoederhalskanker (het uitstrijkje) gestart voor vrouwen in de leeftijd van 30 tot 60 jaar. In ons land is de sterfte aan baarmoederhalskanker sinds de start van dit programma belangrijk gedaald. Desondanks overlijden 200-250 vrouwen per jaar aan de gevolgen van deze ziekte. Uit onderzoek is gebleken dat de effectiviteit van het bevolkingsonderzoek vooral afhangt van het bereiken van de doelgroep. Over het geheel genomen wordt 77 procent van de doelgroep eens in de vijf jaar bereikt. Het beleid is erop gericht om de opkomst in het bevolkingsonderzoek nog verder te vergroten.

De nieuwe technieken binnen het bevolkingsonderzoek zijn globaal besproken in uw Jaarbericht Bevolkingsonderzoek 2006. Op dit moment loopt proefbevolkingsonderzoek waarin de effectiviteit van toevoegen van screening op hrHPV met de conventionele screening wordt vergeleken. De resultaten van dit onderzoek worden in 2007 verwacht.

In november 2006 is een HPV-vaccin op de markt gekomen. De fabrikant geeft aan dat het vaccin beschermt tegen voorstadia van baarmoederhalskanker en tegen genitale wratten. Het vaccin is geregistreerd voor de Nederlandse markt voor toepassing bij meisjes/vrouwen en jongens/mannen vanaf negen jaar.

Vanwege de resultaten van HPV-vaccinatie en gelet op de bovenbeschreven ontwikkelingen verzoek ik u mij op basis van de stand van de wetenschap te adviseren over de eventuele opname van HPV-vaccinatie in een landelijk vaccinatieprogramma cq. het Rijksvaccinatie-programma als onderdeel van een geïntegreerde aanpak van en optimalisatie van de preventie van baarmoederhalskanker in Nederland.

Ik verzoek u om de volgende aandachtspunten en vraagpunten te betrekken in uw advisering:

- de relatie tussen eventuele vaccinatie en het aan te passen screeningsprogramma op baarmoederhalskanker vanuit oogpunt van doelmatigheid, effectiviteit en kosteneffectiviteit, op de korte en lange termijn;
- de effectiviteit van HPV-vaccins en veiligheid van HPV-vaccins;
- de doelgroep voor eventuele vaccinatie waarbij onderscheid wordt gemaakt naar het nut van vaccinatie voor meisjes/vrouwen en jongens/mannen in verschillende leeftijdscategorieën;
- de noodzaak van een inhaalslag om mensen die bij de invoering buiten de doelgroep vallen alsnog te vaccineren;
- de kosteneffectiviteit van HPV-vaccinatie en daarbij de resultaten van de kosteneffectiviteitsstudie van het RIVM naar de vaccinatie tegen HPV te betrekken;
- een onderscheid te maken in de kosteneffectiviteit voor het voorkomen van baarmoederhalskanker en het voorkomen van genitale wratten en;
- aspecten van voorlichting vanwege het feit dat het gaat om vaccinatie tegen een seksueel overdraagbare infectie.

Uiteraard verwacht ik dat u bij uw advisering ook internationale ontwikkelingen op het terrein van de preventie van baarmoederhalskanker in beschouwing neemt. Ik verzoek u het advies eind 2007 uit te brengen.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
w.g. dr. A. Klink

B

Commissie en geraadpleegde deskundigen

-
- prof. dr. J. van der Noordaa, *voorzitter*
emeritus hoogleraar virologie, Universiteit van Amsterdam
 - dr. A. Ansink
gynaecoloog / oncoloog, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
Daniel den Hoed
 - dr. M. van Ballegooijen, *adviseur*
arts-epidemioloog, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. I.D. de Beaufort
hoogleraar gezondheidsethiek, Erasmus Universitair Medisch Centrum
Rotterdam
 - prof. dr. P.J.E. Bindels; huisarts
hoogleraar huisartsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam.
 - prof. dr. J.T. van Dissel
hoogleraar interne geneeskunde/infectieziekten, Leids Universitair Medisch
Centrum
 - de heer dr. P.G.H. Janssen, *adviseur*
huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
 - prof. dr. G.G. Kenter
hoogleraar oncologische gynaecologie, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. M.E.E. Kretzschmar, *adviseur*
theoretisch epidemioloog, RIVM, Universiteit Utrecht
-

- prof. dr. C.J.L.M. Meijer, *adviseur*
hoogleraar pathologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. C. Melief
hoogleraar immunohematologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- dr. H.E. de Melker
epidemioloog, Centrum voor Infectieziektebestrijding, Bilthoven
- dr. W.G.V. Quint, *adviseur*
moleculair bioloog, DDL Diagnostisch Laboratorium, Voorburg
- mr. A. Rendering, *adviseur*
cluster Screening en Bevolkingsonderzoek van de directie Publieke
Gezondheid van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den
Haag
- dr. T.G.J. van Rossum, *adviseur*
arts, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag
- prof. dr. E.A.M. Sanders
hoogleraar immunologie en infecties, Universiteit Utrecht
- W.A. van Veen, arts, *adviseur*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. H.J.C. de Vries
dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
medisch immunoloog, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. H. Houweling, *secretaris*
arts-epidemioloog, Gezondheidsraad, Den Haag

De commissie consulteerde de volgende personen en instanties:

- dr. T. Aguado, World Health Organization, Genève
 - dr. M. Arbyn, Scientific Institute of Public Health, Brussel
 - dr. J. Berkhof, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. P. Claeys, International Center for Reproductive Health, Gent
 - dr. V. Coupé, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam
 - dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en
Milieu, Bilthoven
 - dr. G. Garnett, Imperial College, Londen
 - GlaxoSmithKline, Rixensart: dr. P. Monteyne, dr. C.G. van Schagen, dr. H.
Tamminga en dr. M. Wettendorff
 - dr. K. Irwin, World Health Organization, Genève
 - dr. D. Kennedy, Joint Committee on Vaccination and Immunisation, Londen
-

- I.M.C.M. de Kok MSc, Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam
- dr. N. Malila, Finnish Cancer Registry, Helsinki
- Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken, Roosendaal: C. Buis, M. de Munck en H. Visser
- dr. S. Poulsen, National Board of Health, Kopenhagen
- Sanofi Pasteur MSD, Hoofddorp: dr. G. Demol, drs. C.A. Kievid en R. Tensen, arts
- Stichting Olijf, Amsterdam: J. van Leeuwen
- dr. C.A. Siegrist, Université de Genève, Genève
- dr. A. Tegnell, National Board of Health and Welfare, Stockholm
- dr. M. Zappa, CSPO Center for Study and Prevention of Cancer, Florence

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een advieserschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Modellering en kosteneffectiviteits- analyse VUmc/RIVM

HPV16/18 vaccinatie en preventie van
baarmoederhalskanker:
kosteneffectiviteitsanalyses op basis van een simulatiemodel

januari 2008

VUMC

**Veerle Coupé, Joost van Ginkel, Peter Snijders,
Chris Meijer & Johannes Berkhof**

in samenwerking met

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Bart van der Zanden & Hester de Melker

Inhoudsopgave

1	INTRODUCTIE	3
2	SIMULATIEMODEL VOOR NEDERLAND	4
2.1	Waarom?	4
2.2	Beschrijving model en aannames	5
2.2.1	Beschrijving model.....	5
2.2.2	Gebruikte gegevensbronnen voor het beschrijven van het natuurlijk beloop en het bepalen van de effectiviteit van screening	6
2.2.3	Modelvoorspellingen voor de huidige situatie met screening maar zonder vaccinatie.....	7
2.2.4	Gemaakte aannames over vaccinatie.....	10
2.2.5	Gemaakte aannames over kosten en utiliteiten	11
2.3	Analyses	12
2.3.1	Bisisanalyses.....	12
2.3.2	Sensitiviteitsanalyses.....	13
2.3.3	Catch-up vaccinatie-analyses	13
2.3.4	Presentatie van de resultaten	16
3	RESULTATEN	17
3.1	Bisisanalyses: effecten en kosten van screening en universele vaccinatie	17
3.2	Sensitiviteitsanalyses	22
3.3	Effecten en kosten van catch-up vaccinatie van meisjes van 13 t/m 18 jaar	23
4	DISCUSSIE	25

1 Introductie

In Nederland wordt bij ongeveer 600 vrouwen per jaar baarmoederhalskanker vastgesteld (Nederlandse Kanker Registratie, www.ikcnet.nl). Baarmoederhalskanker komt voor bij vrouwen van alle leeftijden, maar het meest bij vrouwen boven de 30 jaar. Op dit moment worden in Nederland vrouwen tussen de 30 en 60 jaar om de vijf jaar gescreend op baarmoederhalskanker. Dit gebeurt door middel van colonderzoek van een uitstrijkje (cytologisch onderzoek). Met deze screening kan baarmoederhalskanker en de voorloperafwijking daarvan, de zogenaamde hoog-gradige CIN (Cervicale Intra-epitheliale Neoplasie) al in een vroeg, behandelbaar stadium preventief worden opgespoord voordat er klachten zijn. Afhankelijk van de gevonden celafwijkingen zijn vervolgonderzoek en behandeling mogelijk, waardoor de screening bijdraagt aan een reductie van morbiditeit en mortaliteit van baarmoederhalskanker.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een persisterende infectie met bepaalde typen van het humaan papilloma virus (HPV), dat seksueel overdraagbaar is. Vrijwel iedere vrouw die baarmoederhalskanker krijgt heeft een (persisterende) HPV infectie [Bosch et al., 1995; Walboomers et al., 1999]. Er is vastgesteld dat tenminste 14 genotypen van HPV oncogeen zijn en deze typen worden aangeduid als hoog-risico HPV typen [Munoz et al., 2003]. Het DNA van HPV is aantoonbaar in uitstrijkjes van vrouwen met een HPV infectie of een hoog-gradige CIN afwijking.

Momenteel zijn er twee vaccins beschikbaar tegen de meest carcinogene HPV genotypen, namelijk HPV-16 en HPV-18. Deze vaccins kunnen infectie met HPV voorkomen. Daarmee zouden ze een gunstige invloed hebben op de toekomstige incidentie van baarmoederhalskanker. Beide vaccins hebben een Europese licentie (European Medicines Agency, EMEA). Het vaccin Gardasil (Sanofi Pasteur MSD) kreeg in september 2006 een EMEA-licentie voor vrouwen (9-26 jaar) en mannen (9-15 jaar). Dit vaccin beschermt behalve tegen HPV16 en HPV18 ook tegen HPV6 en HPV11, die genitale wratten kunnen veroorzaken. Cervarix (GlaxoSmithKline) beschermt alleen tegen HPV16 en HPV18 en heeft in september 2007 een EMEA-licentie gekregen voor vrouwen in de leeftijd van 10-25 jaar. Voor beide vaccins geldt een vaccinatie middels drie injecties in 6 maanden. De veiligheid, en effectiviteit van beide vaccins is in meerdere grote gerandomiseerde studies onderzocht waarin HPV16/18-negatieve vrouwelijke adolescenten zijn gevaccineerd [Ault, 2007; Garland et al., 2007; Harper et al., 2004; Harper et al., 2006; Paavonen et al., 2007; Villa et al., 2005]. Deze studies beschrijven een effectiviteit van 90 – 98% tegen CIN2/3 veroorzaakt door HPV16 en/of HPV18 voor vrouwen die negatief waren voor HPV16 en HPV18 ten tijde van vaccinatie. De follow-up van de studies is beperkt (maximaal 5 jaar) zodat over de lange termijn effectiviteit nog onzekerheid blijft bestaan. Niettemin is gedurende de follow-up van 5 jaar geen vermindering in effectiviteit geconstateerd.

Voor de besluitvorming van eventuele opname van HPV-vaccinatie in het Rijksvaccinatieprogramma is inzicht in kosteneffectiviteit van HPV16/18 vaccinatie voor de preventie van baarmoederhalskanker relevant. Er zijn in de Verenigde Staten verschillende projecties gemaakt van de kosteneffectiviteit van HPV16/18 vaccinatie in situaties waarin al gescreend wordt op baarmoederhalskanker [Elbasha et al., 2007;Goldie et al., 2004;Kulasingam and Myers, 2003;Sanders and Taira, 2003]. Daarnaast zijn berekeningen voor Engeland en Canada recentelijk gepubliceerd [Brisson et al., 2007;Kohli et al., 2007]. Dit rapport beschrijft de kosteneffectiviteitsanalyses van een universele HPV-vaccinatie voor 12-jarige meisjes als onderdeel van het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma (RVP). De modellen, data en kosten zijn gebaseerd en/of toegespitst op de Nederlandse situatie. De directe gezondheidszorgkosten van behandeling van baarmoederhalskanker en het geschatte aantal kwaliteitsgecorrigeerde levensjaren worden bepaald voor de situatie waarin tegen HPV wordt gevaccineerd op 12-jarige leeftijd en waarin wordt gescreend vanaf 30 jaar. Deze situatie wordt vergeleken met de huidige situatie (alleen screening) alsmede met de situatie waarin geen screening en geen vaccinatie wordt aangeboden. Tevens worden de kosten en effecten van vaccinatie doorgerekend voor meisjes die ouder dan 12 jaar zijn en waarvoor een catch-up vaccinatie georganiseerd zou kunnen worden. Dit onderzoek is uitgevoerd door het VUMC in samenwerking met het RIVM, in opdracht van VWS.

2 Simulatiemodel voor Nederland

2.1 Waarom?

In Nederland bestaat er een goedwerkend screeningsprogramma voor vrouwen van 30 tot 60 jaar en is baarmoederhalskanker met 600 nieuwe gevallen per jaar niet veel voorkomend ten opzichte van andere vormen van kanker. Daarom hoeven aanbevelingen uit internationale kosteneffectiviteitsberekeningen niet direct van toepassing te zijn voor de Nederlandse situatie. Om te bepalen of HPV16/18-vaccinatie in Nederland kosteneffectief kan worden geïmplementeerd, zullen het aantal gevallen van baarmoederhalskanker, de sterfte hieraan en kosten van zorg voor baarmoederhalskanker worden doorgerekend met een computersimulatiemodel geschat met Nederlandse gegevens. In het simulatie model wordt het gezondheidstraject van meisjes vanaf 12 jaar gesimuleerd en een voorspelling gemaakt van de kosteneffectiviteit van HPV16/18 vaccinatie op 12-jarige leeftijd. Tevens wordt de kosteneffectiviteit van catch-up vaccinatie van meisjes van 13-18 jaar doorgerekend. Bij het modelleren van effecten van HPV16/18 vaccinatie bestaan momenteel nog een groot aantal onzekerheden. Een sensitiviteitsanalyse zal de invloed van deze onzekerheden deels inzichtelijk maken.

2.2 Beschrijving model en aannames

2.2.1 Beschrijving model

Door het VUMC is een wiskundig model ontwikkeld waarmee het natuurlijk beloop van baarmoederhalskanker en diverse vormen van (vroeg-)diagnostiek van baarmoederhalskanker gesimuleerd kunnen worden. Het model beschrijft het natuurlijk beloop van afwijkingen van de baarmoederhals van een cohort van vrouwen vanaf leeftijd 12 tot 100 jaar. Het model gaat ervan uit dat baarmoederhalskanker veroorzaakt wordt door een infectie met hoog-risico HPV type (genotype 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, of 68). In het model kunnen vrouwen met 1 of meerdere van de 14 hoog-risico HPV typen besmet zijn. Het VUMC model bouwt voort op een eerder gepubliceerd model om de effectiviteit van een verandering in het screenings-programma te bestuderen [Berkhof et al., 2006b]. Dit model is uitgebreid en de parameterschattingen zijn herschat op basis van recente gegevens.

Het model vertoont sterke overeenkomsten met het Markov-keten model. In het Markov-keten model worden met behulp van een matrix van overgangskansen het verloop en de progressie van diverse (voor-)stadia van baarmoederhalskanker gemodelleerd. De diverse ziektestadia die gemodelleerd worden betreffen onder andere het besmet zijn met HPV, de drie stadia van het voorstadium van baarmoederhalskanker, CIN 1 t/m CIN 3, twee stadia van baarmoederhalskanker (FIGO-stadium 1 en 2+), behandeld zijn voor baarmoederhalskanker, sterfte aan baarmoederhalskanker en sterfte aan andere doodsoorzaken. Het “klassieke” Markov-keten model dat gebruikt is in het eerder ontwikkelde screeningsmodel [Berkhof et al., 2005] behoeft enige aanpassing omdat een vrouw besmet kan zijn met meerdere HPV typen. Een vrouw kan bijvoorbeeld een CIN 3 hebben ten gevolge van een HPV16 infectie en gelijktijdig een CIN 1 ten gevolge van een HPV52 infectie. In het model is het voorkomen van multipale infecties ingebed door parallelle Markov-ketens in te bouwen voor de infecties en afwijkingen veroorzaakt door de verschillende HPV typen. Om het aantal multipale infecties per vrouw goed te voorspellen is er in het model verder vanuit gegaan dat vrouwen kunnen worden ingedeeld in hoog-risico, gemiddeld-risico en laag-risico vrouwen, waarbij de hoog-risico vrouwen de hoogste kans hebben om een HPV infectie op te lopen. De indeling in 3 groepen is gebaseerd op een clusteranalyse van de HPV type infecties per vrouw. Hieruit bleek dat er een groep van vrouwen kan worden geïdentificeerd met veel HPV infecties. Een indeling in 3 groepen (hoog, gemiddeld en laag risico) bleek een goede beschrijving van de data te geven. Er kan verder opgemerkt worden dat de groepsgroottes overeenkwamen met de groepsgroottes van vrouwen met verschillende seksuele activiteitsniveaus geschat op basis van vragenlijstgegevens [Kretzschmar et al., 2002].

Het model werkt met halfjaarlijkse overgangskansen. Vanuit een bepaald ziektestadium (dit kan ook “gezond” zijn, dat wil zeggen geen enkele besmetting in de baarmoederhals) worden halfjaarskansen om progressie door te maken naar een volgend ziektestadium gedefinieerd.

2.2.2 Gebruikte gegevensbronnen voor het beschrijven van het natuurlijk beloop en het bepalen van de effectiviteit van screening

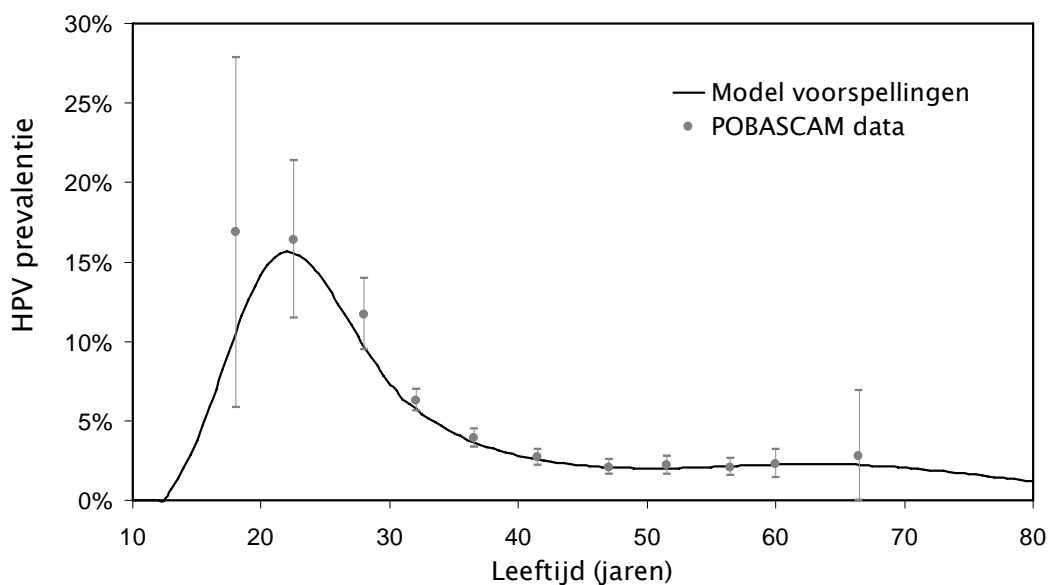
Tabel 1 toont een overzicht van de verschillende Nederlandse gegevensbronnen die gebruikt zijn voor (1) de schatting van de modelparameters en (2) de calibratie van de modelvoorspellingen op het aantal kankergevallen en mortaliteitsgevallen in Nederland, de HPV type prevalentie en het aantal (pre)-invasieve laesies gevonden tijdens screening.

Tabel 1: Gegevensbronnen.

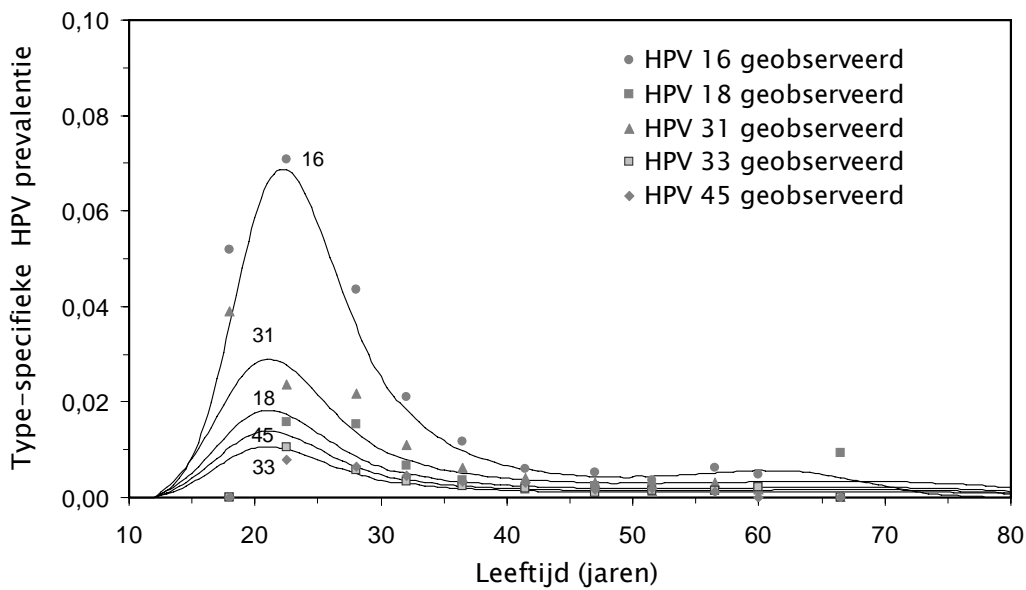
	Type studie	Aantal geïnccludeerde vrouwen	Periode	Geschatte modelparameters	Referenties
POBASCAM	Screeningstrial	44.102	1999-2002	Klaringskans HPV infectie, sensitiviteit screeningsparameters, progressiekans CIN0-CIN3	[Berkhof et al., 2006a;Bulk et al., 2007b;Bulkmans et al., 2007a;Bulkmans et al., 2004;Bulkmans et al., 2005;Bulkmans et al., 2007b]
Amstelveen	Screeningscohort	2250	1988-91	Progressiekans CIN0 tot CIN3	[Rozendaal et al., 1996;Rozendaal et al., 2000]
VUMC	Screeningscohort jonge vrouwen	1129	1999-2002	Incidentie HPV infectie	[Coupe et al., 2008]
VUMC	Klinisch cohort	353	1990-92	Regressiekans CIN1, CIN2 en CIN3	[Gok et al., 2007;Nobbenhuis et al., 1999;Nobbenhuis et al., 2001]
Walcheren	Klinisch cohort	278	1996-2000	Progressie CIN1 tot CIN3	[Zielinski et al., 2001]
POBASCAM & Walcheren	Case-control	1467 Pap1, 84 invasieve laesies,139 CIN2/3	1981-2000	Type-specifieke progressiekans CIN3 tot FIGO stadium 1	[Bulk et al., 2006;Bulk et al., 2007a]
Wilhelmina Gasthuis	Registratie kanker	2567	1939-79	Progressieklans FIGO stadium 1 tot stadium 2+	[Ketting B.W., 1981]
IKCNET	Registratie kanker	~7500	1993-2003	Overlevingskans na detectie kanker en progressiekans CIN3 tot FIGO stadium	
PALGA	Registratie cytologie en histopathologie	~1M	1990-2000	Specificiteit cytologie	[Bulk et al., 2004]

2.2.3 Modelvoorspellingen voor de huidige situatie met screening maar zonder vaccinatie

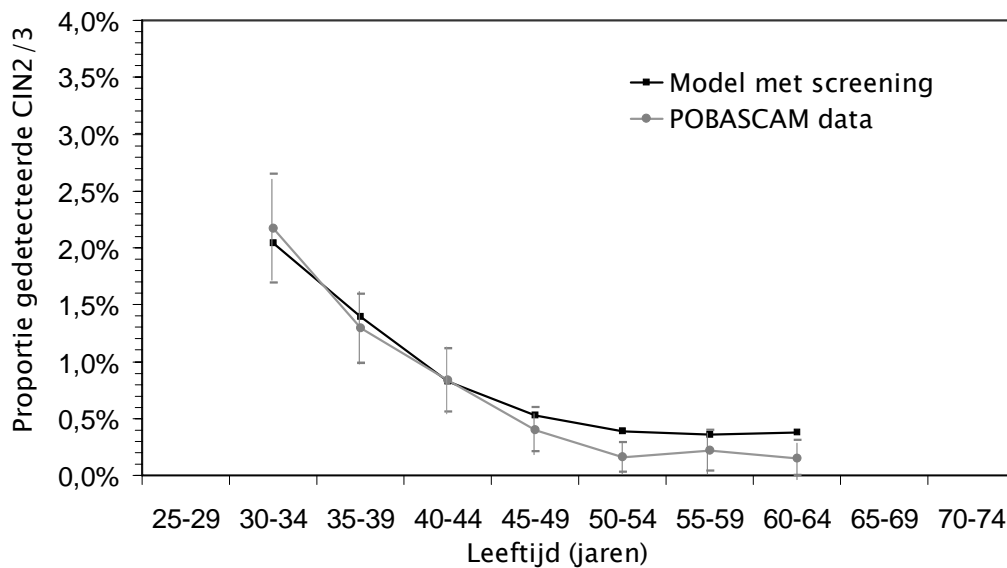
In Figuren 1 t/m 4 en Tabel 2 worden modelvoorspellingen vergeleken met de gegevensbronnen in Tabel 1. Figuur 1 toont de voorspelde prevalentie van HPV in vrouwen zonder afwijking aan de baarmoederhals (CIN0). Deze blijkt goed overeen te komen met de prevalentie van HPV in vrouwen met een normaal uitstrijkje in de POBASCAM studie. In Figuur 2 worden de type-specifieke prevalenties van HPV 16, 18, 31, 33 en 45 gegeven. De voorspellingen en geobserveerde prevalenties in de POBASCAM studie komen goed overeen voor oudere vrouwen. Op jongere leeftijd worden verschillen tussen de data en de modelvoorspellingen waargenomen mede doordat weinig gegevens beschikbaar zijn voor jonge vrouwen.



Figuur 1. Prevalentie HPV in CIN0 (model) en in vrouwen met normale uitstrijkjes zonder CIN2/3 in follow-up (POBASCAM studie).



Figuur 2. Prevalenties van HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 en HPV45 in vrouwen met CIN0 (model) en in vrouwen met normale uitstrijkjes (POBASCAM studie).

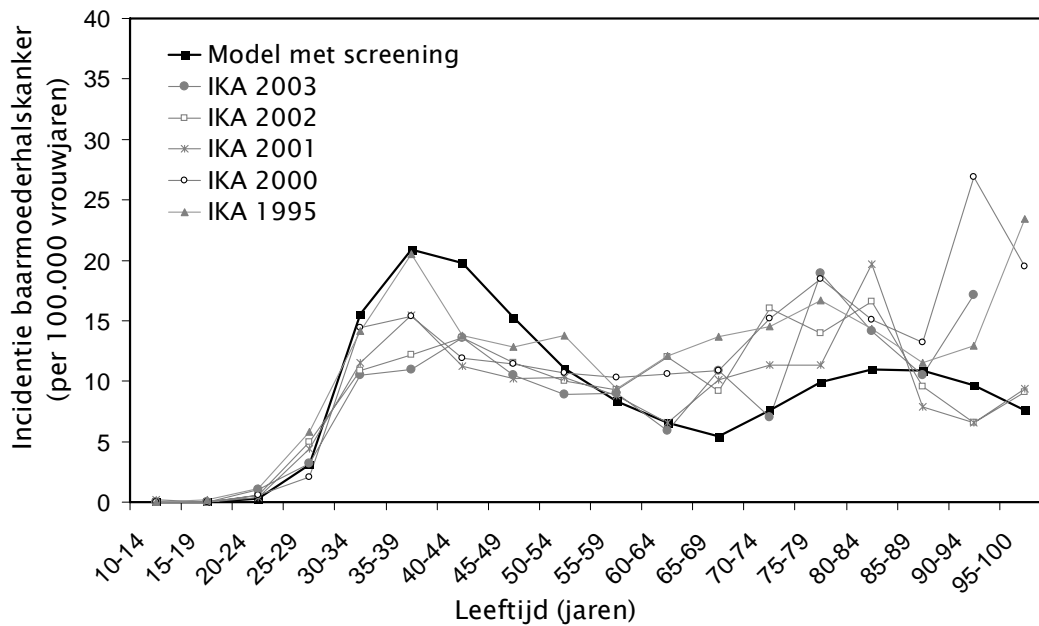


Figuur 3. Percentage CIN2/3 per gescreende vrouw: model en POBASCAM studie.

Het percentage door het model voorspelde CIN2 en CIN3 laesies blijkt goed overeen te komen met het feitelijke percentage gevonden in de POBASCAM studie (zie Figuur 3). Voor vrouwen die jonger zijn dan 49 jaar is er een nagenoeg perfecte match tussen het model en de gegevens. Bij oudere vrouwen ligt de CIN2/3 detectie in het model iets hoger dan in de POBASCAM studie. Het is echter niet te verwachten dat

dit de uitkomsten van de kosteneffectiviteitsanalyses sterk beïnvloedt, mede omdat het totaal aantal te winnen QALYs lager is voor oudere vrouwen.

Figuur 4 laat zien dat de door het model voorspelde leeftijdsgeassocieerde kankerincidentie goed overeenkomt met de gegevens van de Integrale KankerCentra (www.ikcnet.nl). Wat wel opvalt, is dat de voorspelde kankerincidenties iets sterker schommelen over de leeftijd dan de landelijke registratiegegevens.



Figuur 4. Kankerincidenties (model en gegevens Integrale KankerCentra).

Tenslotte hebben we de HPV type verdeling in kanker bekeken (Tabel 2). De voorspelde verdeling in het model bleek goed overeen te komen met Nederlandse typeringsgegevens uit Zeeland [Bulk et al., 2006] en internationale typeringsgegevens [Bosch et al., 1995; Clifford et al., 2003].

Tabel 2. HPV type-verdeling in vrouwen met kanker (model en literatuur)

	Model	Bulk et al. 2006	Bosch et al. 1995	Clifford et al. 2003
	%	%	%	%
HPV16	64,68	69,9	65,1	54,3
HPV18	12,34	12,0	8,1	12,6
HPV31	8,61	7,2	5,8	4,2
HPV45	4,66	6,0	2,3	4,2

2.2.4 Gemaakte aannames over vaccinatie

Uit de Merck studies blijkt dat het Gardasil vaccin een effectiviteit heeft van 98% (95%CI 93-100) tegen ontwikkeling van CIN2/3 veroorzaakt door HPV16 en/of HPV18 bij vrouwen die HPV16/18 DNA negatief zijn op baseline. De effectiviteit is zelfs 99% (95%CI 93-100) binnen de subgroep van vrouwen die HPV16/18 DNA negatief blijven gedurende de eerste 7 maanden na de toediening van de eerste dosis [Ault, 2007]. De GSK studies laten zien dat voor vrouwen die HPV16/18 DNA negatief zijn op baseline het Cervarix vaccin een effectiviteit heeft van 94% (95%CI 63-100) tegen persisterende infecties [Harper et al., 2004; Harper et al., 2006] en 90% (95%CI 53-99) effectiviteit heeft tegen CIN2/3 [Paavonen et al., 2007]. De gerapporteerde 95% betrouwbaarheidsintervallen in de GSK studies zijn nog breed doordat de studies later zijn opgestart dan de Merck studies maar het valt te verwachten dat Cervarix en Gardasil een vergelijkbare effectiviteit hebben. In de huidige berekeningen is op basis van de Merck en GSK studies verondersteld dat HPV vaccinatie leidt tot een 95% reductie in HPV16/18-gerelateerde afwijkingen. De invloed van deze aanname is verder met behulp van sensitiviteitsanalyse onderzocht door de effectiviteit op 85%, 90% en 98% te zetten.

Omdat de huidige studies geen daling in werkzaamheid van het vaccin gedurende de follow-up (5 jaar) en een daling in de werkzaamheid ook niet te verwachten is, is de werkzaamheid van het vaccin in de basisanalyses gesteld op levenslang. Er is verder verondersteld dat de levenslange werking kan worden bewerkstelligd zonder gebruik van boosters. In de sensitiviteitsanalyses is onderzocht hoe sterk een booster op 30-jarige leeftijd de kosteneffectiviteitsresultaten beïnvloedt.

De compliance met vaccinatie is gezet op 85%. In de praktijk worden hogere compliances voor vaccinatie gerapporteerd (90 tot 95%) met name op zuigelingenleeftijd, maar de noodzaak van 3 dosistoedieningen en leeftijd van toediening kan wellicht een negatief effect hebben op de compliance.

2.2.5 Gemaakte aannames over kosten en utiliteiten

De kosten per eenheid zorggebruik zijn gepresenteerd in Tabel 3. Alle kosten zijn geïndexeerd op jaar 2006. De kosten van screening, diagnose en behandeling zijn eerder berekend en met de consumentenprijsindex op 2006 geïndexeerd [Berkhof et al., 2006b; van Ballegooijen et al., 1992; van Ballegooijen et al., 2006].

Tabel 3. Kosten per eenheid zorggebruik (index 2006).

Zorgeenheid	Kosten per eenheid (€)	Bron
Screening		
Eerste uitstrijkje	43	[Berkhof et al., 2006b]
Vervolg uitstrijkje	46	
Programmakosten per uitnodiging	5,80	
Vaccinatie		
Kosten vaccin + toediening 3 doses	393	
Programmakosten per uitnodiging	22,50	Communicatie met Cib/RIVM
Diagnose en behandeling		
CIN0 doorverwijzing + diagnostiek	306	[Berkhof et al., 2006b]
CIN1	1325	
CIN2	1525	
CIN3	1657	
Figo 1	9047	[van Ballegooijen et al., 1992]
Figo 2+	10.659	
Terminale zorg ≤ 50 jaar	42.916	[van Ballegooijen et al., 2006]
Terminale zorg 50 – 70 jaar	30.590	
Terminale zorg ≥ 70 jaar	13.021	

De utiliteiten van de verschillende gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op internationaal gepubliceerde waarden [Goldie et al., 2004; Mandelblatt et al., 2002]. De utiliteit van een gezonde vrouw is gelijk aan 1 en van een overleden vrouw gelijk aan 0. De tussenliggende utiliteiten zijn gepresenteerd in Tabel 4. De utiliteiten van een abnormaal uitstrijkje en de detectie en behandeling van laesies gelden voor de periode van een half jaar. Daarna wordt de utiliteit op 1 gesteld indien er geen sprake is van kanker. Voor vrouwen met kanker blijft de utiliteit op een waarde lager dan 1 staan tot aan de leeftijd van 80 jaar. Bijvoorbeeld voor vrouwen die gedetecteerd worden met FIGO2+ wordt de utiliteit het eerste half jaar op 0,55 gezet, waarna de utiliteit op 0,85 wordt gezet.

Tabel 4. Utiliteit per gezondheidstoestand

Gezondheidstoestand	Utiliteit
<i>Duur utiliteit: een half jaar</i>	
Abnormaal uitstrijkje	0,995
Detectie en behandeling CIN1	0,97
Detectie en behandeling CIN2	0,93
Detectie en behandeling CIN3	0,93
Detectie en behandeling Figo 1	0,65
Detectie en behandeling Figo 2+	0,55
<i>Duur utiliteit: vijf jaar follow-up</i>	
Behandeld voor Figo 1	0,97
Behandeld voor Figo 2+	0,85

2.3 Analyses

2.3.1 Basisanalyses

In de analyses worden simulatie-cohorten van 10.000.000 vrouwen gevolgd vanaf 12 tot 100-jarige leeftijd. Om schattingen te krijgen voor een geboortecohort van 100.000 vrouwen (per jaar worden in Nederland ongeveer 100.000 meisjes geboren), worden de resultaten door 100 gedeeld. Simulatieresultaten voor de verschillende cohorten worden vergeleken in vergelijkende analyses.

De vergelijkende analyses kunnen worden opgesplitst in twee delen. In het eerste deel van de analyses is het referentie-cohort een cohort waarvoor geen baarmoederhalskankerpreventie bestaat, dus de situatie zonder screening en zonder vaccinatie. Dit referentie-cohort wordt vergeleken met een cohort dat niet gescreend wordt maar wel wordt gevaccineerd tegen HPV 16/18 op 12-jarige leeftijd. Bij de simulaties wordt aangenomen dat het vaccin een levenslange werking heeft en 95% effectiviteit heeft tegen HPV16/18 infecties. Deze levenslange werking wordt bereikt zonder booster. De situatie met gebruik van 1 booster op 30-jarige leeftijd wordt ook doorgerekend. De compliance wordt gezet op 85%. Het referentie-cohort wordt ook vergeleken met een cohort dat niet wordt gevaccineerd maar wel wordt gescreend vanaf 30-jarige leeftijd t/m 60-jarige leeftijd (cytologische screening, screeningsinterval 5 jaar). Uit deze vergelijkingen kan worden afgeleid of HPV16/18 vaccinatie effectiever is dan screening en of HPV16/18 vaccinatie een kosteneffectieve vorm van preventie is.

In het tweede deel van de analyses wordt het cohort dat wordt gescreend maar niet is gevaccineerd vergeleken met een cohort waaraan zowel screening als HPV16/18

vaccinatie wordt aangeboden. Deze analyse is bedoeld om aan te geven of het uitbreiden van de huidige preventie (screening) met HPV16/18 vaccinatie een kosteneffectieve uitbreiding van het preventieprogramma baarmoederhalskanker is. Deze analyse wordt vervolgens herhaald voor meisjes van 13 t/m 18 jaar. De laatste analyses geven inzicht in de kosteneffectiviteit van het aanbieden van catch-up vaccinatie aan meisjes die op dit moment ouder dan 12 jaar zijn.

2.3.2 Sensitiviteitsanalyses

Om de robuustheid van verschillende belangrijke aannames uit de basisanalyse nader te onderzoeken, hebben wij sensitiviteitsanalyses uitgevoerd voor:

- Effectiviteit van het vaccin tegen HPV16/18 infecties. Deze is gevarieerd van 85 – 98%.
- Duur van de werking van het vaccin. Deze duur van de optimale effectiviteit van 95% is ingekort tot 10 jaar. Daarna treedt exponentiële afname op van de werking. De duur waarin halvering van de werking is bereikt is gevarieerd van 5 – 20 jaar (na de 10 jaar volledige werking).
- Prijs van 1 vaccindosis. Deze is gevarieerd van €50 tot €125 per dosis.

2.3.3 Catch-up vaccinatie-analyses

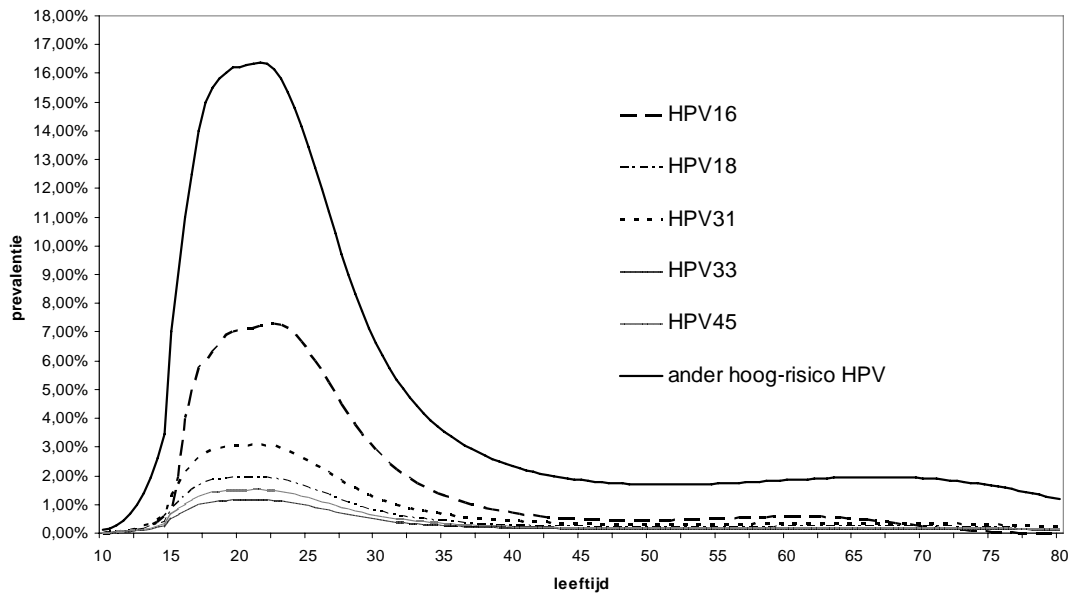
De vergelijking tussen een cohort van gescreende en gevaccineerde meisjes en een cohort van gescreende meisjes wordt herhaald voor meisjes die nu 13 t/m 18 jaar oud zijn. Deze analyses geven inzicht in de kosteneffectiviteit van het aanbieden van catch-up vaccinatie aan meisjes die op dit moment ouder dan 12 jaar zijn.

De kwaliteit van de catch-up analyses hangt sterk af van de beschikbare informatie over HPV16/18 infectie bij jonge meisjes. Omdat voor meisjes onder de 20 jaar weinig gegevens beschikbaar zijn, hebben deze analyses een exploratief karakter en ligt de nadruk op het vergelijken van de kosteneffectiviteiten bepaald onder verschillende aannames omtrent de HPV16/18 incidentie. Om een idee van de kosteneffectiviteit van catch-up vaccinatie te verkrijgen voor meisjes van 13 t/m 18 jaar, hebben we simulatieberekeningen verricht onder 3 verschillende modellen: het basismodel, een model met verhoogde HPV incidentie bij jonge vrouwen en het model met sterk verhoogde HPV incidentie bij jonge vrouwen. De HPV type-specifieke prevalenties van het basismodel zijn gegeven in Figuur 2. De HPV type-specifieke prevalenties van de modellen met verhoogde en sterke verhoogde HPV incidenties bij jonge vrouwen zijn gegeven in Figuur 5. In het model met sterk verhoogde HPV incidenties op jonge leeftijd worden de piek-prevalenties voor de verschillende HPV types al bereikt tussen leeftijd 15 en 17 jaar, terwijl de piek-

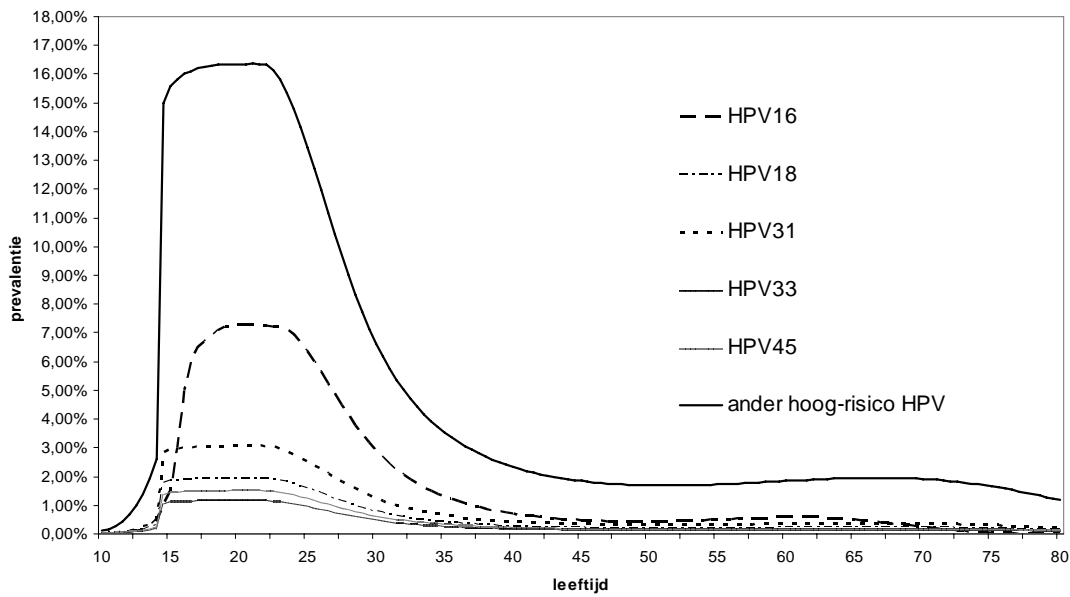
prevalenties in het basismodel bereikt worden tussen 20 en 25 jaar (Figuur 2). Om te kijken of de modellen in overeenstemming zijn met de seksuele activiteitsgegevens van de NISSO/Rutgers groep (www.seksonderje25e.nl) hebben we voor elk van de 3 modellen berekend hoeveel procent van de meisjes volgens de modellen besmet is of is geweest met tenminste 1 van de 14 hoog-risico HPV types (de cumulatieve HPV incidentie als functie van de leeftijd). Deze cumulatieve incidenties zijn weergegeven in Figuur 6. Tevens is in Figuur 6 de curve weergegeven die het cumulatieve percentage seksueel actieve meisjes beschrijft. De aannames over HPV incidentie bij jonge vrouwen blijken weinig invloed te hebben op de cumulatieve HPV incidentiecurve. In het model met zeer verhoogde HPV incidenties ligt de cumulatieve incidentiecurve slechts maximaal 10 procent boven de curve van het basismodel. Wat verder opvalt is dat de cumulatieve HPV incidenties veel lager liggen dan de cumulatieve percentages van seksueel actieve meisjes vanaf leeftijd 16 jaar. We kunnen dus concluderen dat bij de in het model gebruikte HPV piekprevalentie van ongeveer 25% (op basis van GP5+/6+ bepalingen bij jonge vrouwen, [Coupe et al., 2008]) de voorspelde cumulatieve HPV incidentie curve duidelijk lager ligt dan de seksuele activiteitscurve. Het is niet duidelijk of het model nauwkeurige voorspellingen geeft van de HPV incidenties bij jonge vrouwen. Wel is te verwachten dat de stijging van de cumulatieve HPV incidentie curve vertraagd is ten opzichte van de seksuele activiteitscurve.

Met betrekking tot de werking van het vaccin zijn we uitgegaan van de conservatieve aanname dat het vaccin alleen werkt tegen type 16 (danwel type 18) als de vrouw niet besmet is of besmet is geweest met type 16 (danwel type 18).

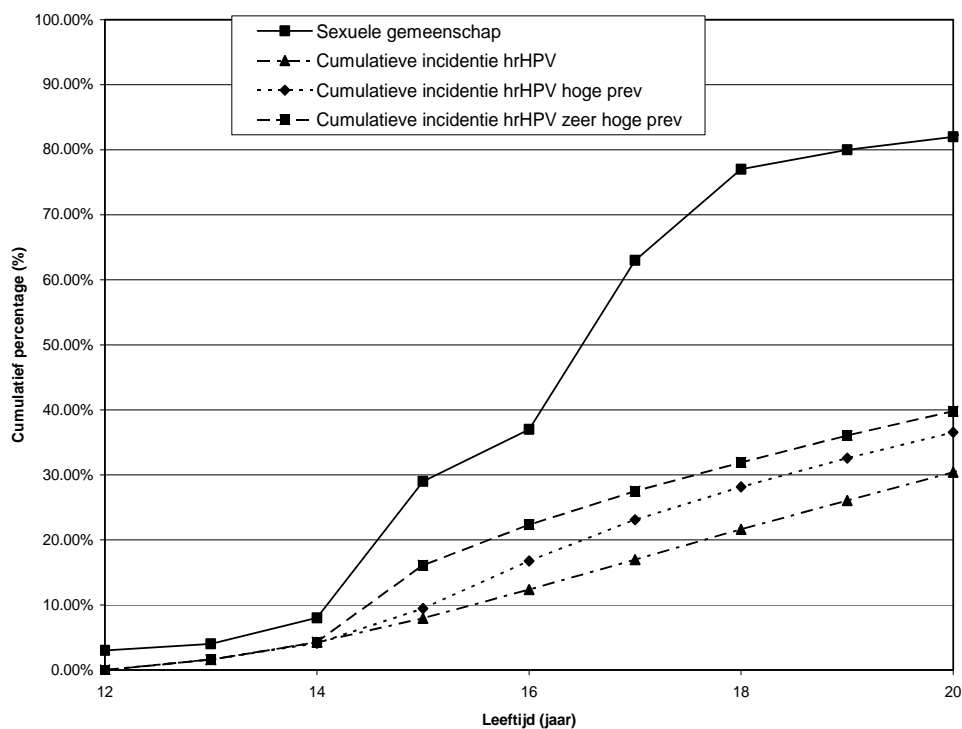
a) HPV type prevalenties voor een model met verhoogde incidenties op jonge leeftijd



b) HPV type prevalenties voor een model met sterk verhoogde incidenties op jonge leeftijd



Figuur 5. HPV-type prevalenties voor modellen met verhoogde en sterk verhoogde HPV incidenties op jonge leeftijd.



Figuur 6. Cumulatieve percentage meisjes dat besmet is met hoog-risico HPV (basismodel en modellen met verhoogde en sterk verhoogde HPV incidenties op jonge leeftijd) en cumulatieve percentage seksueel actieve meisjes.

2.3.4 Presentatie van de resultaten

Effecten worden weergegeven als het aantal gevallen van baarmoederhalskanker, het aantal sterfgevallen als gevolg van baarmoederhalskanker en het aantal kwaliteitsgecorrigeerde levensjaren (de som van de behaalde utiliteiten). Om de kosteneffectiviteit te bestuderen wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) berekend die wordt behaald wanneer op een ander scenario wordt overgestapt. Deze ratio geeft aan hoeveel het kost om 1 kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar te winnen. Voor de kosten worden de directe medische kosten genomen. Verder worden de kosten verdisconteerd met 4 %, en effecten met 1,5 %, conform de richtlijnen voor farmaco-economische analyses van het College voor Zorgverzekeringen.

3 Resultaten

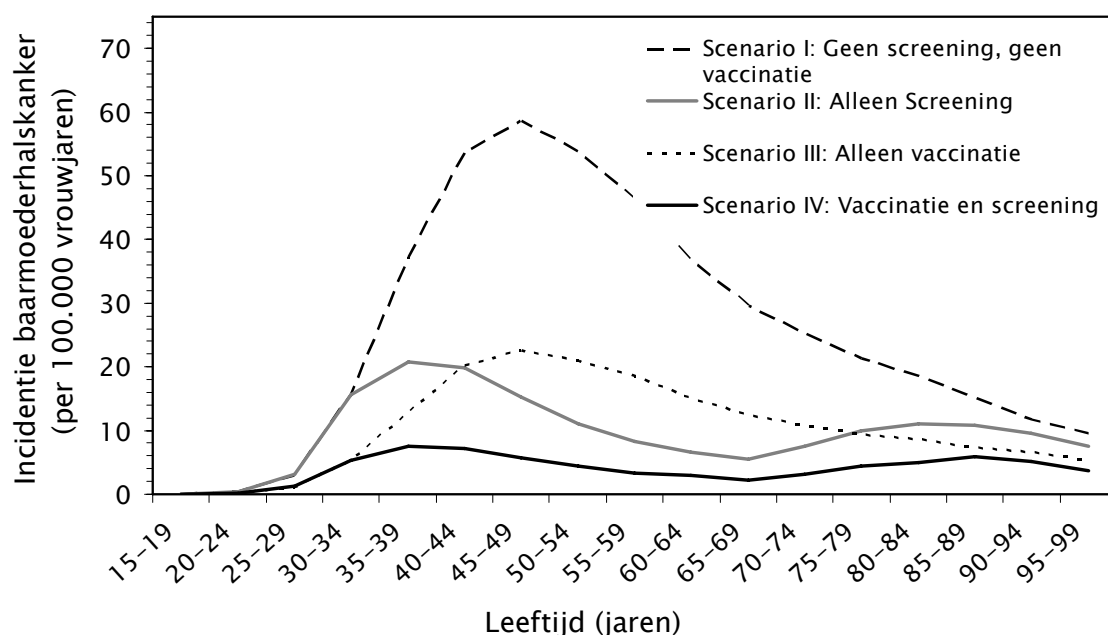
3.1 Basisanalyses: effecten en kosten van screening en universele vaccinatie

In Tabel 5 worden modelvoorspellingen gegeven van 4 scenario's: (I) geen vaccinatie en geen screening, (II) alleen cytologische screening van vrouwen tussen de 30-60 jaar, (III) alleen vaccinatie van meisjes van 12 jaar maar geen screening, en (IV) zowel screening als vaccinatie. De cijfers zijn uitgedrukt voor een cohort van 100.000 vrouwen hetgeen ongeveer overeenkomt met de huidige grootte van een geboortecohort van jonge vrouwen in Nederland (voor vrouwen van 0-30 jaar is de geboortecohortgrootte ongeveer 100.000 per jaar; voor vrouwen met screeningsleeftijd 30-60 jaar is de geboortecohortgrootte ongeveer 120.000 vrouwen per jaar en voor vrouwen boven de 60 jaar is de geboortecohortgrootte ongeveer 80.000 vrouwen per jaar; de gemiddelde geboortecohortgrootte over alle leeftijdscategorieën is ongeveer 100.000 vrouwen per jaar). In het model zonder vaccinatie en zonder screening is het aantal CIN2/3 laesies gelijk aan 0. Dit komt omdat we veronderstellen dat in het model zonder screening en vaccinatie geen opportunistische screening plaatsvindt. Het scenario met alleen screening (de huidige situatie in Nederland) voorspelt 634 gevallen van baarmoederhalskanker en 184 sterftegevallen hetgeen goed overeenkomt met de recente registratiecijfers van de Integrale Kankercentra. Verder voorspelt het model dat er ongeveer 3800 CIN2/3 laesies worden opgespoord per jaar. Voor een cohortgrootte van 120.000 vrouwen in de leeftijd 30-60 jaar zouden 4500 CIN2/3 laesies per jaar opgespoord worden. De landelijke cijfers schommelen tussen 4000 en 5000 per jaar (www.prismant.nl). Tabel 5 toont dat screening effectiever is dan vaccinatie maar dat de combinatie de sterkste reductie in baarmoederhalskanker geeft. De mortaliteit bij vrouwen met kanker is hoger indien alleen gevaccineerd wordt ($277/731=38\%$) dan indien alleen gescreend wordt ($184/634=29\%$). De reden hiervoor is dat screening leidt tot vroege opsporing van kankers omdat kankers kunnen worden opgespoord voordat er symptomen zijn.

Tabel 5. Effect van screening, vaccinatie, en de combinatie van screening en vaccinatie in een cohort van 100.000 vrouwen, gesimuleerd van 12 tot 100 jaar, op het aantal gedetecteerde CIN2/3 laesies, het aantal gevallen van baarmoederhalskanker en het aantal doden door baarmoederhalskanker.

Scenario	Totaal aantal CIN2/3 laesies	Totaal aantal gevallen baarmoederhalskanker	Totale sterfte ten gevolge van baarmoederhalskanker
I: Geen vaccinatie, geen screening	0	1851	699
II: Alleen screening	3841	634	184
III: Alleen vaccinatie	0	731	277
IV: Vaccinatie en screening	1932	247	71

Figuur 7 laat de verwachte incidentie van baarmoederhalskanker zien voor elk van de 4 scenario's. De incidentie onder Scenario II (alleen screening) piekt op jongere leeftijd dan de incidentie onder Scenario III (alleen vaccinatie). Dit illustreert dat vaccineren ten opzichte van screening meer kanker bij jonge vrouwen voorkomt. Voor oudere vrouwen tussen de 45 en 75 jaar is screening effectief in het voorkomen van kanker en is de voorspelde incidentie onder Scenario III (alleen vaccinatie) hoger dan onder Scenario II (alleen screening). Verder is te zien dat het toevoegen van vaccinatie aan screening leidt tot een relatief grote reductie in de incidentie van baarmoederskanker op jonge leeftijd. Het verschil in incidentie is maximaal voor vrouwen van 35-45 jaar.



Figuur 7. Voorspelde kankerincidenties voor de 4 basis-scenario's.

Tabel 6. De voorspelde kosten en QALY's per vrouw voor 4 verschillende scenario's. De ICER is berekend als de kosten per vrouw om één QALY te winnen ten opzichte van referentie-scenario I.

Scenario	Zonder discontering			Met discontering (1,5% effecten, 4% kosten)		
	QALY	Kosten (€)	ICER	QALY	Kosten (€)	ICER
I: Geen vaccinatie, geen screening	68,5618	410,19	Referentie	42,6283	91,49	Referentie
II: Alleen screening	68,7050	414,87	33	42,6908	126,55	561
III: Alleen vaccinatie	68,6852	516,80	864	42,6835	391,16	5429
IV: Screening en vaccinatie	68,7405	668,40	1445	42,7075	452,15	4554

Tabel 6 laat kosteneffectiviteitsberekeningen zien. Als referentie is scenario I genomen waarin niet gescreend en niet gevaccineerd wordt. Zowel vaccineren (Scenario III) als screenen (Scenario II) is kosteneffectief ten opzichte van Scenario I (geen preventie). Als bovengrens voor een kosteneffectieve maatregel wordt vaak een ICER waarde van €20.000/QALY genomen. De ICER waarden van Scenarios II en III vallen hier ruim onder. Screenen is kosteneffectiever dan vaccineren, met name na discontering, maar hierbij moet worden opgemerkt dat een situatie zonder enige vorm van screening (dus ook zonder opportunistische screening) niet realistisch is. Het is te verwachten dat als we als referentie een scenario met opportunistische screening hadden genomen de kosteneffectiviteit van georganiseerde screening zonder vaccinatie ongunstiger was uitgevallen.

Van de niet verdisconteerde totale kosten in scenario II (€414,87 per vrouw, zie Tabel 6), valt een bedrag van €225 per vrouw onder de noemer 'screeningskosten' (Tabel 7). Voor een screeningscohort van 120.000 vrouwen betekent dit een totale screeningskostenpost van €27 miljoen. Hierin zitten niet de screeningskosten die gemaakt zijn na doorverwijzing naar de gynaecoloog. Deze vallen onder de kosten van diagnose, behandeling en follow-up van pre-invasieve laesies (Tabel 7). In Nederland zijn de gerapporteerde kosten van screening inclusief alle herhalingsuitstrijkjes die gemaakt zijn voor en na doorverwijzing naar de gynaecoloog ongeveer €32 miljoen. Het model schat de screeningskosten aan de lage kant. Indien de totale screeningskosten gemaakt op 30-jarige leeftijd voor een cohort van 120.000 vrouwen verhoogd worden met €5 miljoen (zodat de totale screeningskosten in het

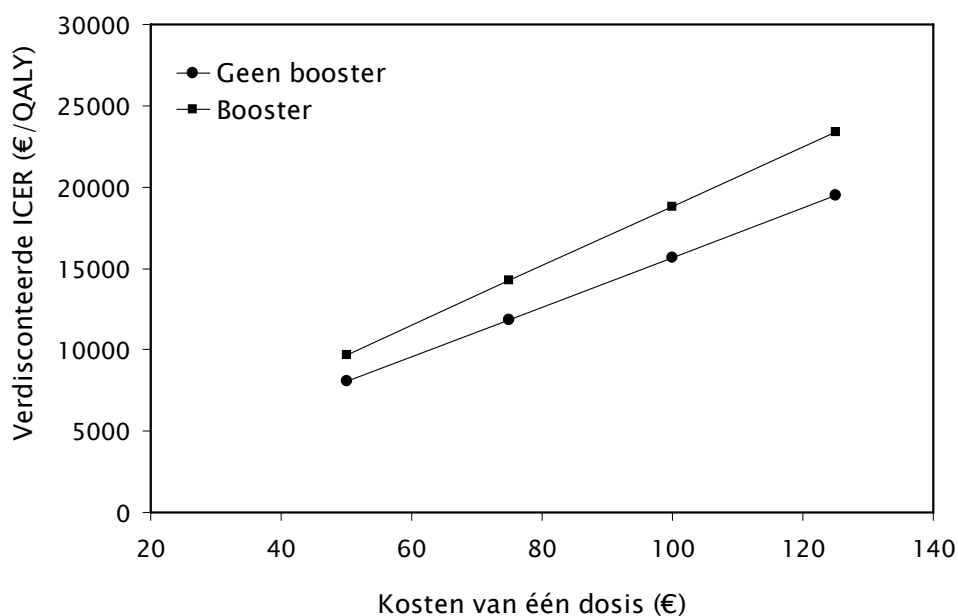
model uitkomen op €32 miljoen), stijgt de ICER (met discontering) van Scenario II (alleen screening) ten opzichte van Scenario I (geen preventie) van €561 / QALY tot €890 / QALY.

Het is ook belangrijk om te bepalen of vaccinatie een kosteneffectieve uitbreiding is van het preventieprogramma naast screening. Om dit te bepalen dienen we Scenario IV te vergelijken met Scenario II (in plaats van Scenario I). Zonder discontering is de ICER van het aanbieden van vaccinatie en screening gelijk aan €7142 / QALY in vergelijking met een scenario waarin alleen screening wordt aangeboden. De waarde van €7142 / QALY wordt berekend door de kosten van Scenario IV en II van elkaar af te trekken (= €253,54) en het verschil te delen door het verschil tussen de QALYs van Scenario IV en II (= 0.0355 QALY). Met discontering is de ICER gelijk aan €19.497 / QALY. Deze waarde ligt vrijwel op de grenswaarde van €20.000 / QALY die in Nederland gehanteerd wordt om vast te stellen of een maatregel kosteneffectief is. De QALYs kunnen geïnterpreteerd worden in termen van een geboortecohort van 100.000 vrouwen door ze te vermenigvuldigen met 100.000. Nu kan worden berekend dat het toevoegen van vaccinatie bovenop screening een gezondheidseffect oplevert van ongeveer 3500 QALYs per geboortecohort (of ongeveer 1700 QALYs met discontering).

In het basismodel is een vaccindosisprijs aangenomen van €125. Om een idee te krijgen van het effect van de vaccindosisprijs op de kosteneffectiviteit, hebben we de ICERs (met discontering) ook doorgerekend bij dosisrijzen van €50, €75 en €100. De ICERs zijn tevens berekend indien er op 30-jarige leeftijd een booster wordt gegeven. De resultaten van deze berekeningen zijn weergegeven in Figuur 8. De figuur laat zien dat wanneer er een booster wordt toegediend op 30-jarige leeftijd, de grenswaarde van €20.000 / QALY wordt bereikt bij een dosisprijs van ongeveer €100.

Tabel 7. De voorspelde kosten per vrouw per kostenpost voor de vier verschillende scenario's (€)

Scenario	Vaccinatie	Screening	Diagnose, behandeling + follow-up pre-invasieve laesie	Diagnose, behandeling + follow-up invasieve laesie + palliatatieve zorg
Zonder discontering				
I: Geen vaccinatie, geen screening	0	0	0	410
II: Alleen screening	0	225	69	121
III: Alleen vaccinatie	357	0	0	160
IV: Screening en vaccinatie	357	225	41	46
Met discontering (1,5% effecten, 4% kosten)				
I: Geen vaccinatie, geen screening	0	0	0	91
II: Alleen screening	0	69	26	32
III: Alleen vaccinatie	357	0	0	35
IV: Screening en vaccinatie	357	69	15	12



Figuur 8. Verdisconteerde ICER's uitgezet tegen de vaccinprijs voor scenario IV.

3.2 Sensitiviteitsanalyses

Werking vaccin

Tabel 8 laat de resultaten zien van zeven scenario's. Het eerste scenario is het scenario met alleen screening waarvan de resultaten ook in Tabellen 5 en 6 zijn getoond. Dit scenario fungeert als referentie-scenario. Vervolgens laten we de resultaten zien voor modellen met zowel screening als vaccinatie. In de eerste drie modellen variëren we de vaccin-effectiviteit en zetten deze op 95% (IV), 98% (V), 90% en (VI) en 85% (VII). De resultaten van model IV zijn ook in Tabellen 5 en 6 getoond. Vervolgens laten we de resultaten zien voor modellen met verminderde vaccinwerking na 10 jaar: screening en vaccinatie met 95% effectiviteit tot 10 jaar na vaccinatie, daarna een halvering van de effectiviteit in 20 jaar (VIII), in 10 jaar (IX), en in 5 jaar (X). De effectiviteit van het vaccin heeft geen sterke invloed op de uitkomsten. Bij een effectiviteit van 85% wordt nog steeds een sterke reductie behaald ten opzichte van het model met alleen screening (VII versus II). Verminderde vaccin-effectiviteit na 10 jaar heeft wel een sterke invloed op de uitkomsten. Zelfs voor het scenario waarin de werking pas na 10 jaar begint af te nemen en dan pas na 20 jaar is gehalveerd, zijn de resultaten duidelijk minder gunstig dan voor het scenario met levenslange werking (VIII versus IV).

Tabel 8. Het effect van verschillende aannames over de werking van het HPV vaccin op het aantal gedetecteerde CIN2/3 laesies, het aantal gevallen van baarmoederhalskanker, en het aantal doden door baarmoederhalskanker. De aantallen zijn voor een cohort van 100.000 vrouwen gesimuleerd van 12 tot 100 jaar

Scenario	Totaal aantal CIN2/3 laesies	Totaal aantal gevallen baarmoederhalskanker	Totale sterfte ten gevolge van baarmoederhalskanker
II: Alleen screening	3841	634	184
IV: Base case vaccinatie en screening (95% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	1932	247	71
V: hoge effectiviteit (98% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	1858	230	66
VI: middelmatige effectiviteit (90% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	2041	275	79
VII: lage effectiviteit (85% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	2158	296	85
VIII: langzame afname werking na 10 jaar (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 20 jaar)	2451	359	105
IX: middelmatige afname werking na 10 jaar (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 10 jaar)	2755	408	120
X: snelle afname werking na 10 jaar (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 5 jaar)	3099	461	137

In Tabel 9 zijn de resultaten van de kosteneffectiviteitsberekeningen weergegeven. Het variëren van de vaccineffectiviteit heeft geen grote invloed op de kosteneffectiviteit. Verminderen van de vaccinwerking na 10 jaar heeft wel een grote invloed op de kosteneffectiviteit. Bij een snelle verminderde werking na 10 jaar stijgt de ICER tot boven €35.000 / QALY.

Tabel 9. Resultaten kosteneffectiviteit van verschillende scenario's van HPV vaccinatie in een cohort van 100.000 vrouwen gesimuleerd van 12 tot 100 jaar.

Scenario	Zonder discontering			Met discontering (1.5% effecten, 4% kosten)		
	QALY	Kosten (€)	ICER	QALY	Kosten (€)	ICER
II: Alleen screening	68,7050	414,87	Referentie	42,6908	126,55	Referentie
IV: Base case vaccinatie en screening (95% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	68,7405	668,40	7142	42,7075	452,15	19497
V: hoge effectiviteit (98% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	68,7421	664,05	6716	42,7082	450,95	18622
VI: middelmatige effectiviteit (90% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	68,7383	675,19	7818	42,7065	454,08	20862
VII: lage effectiviteit (85% effectiviteit type 16/18, 85% dekking)	68,7363	681,07	8505	42,7055	455,91	22406
VIII: langzame afname werking (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 20 jaar)	68,7335	695,52	9847	42,7045	457,86	24184
IX: middelmatige afname werking (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 10 jaar)	68,7298	709,39	11876	42,7028	461,58	27920
X: snelle afname werking (95% effectiviteit type 16/18; 85% dekking; na 10 jaar exponentiële daling van 50% elke 5 jaar)	68,7243	725,34	16087	42,7004	466,16	35376

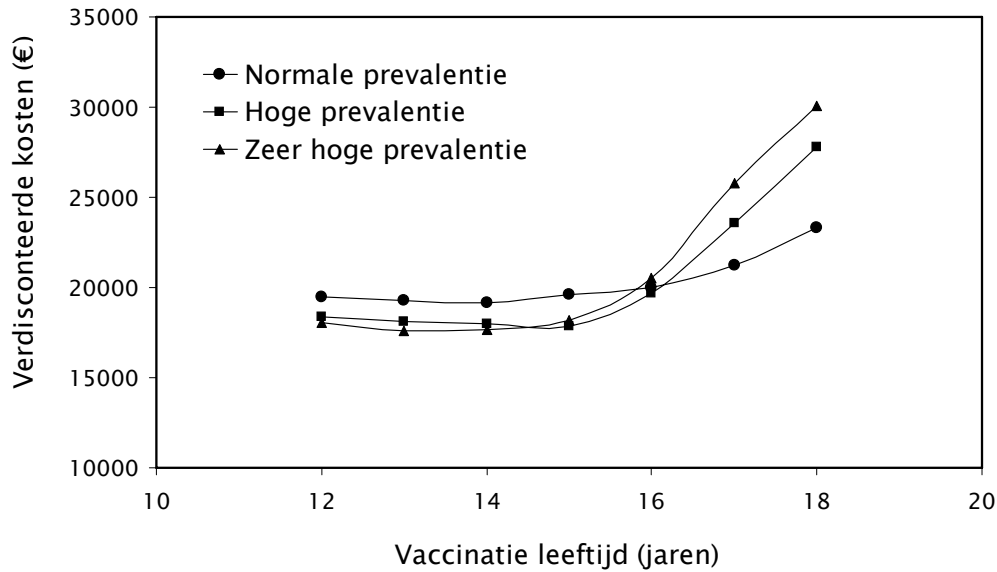
3.3 Effecten en kosten van catch-up vaccinatie van meisjes van 13 t/m 18 jaar

De effecten van catch-up vaccinatie naast screening zijn weergegeven in Tabel 10. Onder het basismodel en de modellen met verhoogde en zeer verhoogde HPV incidentie op jonge leeftijd is catch-up vaccinatie op een leeftijd van 13, 14, of 15 jaar nagenoeg even effectief als vaccinatie op 12-jarige leeftijd. Vanaf catch-up leeftijd 16

jaar worden de gezondheidseffecten van vaccinatie minder sterk, hoewel catch-up vaccinatie nog altijd aanzienlijke effecten oplevert ten opzichte van alleen screenen. De kosteneffectiviteitsresultaten zijn gepresenteerd in Figuur 9. Deze zijn in overeenstemming met de resultaten in Tabel 10. Tot en met een leeftijd van 16 jaar is catch-up vaccinatie ongeveer even kosteneffectief als vaccineren op 12-jarige leeftijd. Vanaf de leeftijd van 17 jaar begint de ICER op te lopen. Voor de modellen met hoge en zeer hoge HPV incidentie op jonge leeftijd liggen de ICER's op 18-jarige leeftijd boven de €25.000 / QALY.

Tabel 10. Het effect van verschillende scenario's van HPV vaccinatie in een cohort van 100.000 vrouwen gesimuleerd vanaf 12 tot 100 jaar op het aantal gedetecteerde CIN2/3 laesies, het aantal gevallen van baarmoederhalskanker, en de sterfte aan baarmoederhalskanker.

Scenario	Totaal aantal CIN2/3 laesies	Totaal aantal gevallen baarmoederhalskanker	Totale sterfte ten gevolge van baarmoederhalskanker
<i>Basismodel</i>			
Alleen screening	3841	634	184
Screening en vaccinatie op 12-jarige leeftijd	1932	247	71
Catch up op 13-jarige leeftijd	1931	252	73
Catch up op 14-jarige leeftijd	1951	254	73
Catch up op 15-jarige leeftijd	1999	264	77
Catch up op 16-jarige leeftijd	2058	284	82
Catch up op 17-jarige leeftijd	2156	302	87
Catch up op 18-jarige leeftijd	2309	335	97
<i>Model met verhoogde HPV incidentie op jonge leeftijd</i>			
Alleen screening	3866	659	190
Screening en vaccinatie op 12-jarige leeftijd	1939	256	74
Catch up op 13-jarige leeftijd	1931	256	74
Catch up op 14-jarige leeftijd	1966	263	76
Catch up op 15-jarige leeftijd	1992	269	77
Catch up op 16-jarige leeftijd	2116	301	88
Catch up op 17-jarige leeftijd	2382	364	104
Catch up op 18-jarige leeftijd	2582	405	117
<i>Model met sterk verhoogde HPV incidentie op jonge leeftijd</i>			
Alleen screening	3864	674	192
Screening en vaccinatie op 12-jarige leeftijd	1947	263	75
Catch up op 13-jarige leeftijd	1946	260	75
Catch up op 14-jarige leeftijd	1968	268	77
Catch up op 15-jarige leeftijd	2036	287	82
Catch up op 16-jarige leeftijd	2211	335	95
Catch up op 17-jarige leeftijd	2510	396	113
Catch up op 18-jarige leeftijd	2683	436	124



Figuur 9. ICER als functie van de catch-up vaccinatieleeftijd voor basismodel en modellen met verhoogde en sterk verhoogde HPV incidenties op jonge leeftijd.

4 Discussie

Dit rapport beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de kosten-effectiviteit van HPV16/18 vaccinatie in Nederland. De resultaten zijn gebaseerd op een simulatiemodel ontwikkeld bij het VU Medisch Centrum. De simulatieresultaten laten zien dat baarmoederhalskankerscreening een kosteneffectievere maatregel is dan universele vaccinatie van 12-jarige meisjes en dat het vervangen van screening door vaccinatie daarom niet wenselijk lijkt. Hierbij dient opgemerkt te worden dat disconteren een grote invloed heeft op de resultaten omdat screeningskosten 20-50 jaar later gemaakt worden dan vaccinatiekosten. De simulaties laten verder zien dat vaccinatie geïmplementeerd met behoud van het huidige screeningsprogramma aanzienlijke gezondheidseffecten heeft en leidt tot een 60% daling in de mortaliteit ten gevolge van baarmoederhalskanker. De kosteneffectiviteitsberekeningen laten zien dat bij de huidige prijsstelling van €125 per vaccindosis de kosten per QALY rond de door CVZ gehanteerde grenswaarde van €20.000 per QALY liggen. De kosten-effectiviteit wordt navenant gunstiger als de vaccinprijs lager wordt.

De sterkte van het gepresenteerde model is dat zij gebaseerd is op gegevens verkregen uit preklinische en klinische cohorten waaronder een groot screeningscohort van 44.000 vrouwen. Dit heeft het mogelijk gemaakt de overgangskansen tussen de voorstadia van baarmoederhalskanker te schatten op basis van Nederlandse gegevens.

De overgang van voorstadium CIN3 tot aan het stadium kanker was niet direct te schatten uit cohortgegevens. De modelparameters om deze overgang te beschrijven zijn daarom geschat door de landelijke kankerincidentie-gegevens te vergelijken met gegevens over de incidentie van CIN3.

Bij de screeningsassumpties in het model kunnen de volgende kanttekeningen geplaatst worden. In de modellen zonder screening is geen opportunistische screening meegenomen. Dit is onrealistisch en kan leiden tot een overschatting van de effectiviteit van een georganiseerd screeningsprogramma. Daarom denken we dat de kosteneffectiviteit van vaccinatie relatief iets gunstiger zal uitvallen indien opportunistische screening wordt meegenomen. Echter, het lijkt ons niet realistisch dat opportunistische screening het grote verschil in ICERs (€561 voor alleen screening versus €5429 voor alleen vaccinatie) zal opheffen. In de modellen is ook aangenomen dat alle vrouwen dezelfde kans hebben om deel te nemen aan een preventie-programma. Een alternatieve gedachte is dat vrouwen met een relatief hoog risico op baarmoederhalskanker een lagere deelnemingsgraad laten zien bij screening [van den Akker-van Marle ME et al., 2002]. Om inzicht te verkrijgen in het risico van de niet-deelnemers op baarmoederhalskanker kunnen de gegevens van een recente studie [Bais et al., 2007] worden bestudeerd, waarin vrouwen die niet meededen aan screening werden uitgenodigd voor self-sampling. Uit deze studie bleek dat de HPV prevalentie bij vrouwen die niet reageerden op de screeningsuitnodiging maar wel meededen aan een self-sampling test vergelijkbaar was met vrouwen die wel deelnamen aan screening. Wel bleek dat het risico op CIN2+ 2 tot 3 keer hoger was bij de self-sampling vrouwen en dat de self-sampling vrouwen vaker niet hadden deelgenomen aan vorige screeningrondes (5, 10, 15 jaar geleden). Deze studie ondersteunt de veronderstelling dat niet-deelnemers een verhoogd risico op baarmoederhalskanker hebben, maar suggereert dat dit verhoogde risico te wijten is aan het herhaaldelijk negeren van de screeningsuitnodiging. Daarom is in het model wel opgenomen dat 10% van de vrouwen nooit komt opdagen voor screening, maar is er verder geen associatie aangenomen tussen screeningsdeelname en baarmoederhalskankerrisico. Tenslotte merken we op dat het model een lage schatting gaf van de jaarlijkse screeningskosten. Mogelijke redenen voor de lage screeningskosten in het model zijn dat in het model de uitstrijkjes die worden afgenomen na doorverwijzing gynaecoloog niet verwerkt zijn in de screeningskosten maar in de behandeling/diagnosekosten, en dat het model ervan uitgaat dat het herhaalbeleid correct wordt uitgevoerd en het maximale aantal herhaaluitstrijkjes twee is. In de praktijk worden echter veel extra herhaaluitstrijkjes gemaakt. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse bleek echter dat het verhogen van de screeningskosten in het model leidde tot een stijging van de ICER (voor scenario screening versus geen preventie), maar dat screening nog altijd beduidend kosteneffectiever bleef dan alleen

vaccineren. Verder is het belangrijk op te merken dat de ICER van scenario vaccinatie+screening versus scenario screening niet sterk zal afhangen van de hoogte van de screeningskosten, omdat bij beide scenario's gescreend wordt.

Zoals al is aangegeven, is het vaccineren van meisjes van 12 jaar met behoud van het huidige screeningsprogramma op de rand van kosteneffectief als een dosisprijs van €125 wordt gehanteerd. Onze schattingen kunnen echter om meerdere redenen conservatief zijn. Ten eerste is het effect van groepsimmunitet niet meegenomen in ons model. Deze vorm van immuniteit houdt in dat het deel van de bevolking dat niet gevaccineerd is deels of geheel beschermd is doordat de gevaccineerde personen niet kunnen bijdragen aan de verspreiding van het virus. Bij een dekkingsgraad zoals in ons model is aangenomen (85%) leidt groepsimmunitet tot een gunstigere kosteneffectiviteit van vaccinatie. Verder hebben we mogelijke kruisbeschermingseffecten tegen andere HPV typen niet meegenomen. Er is een mogelijk effect van gedeeltelijke kruisbescherming aangetoond tegen HPV31 en HPV45 infecties [Harper et al., 2006], maar het is niet duidelijk hoe sterk dit effect is tegen het ontstaan van cervicale laesies. We hebben ook niet gekeken naar de mogelijke preventieve werking van het vaccin tegen andere HPV-gerelateerde kankers, zoals vulva, vagina, anus and oropharynx carcinoom. Deze HPV-gerelateerde vormen van deze kankers komen samen ongeveer even vaak voor als baarmoederhalskanker. Hoewel het te verwachten is dat het HPV vaccin ook beschermend werkt tegen deze ziektes, is daarover slechts beperkte evidentie beschikbaar [Garland et al., 2007].

Tegenover deze conservatieve aannames bevat het model de optimistische aanname dat het vaccin levenslange bescherming biedt tegen HPV16/18. In het model lieten we zien dat een afname in de werking op lange termijn (halvering van de werking tussen 10 en 30 jaar) tot beduidend ongunstigere kosteneffectiviteits-resultaten kan leiden. Derhalve is het niet uit te sluiten dat één of meerdere boosters nodig zijn om een gunstige kosteneffectiviteit te verkrijgen. Het model berekende dat bij het inzetten van 1 booster op 30-jarige leeftijd de dosisprijs ongeveer €100 dient te zijn om de grenswaarde van €20.000 per QALY te bereiken. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat het effect van de afnemende werking door het model wordt overschat door de afwezigheid van groepsimmunitet.

Verder hebben we een schatting van 85% genomen voor de dekkingsgraad van vaccinatie. Het is niet duidelijk of deze schatting conservatief dan wel optimistisch is. Voor jonge kinderen meldt het Rijksvaccinatie programma een dekkingsgraad van boven de 90%. De leeftijd van inenting ligt hoger dan voor de andere vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma en bovendien moeten drie doses worden toegediend. In

ons model zal de dekkingsgraad echter maar een geringe invloed op de kosteneffectiviteit hebben omdat een hoge dekking behalve gezondheidseffecten ook extra vaccinatiekosten met zich meebrengt.

We hebben ook een exploratieve analyse gemaakt van de kosteneffectiviteit van catch-up vaccinatie voor 13 tot 18-jarige meisjes. Het bleek dat de kosteneffectiviteit van het vaccineren van 13-16 jarige meisjes vergelijkbaar is met die van 12-jarige meisjes en dit zou pleiten voor catch-up vaccinatie tot en met 16-jarige leeftijd. De gegevens over seksuele activiteit ondersteunen het nut van catch-up vaccinatie tot en met 14 jaar, omdat de HPV cumulatieve incidentie curves t/m 14-jarige leeftijd redelijk goed in de pas lopen met de seksuele activiteitscurve en minder dan 10% van de meisjes seksueel actief is (Figuur 6). Van de meisjes van 15 t/m 16 jaar is 30-40% seksueel actief. Vanaf de leeftijd van 17 jaar lopen de kosten-effectiviteitscurves uiteen, is meer dan 60% van de meisjes seksueel actief en is de situatie derhalve ingewikkelder. Niettemin blijven de kosten per QALY onder de €35.000 / QALY hetgeen aangeeft dat ook voor oudere meisjes catch-up vaccinatie aanzienlijke gezondheidseffecten zou kunnen genereren. De berekeningen zijn gedaan onder de aanname dat het vaccin alleen tegen type 16 (type 18) werkt indien het meisje niet besmet is of is geweest met type 16 (type 18). Dit lijkt een conservatieve aanname omdat te verwachten is dat het vaccin ook werkt voor iemand die HPV negatief is maar wel eerder besmet is geweest. De aanname is gedaan omdat de trials waarin het vaccin is getest ook negatieve serologie als inclusiecriteria hanteren hetgeen een indicatie is voor afwezigheid van een eerdere besmetting. De onzekerheid omtrent de kosteneffectiviteit van catch-up vaccinatie bij meisjes boven de 16 jaar is echter vooral te wijten aan de HPV DNA tests die gebruikt is voor het specificeren van het model. De vaccin trials gebruiken HPV testen met een hoge analytische gevoeligheid voor detectie van HPV DNA, terwijl het huidige model gebouwd is op basis van resultaten van de GP5+/6+-PCR test [Jacobs et al., 1997]. Deze laatste test heeft een hoge klinische sensitiviteit voor detectie van CIN2/3, maar een lagere analytische sensitiviteit voor het detecteren van HPV infecties dan de testen die zijn gebruikt in de vaccin trials. In een screeningspopulatie bleek dat bij vrouwen met normale cytologie de HPV-positiviteit voor een toets met een hoge analytische sensitiviteit 4 maal hoger lag dan bij de GP5+/6+ toets (Hesselink et al.; ter publicatie aangeboden). Omdat de betekenis van een negatieve GP5+/6+ uitslag in een seksueel actieve vrouw voor de werking van het vaccin onduidelijk is, is een nauwkeurige ICER schatting voor het vaccineren van 17-18 jarige meisjes op het moment niet te maken. Om tot een nauwkeurige ICER schatting voor deze leeftijdsgroep te komen dient de HPV16/18 prevalentie bepaald te worden met een toets met een hoge analytische sensitiviteit.

Bij het evalueren van de kosten-effectiviteit van vaccinatie hebben we geen rekening gehouden met het mogelijke effect van vaccineren op de toekomstige screeningspraktijk. Het primaire doel van screenen in een gevaccineerde populatie is het detecteren van afwijkingen aan de baarmoederhals veroorzaakt door andere HPV typen dan 16 en 18. De positief voorspellende waarde van screening neemt af bij een afnemende prevalentie van afwijkingen aan de baarmoederhals [Coupe et al., 2008;Meijer et al., 2008]. Dit vermindert de impact van screenen en kan leiden tot een discussie over de kosten-effectiviteit van het screenen van gevaccineerde vrouwen. Om een goede detectie van afwijkingen te garanderen moet een herevaluatie plaatsvinden van de keuze van screeningsinstrument en het screeningsinterval. Hiervoor zijn aanvullende model berekeningen nodig. Vaccinatie zou ook de deelname aan screening kunnen beïnvloeden. Het is niet ondenkbaar dat vrouwen die gevaccineerd zijn minder geneigd zijn deel te nemen aan het screeningprogramma. De bevolking moet dus goede informatie krijgen over het belang van continuering van deelname aan screening na vaccinatie.

We concluderen dat alleen screening kosteneffectiever is dan alleen vaccineren en vaccinatie alleen geïmplementeerd kan worden met behoud van het screeningsprogramma. Na implementatie van vaccinatie dienen de primaire screeningsmodaliteit en het screeningsinterval opnieuw bepaald te worden. De kosteneffectiviteitsratio van HPV16/18 vaccinatie van meisjes met leeftijd 12-14 jaar ligt onder de huidige aannames met levenslange bescherming van het vaccin rond de huidige kosten-effectiviteitsgrens van 20.000 euro. Verlaging van de vaccinprijs leidt tot een lineaire daling van de kosten-effectiviteitsratio. Kosteneffectieve implementatie is waarschijnlijk ook mogelijk voor meisjes van 15-16 jaar omdat kosteneffectiviteitsberekeningen voor deze groep nog steeds gunstig zijn en niet meer dan 40% van deze meisjes seksueel actief is. Voor meisjes ouder dan 16 jaar is het merendeel seksueel actief en er is nog te veel onzekerheid omtrent de werking van het vaccin om voor deze groep een betrouwbare kosteneffectiviteitsanalyse te kunnen maken.

Vermelding financiën

Het onderzoek is financieel mede mogelijk gemaakt door een subsidie van GSK. De resultaten van het onderzoek zijn onafhankelijk van GSK tot stand gekomen. GSK heeft ook geen enkele invloed gehad op de rapportage.

Referentielijst

- Ault KA (2007) Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* **369**: 1861-1868
- Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van BM, Helmerhorst TJ, Meijer CJ (2007) Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* **120**: 1505-1510
- Berkhof J, Bulkman NW, Bleeker MC, Bulk S, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Meijer CJ (2006a) Human papillomavirus type-specific 18-month risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with a normal or borderline/mildly dyskaryotic smear. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **15**: 1268-1273
- Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Verheijen RH, Meijer CJ (2006b) Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* **118**: 1759-1768
- Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Meijer CJ (2005) Natural history and screening model for high-risk human papillomavirus infection, neoplasia and cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* **115**: 268-275
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* **87**: 796-802
- Brisson M, Van d, V, De WP, Boily MC (2007) The potential cost-effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccines in Canada. *Vaccine* **25**: 5399-5408
- Bulk S, Berkhof J, Bulkman NW, Zielinski GD, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Snijders PJ, Meijer CJ (2006) Preferential risk of HPV16 for squamous cell carcinoma and of HPV18 for adenocarcinoma of the cervix compared to women with normal cytology in The Netherlands. *Br J Cancer* **94**: 171-175
- Bulk S, Berkhof J, Rozendaal L, Fransen Daalmeijer NC, Gok M, de Schipper FA, van Kemenade FJ, Snijders PJ, Meijer CJ (2007a) The contribution of HPV18 to cervical cancer is underestimated using high-grade CIN as a measure of screening efficiency. *Br J Cancer* **96**: 1234-1236
- Bulk S, Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, Boeke AJ, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ (2007b) Risk of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia based on cytology and high-risk HPV testing at baseline and at 6-months. *Int J Cancer* **121**: 361-367

Bulk S, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ (2004) The Dutch CISOE-A framework for cytology reporting increases efficacy of screening upon standardisation since 1996. *J Clin Pathol* **57**: 388-393

Bulkmans N, Berkhof J, Rozendaal L, van KF, Boeke A, Bulk S, Voorhorst F, Verheijen R, van GK, Boon M, Ruitinga W, van BM, Snijders P, Meijer C (2007a) Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*

Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ (2007b) High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* **96**: 1419-1424

Bulkmans NW, Bleeker MC, Berkhof J, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ (2005) Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer* **117**: 177-181

Bulkmans NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijken GR, van Kemenade FJ, Verheijen RH, Groningen K, Boon ME, Keuning HJ, van Ballegooijen M, van den Brule AJ, Meijer CJ (2004) POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* **110**: 94-101

Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S (2003) Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* **89**: 101-105

Coupe VM, Berkhof J, Bulkmans NW, Snijders PJ, Meijer CJ (2008) Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer*

Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP (2007) Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* **13**: 28-41

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA (2007) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* **356**: 1928-1943

Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, Snijders PJ, Meijer CJ (2007) HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* **104**: 273-275

Goldie SJ, Kohli M, Grima D, Weinstein MC, Wright TC, Bosch FX, Franco E (2004) Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* **96**: 604-615

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G (2004) 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* **364**: 1757-1765

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, Jenkins D, Schuind A, Costa Clemens SA, Dubin G (2006) 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* **367**: 1247-1255

Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Meijer CJ, Walboomers JM (1997) A general primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* **35**: 791-795

Ketting B.W. (1981) Surgical treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix. *Amsterdam: University of Amsterdam*, 154p

Kohli M, Ferko N, Martin A, Franco EL, Jenkins D, Gallivan S, Sherlaw-Johnson C, Drummond M (2007) Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK. *Br J Cancer* **96**: 143-150

Kretzschmar M, de Wit GA, Smits LJ, van de Laar MJ (2002) Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. *Epidemiol Infect* **128**: 229-244

Kulasingam SL, Myers ER (2003) Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* **290**: 781-789

Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang YT, Gold K, Barter J, Shah K (2002) Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* **287**: 2372-2381

Meijer CJ, Berkhof J, Heideman DA, Snijders PJ (2008) Cervical cancer prevention: who should receive vaccination? *Nat Clin Pract Oncol* **5**: 12-13

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* **348**: 518-527

Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ (2001) Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* **358**: 1782-1783

Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ (1999) Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* **354**: 20-25

- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, De Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G (2007) 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* **369**: 2161-2170
- Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ, van Ballegooijen M, Meijer CJ (1996) PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* **68**: 766-769
- Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, Walboomers JM, Voorhorst FJ, Risse EK, Boon ME, Meijer CJ (2000) PCR based high risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* **53**: 606-611
- Sanders GD, Taira AV (2003) Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* **9**: 37-48
- van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Tjokrowardojo AJ, van Oortmarssen GJ (1992) Care and costs for advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* **28A**: 1703-1708
- van Ballegooijen M, Rebolj M., Essink-Bot M.L., Meerding W.J., Berkers L.M., Habbema J.D.F. (2006) De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. *Erasmus MC, Rotterdam*
- van den Akker-van Marle ME, van BM, van Oortmarssen GJ, Boer R, Habbema JD (2002) Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. *J Natl Cancer Inst* **94**: 193-204
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E (2005) 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* **6**: 271-278
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* **189**: 12-19
- Zielinski GD, Snijders PJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Runsink AP, de Schipper FA, Meijer CJ (2001) High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* **195**: 300-306

Bijlage

D

Modellering en kosteneffectiviteits- analyse Erasmus MC

**COST-EFFECTIVENESS ANALYSES OF IMPLEMENTING
HPV VACCINATION IN THE DUTCH NATIONAL
VACCINATION PROGRAM**

Estimates based on MISCAN simulation

Februari 2008

Erasmus MC, Department of Public Health

I.M.C.M. de Kok, M. van Ballegooijen, J.D.F. Habbema

INTRODUCTION

Recently, two vaccines against HPV-types 16 and 18 became available. In Europe and North America, HPV-types 16 and 18 together cause approximately 70% of the cervical cancer cases.(1) Whether or not to include HPV vaccination in the Dutch national vaccination program is a complex decision. One of the important inputs is estimated cost-effectiveness (CE). This report describes the cost-effectiveness analyses of implementing a HPV-vaccination for twelve year old girls in the national vaccination program in the Netherlands.

MATERIALS AND METHODS

Costs and effects were estimated using the micro simulation model MISCAN (2). In MISCAN, a large population is generated which consists of fictitious individual life histories, in which some women may develop cancer and some may die of the disease. This results in an age-specific and time-specific (depending on whether a population or a cohort model is applied) output of cancer incidence and mortality. This fictitious population then undergoes simulated screening or vaccination. The interventions may changes some of the life histories. These changes constitute the effectiveness of the interventions.

MODEL SPECIFICATIONS AND ASSUMPTIONS

Demography and epidemiology

The Dutch population at risk for cervical cancer was simulated from demographic data (3) and hysterectomy rates (4). The background risk of cervical cancer was derived from an age-period-cohort analysis (5). Furthermore, we assumed that the ratio between the lifetime risks of pre-invasive disease that will spontaneously regress and pre-invasive disease that will progress to cervical cancer is independent of risk for cancer, so that higher risk cohorts also have at ratio higher incidence and prevalence of regressive disease. The age distribution of the incidence of progressive pre-invasive neoplasia was determined with the use of the age components of the mortality derived from the age-period-cohort analysis (5), the distribution of the duration of the pre-clinical stages of the disease, and the duration between clinical diagnoses and death combined with the age-specific lethality from cervical cancer. The age distribution of the incidence of regressive pre-invasive neoplasia was calibrated by calculating the difference between observed cervical intraepithelial neoplasia (CIN) detection rates in the Netherlands (derived from PALGA) and the detection rates of progressive CIN predicted by MISCAN.

Pre-clinical disease is subdivided into six sequential stages: three pre-invasive stages (CIN I, II and III; the disease is not yet invasive and spontaneous regression may occur) and three invasive stages (FIGO IA, IB and II+). A Weibull distribution was used to assume variation between women in the duration of the different pre-invasive and pre-clinical stages. Micro-

invasive cervical cancer (FIGO stage Ia) never gives symptoms that induce clinical diagnosis and thus in the situation without screening never surfaces. Some of the lesions that become local cancer (FIGO stage Ib) will be clinically diagnosed in that same stage, whereas others will progress to non-local cancer (stage II+) before any symptoms develop.

Base case assumptions for screening, vaccination and treatment

We assumed that for vaccination the attendance rate was 85% and that these 85% percent had all three doses. For screening the attendance rate was calculated from screening data in the Netherlands (PALEBA).

Women were screened seven times during their live, from age 30 to 60 every five year. The sensitivity of the Pap smear for different disease stages is 50% for CIN I, 65% for CIN II, 80% for CIN III, 85% for pre-clinical invasive stages IA and IB and 90% for pre-clinical invasive stage II+. Specificity of the test is 98,5%. Women with borderline test result had a repeat smear, those with positive test result were referred for colposcopy and biopsy.

HPV vaccine was administered at age twelve. We assumed that vaccination conferred immunity lifelong. Vaccine efficacy against high-risk HPV types was estimated at $90\% * 70\% = 63\%$, based on 90% efficacy against HPV types 16 and 18 which cause 70% of the cases (1). We assumed that all women who were vaccinated at age 12, were invited for the booster and the attendance rate was 100%.

The percentage of women surviving after a clinical diagnosis of cancer was assumed to be age dependent and stage dependent on the basis of Dutch incidence and mortality figures from the pre-screening period in the Netherlands in combination with figures from cancer registries in other countries (Finland, Norway and England).(5). Cancer clinically detected in a later stage have a less favourable prognosis than earlier detected cancers and women aged 30-50 have a higher probability of surviving than older or younger women diagnosed with the same disease. Screen-detected pre-invasive lesions were assumed to lead to a 100% cure rate. For screen-detected invasive cancers, the survival was modelled as a reduction in the risk of dying of the cancer compared with that of dying in the situation without screening when the cancer was diagnosed clinically.

Costs and utilities

The costs-effectiveness calculations are conducted from the societal perspective. The used inputs for costs and utilities are presented in Table 1. The costs of the screening programme were divided into fixed and variable costs. Fixed costs are associated with coordinating and evaluating the cervical screening programme. Variable costs are divided into invitation and screening costs. Screening costs include time and travel costs for the woman, costs of smear taking, costs of cytologic evaluation, and costs of registration in PALGA. We assumed that vaccination costs €415,50 per course and a booster dose costs €138,50. These costs include the invitational system, the personnel that gives the vaccination and the material. The costs of diagnostic and treatment procedures for the different disease stages and the costs of

treatment and palliative care for advanced cervical cancer were derived from cost studies in the Netherlands. (6) Utilities and the durations of the different health states were based on international published data (5, 7-9).

For this analysis, a cohort model was applied based on the assumptions described above. The lifetime risk level for this “future” cohort was calibrated to the current observed cervical cancer mortality level, accounting for past screening. The simulated effects are accounted for until all simulated women have died. The effects are presented in number of clinical cases, number of screen detected cancers, number of disease-specific deaths, number of life years lost, and number of quality adjusted life years (QALY) lost. Costs were calculated by multiplying the costs of an event or a health state (invitations, tests, vaccinations, pre-invasive lesions, cancers and deaths) with the number of that specific event or state found. Costs-effectiveness calculations were made for ‘screening’ versus ‘no intervention’ and for ‘vaccination’ versus ‘no intervention’. These two calculations were compared. Costs were discounted at a rate of 4%, effects at a rate of 1,5%, to convert future costs and health effects to their present value.

Sensitivity analyses

A sensitivity analysis was performed on vaccine effect duration and the price of the vaccine. Duration of the vaccine effect was varied by adding a booster at age 30.

Table 1. Costs, utilities lost and duration of different health states

	Costs (€)	Utilities lost	Duration of utility loss
Screening			
Invitation	4,41	0,006	2 weeks
Prim screening test	49	0,006	2 weeks
Triage screening test	51	0,006	1 year
Diagnoses and treatment pre-invasive stages			
False positive referral for colposcopy	265	0,005	0,5 year
CIN1	825	0,030	0,5 year
CIN2	1.221	0,070	0,5 year
CIN3	1.430	0,070	0,5 year
Vaccination			
First injections material/dose	375	0,005	3 weeks
Administration first vaccination	18		
Invitation first vaccination	22,50		
Booster material/dose	125	0,005	1 weeks
Administration booster	6		
Invitation booster	7,50		
(Advanced) cancers			
Diagnoses and treatment invasive cancer			
FIGO 1A	4.683	0,060	5,5 year
FIGO 1B	11.105	0,060	5,5 year
FIGO 2+	10.223	0,177	5,5 year
Terminal care	24.870	0,712	1 month

RESULTS

Validity of the model

Figure 1 shows the model-predicted age-specific incidence of cervical cancer per 100,000 person years, with and without screening, compared to the mean observed incidence per 100,000 person years in the Netherlands in the 5-year period 1999-2003. Figure 2 shows the model-predicted age-specific number of cervical cancer deaths per 100,000 person years, with and without screening, compared to the mean observed number of deaths per 100,000 in the Netherlands in the 5-year period 1999-2003. Both figures also contain two dotted plots. These plots show the simulated incidence/number of deaths if we control for the higher risk of cervical cancer found in older birth cohorts (5). Taking into account these cohort-effects, we found that our model fits the observed incidence and number of death of cervical cancer well.

Base-case analysis

In initial analyses, we examined two strategies comparing screening only with no intervention and vaccination only with no intervention. Table 2 shows the effects and costs per strategy, per 1,000,000 women who were followed from birth until death, without discounting. We found that vaccination prevents less cervical cancer deaths than screening (2.110 versus 2.232), and gains less life years (53.873 versus 59.629). Nevertheless, vaccination and screening gain more or less the same amount of QALY's (57.403 versus 57.635). We also found that, without discounting, the total costs of vaccination were higher than the total costs of screening (€241.833.983 versus €220.074.170). As a result, table 3 shows that without discounting vaccination is less cost effective than cytological screening (€4.213/QALYG versus €3.818/QALYG and €4.489/LYG versus €3.691/LYG). Also, if effects are discounted at a rate of 1,5% and costs at a rate of 4%, we found that screening is much more cost effective than vaccination (€3.433/QALYG versus €12.700/QALYG and €3.219/LYG versus €13.708/LYG).

Sensitivity analysis

The impact of differences in price of vaccination and efficacy of vaccination were investigated in sensitivity analyses (Figure 3 and 4). We calculated, with and without a booster at age 30, at what threshold price per dose vaccine, vaccination would be as cost effective as cytological screening, if effects and costs are discounted at a rate of 1,5%-4% (Figure 3). Base case price of one dose vaccine is €125,-, however, threshold price without any parameters changed is €31,-, if we look at costs per QALY gained. Results were sensitive to alternative assumptions about the efficacy of the vaccination (threshold price €27,-). Furthermore, we calculated, with and without a booster at age 30, at what threshold price per dose vaccine, vaccination in combination with the current screening program compared to screening only would be as cost effective as the sometimes used threshold of what is considered cost-effective (CE) in the Netherlands (€20.000,-). Costs and effects are discounted at a rate of 1,5%-4% (Figure 4). The threshold price without any parameters changed is €81,-, if we look at QALY gained. When we need to administer a booster at age 30, the threshold price is €72,- per dose vaccine. If we look at costs per LYG, all threshold prices decline with a few Euros.

Comparison with other cost effectiveness studies

Table 3 shows the results of other cost-effectiveness analyses compared to the results of this study. The different results can partly be explained by differences in utilities used. If we use the same utilities as the studies of GlaxoSmithKline (GSK) (10) and Gardasil (11), the Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) of vaccination and screening compared to screening only decreases. Other explanations for the different results are less favourable assumptions about coverage and efficacy and differences in assumptions about costs and efficacy of screening.

Figure 1. Mean observed incidence in the Netherlands (1999-2003) versus simulated incidence by age group

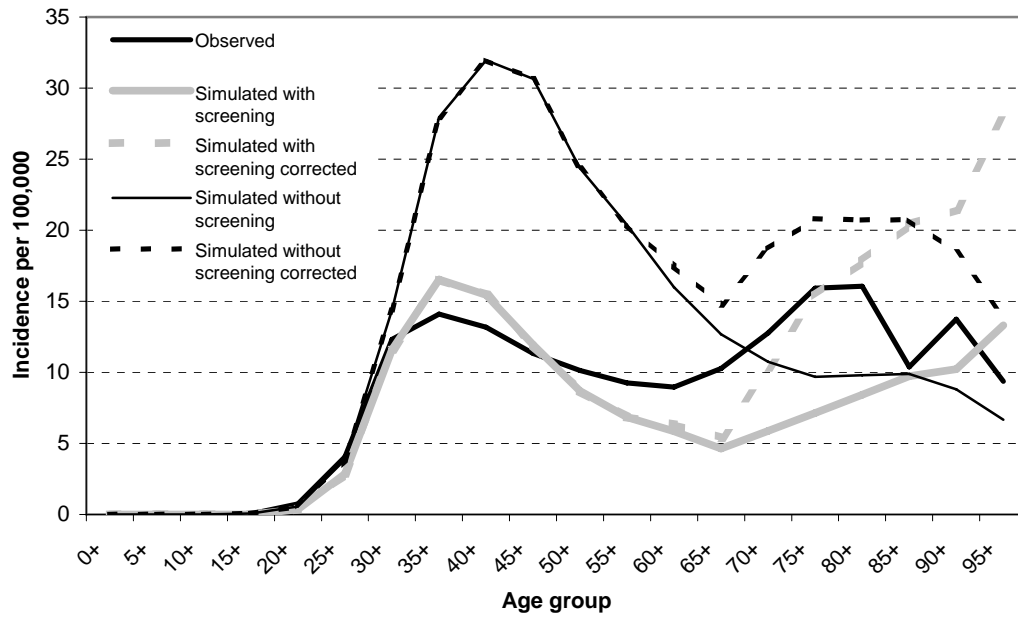


Figure 2. Mean observed number of cervical cancer deaths in the Netherlands (1999-2003) versus simulated number of cervical cancer deaths by age group

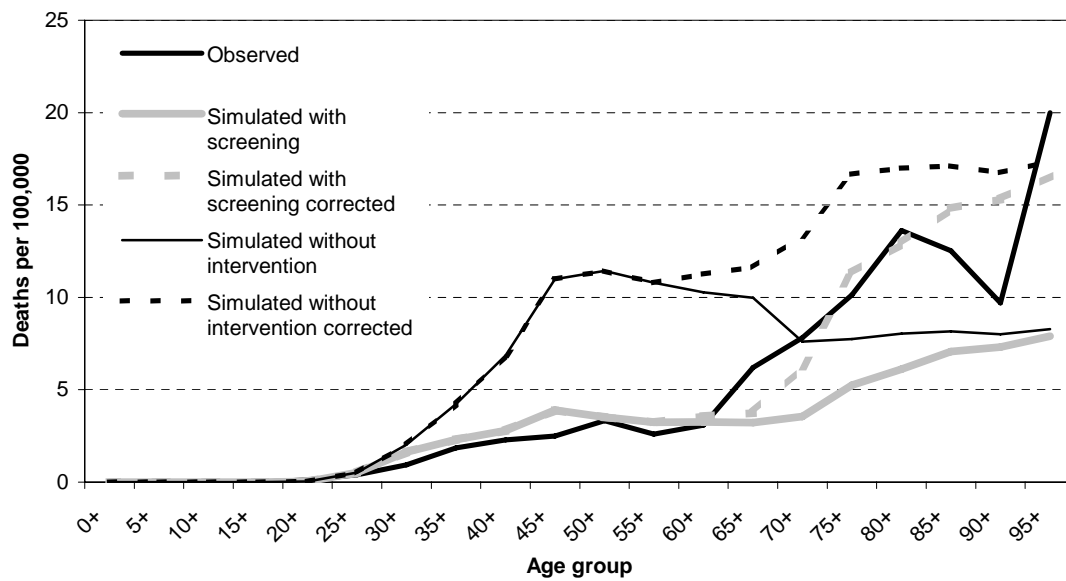


Table 2. Costs and effects per intervention (Per 1,000,000 women followed from 0 to death; No discounting)

Effects	No intervention	Compared to no intervention			Compared to screening Screening plus vaccination
		Cytological screening	Vaccination	Screening plus vaccination	
# First primary screens	-	+848.087	-	+848.389	+302
# Follow up primary screens	-	+3.807.770	-	+3.807.404	-366
# Triage screens	-	+190.098	-	+182.147	-7.951
# Vaccinations	-	-	+842.214	+842.214	+842.214
# Screen detected CIN 2/3 lesions	-	+23.684	-	+15.959	-7.725
# Screen detected cases of invasive cancer	-	+857	-	+383	-474
# clinical cases of invasive cancer	9.855	-5.780	-5.246	-7.950	-2.170
# deaths from cervical cancer	3.935	-2.232	-2.110	-3.166	-934
# life years lost	100.951	-59.629	-53.873	-82.155	-22.527
# QALY's lost	108.037	-57.635	-57.403	-82.002	-24.367
Costs (€)					
Screening testing (incl. triage test)	-	+287.436.222	-	+287.047.457	-388.766
Vaccination	-	-	+349.939.917	+349.939.917	+349.939.917
Treatment pre-invasive	-	+43.085.180	-	+31.571.030	-11.514.150
Treatment of (advanced) cancer*	202.369.317	-110.447.232	-108.105.934	-160.171.747	-49.724.515
Total	202.369.317	+220.074.170	+241.833.983	+508.386.657	+288.312.486

* including costs of terminal care

Table 3. Cost effectiveness per intervention compared to no intervention and cost effectiveness of screening plus vaccination compared to screening only.

Discount factor	Costs per effect	Compared to no intervention		Compared to screening plus vaccination
		Cytological screening	Vaccination	
0%-0%	Total costs (€)	220.074.170	241.833.983	288.312.486
	Total LY Gained	59.629	53.873	22.527
	Total QALY Gained	57.635	57.403	24.367
	Costs / LY Gained (€)	3.691	4.489	12.799
	Costs / QALY Gained (€)	3.818	4.213	11.832
1,5%-4%	Total costs (€)	83.538.945	325.606.053	333.545.079
	Total LY Gained	25.949	23.754	10.120
	Total QALY Gained	24.336	25.639	11.102
	Costs / LY Gained (€)	3.219	13.708	32.959
	Costs / QALY Gained (€) *	3.433	12.700	30.045
3%-3%	Total costs (€)	104.648.900	315.735.410	327.975.387
	Total LY Gained	11.831	11.044	4.828
	Total QALY Gained	10.516	12.062	5.352
	Costs / LY Gained (€)	8.846	28.589	67.935
	Costs / QALY Gained (€)	9.951	26.175	61.285

* Incremental costs per QALY gained of vaccination compared to screening = €185.777,-

Figure 3. The threshold price per dose for vaccination without screening to be as cost effective as current cytological screening in the Netherlands, with and without a booster (Discount rate 1,5%-4%)

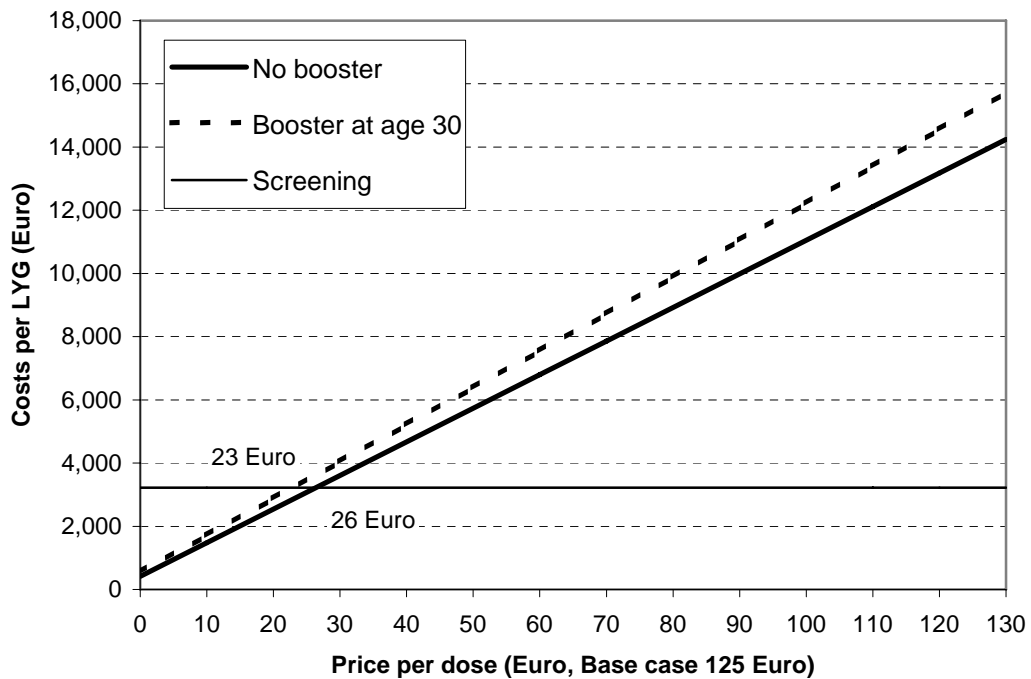
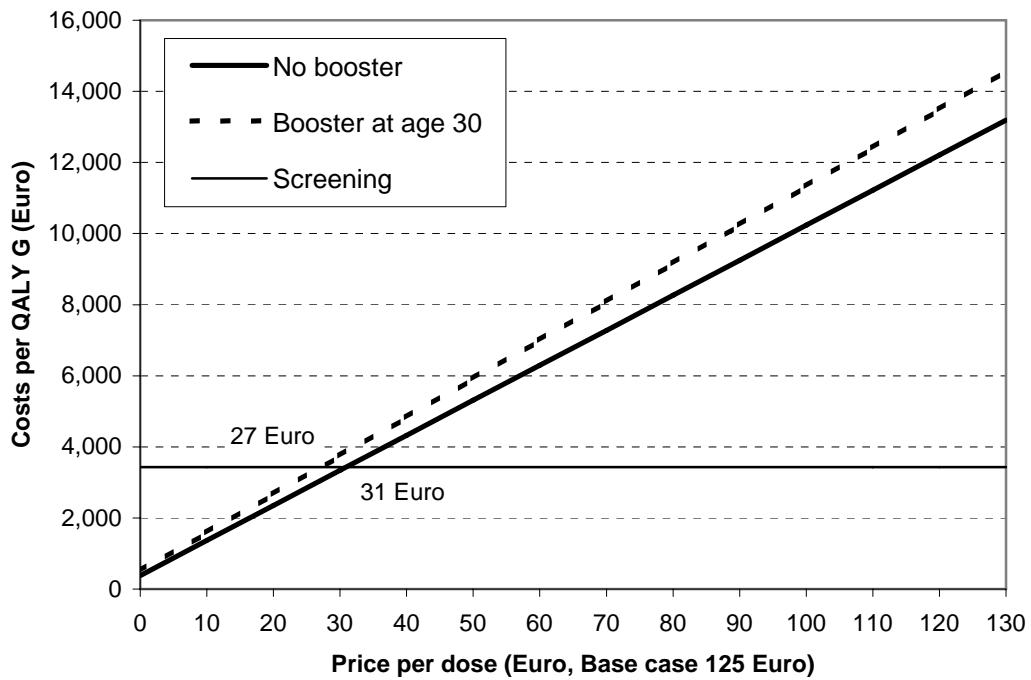


Figure 4. The threshold price per dose for vaccination in combination with screening compared to screening only, to be cost effective considering a threshold value of €20,000 per QALY gained , with and without a booster (Discount rate 1,5%-4%)

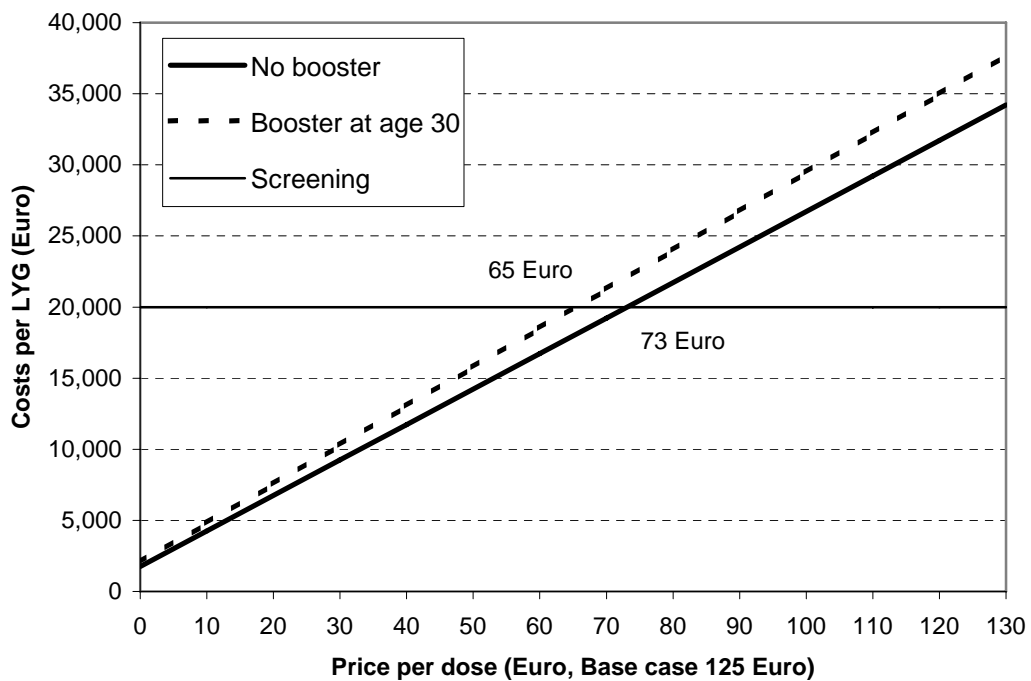
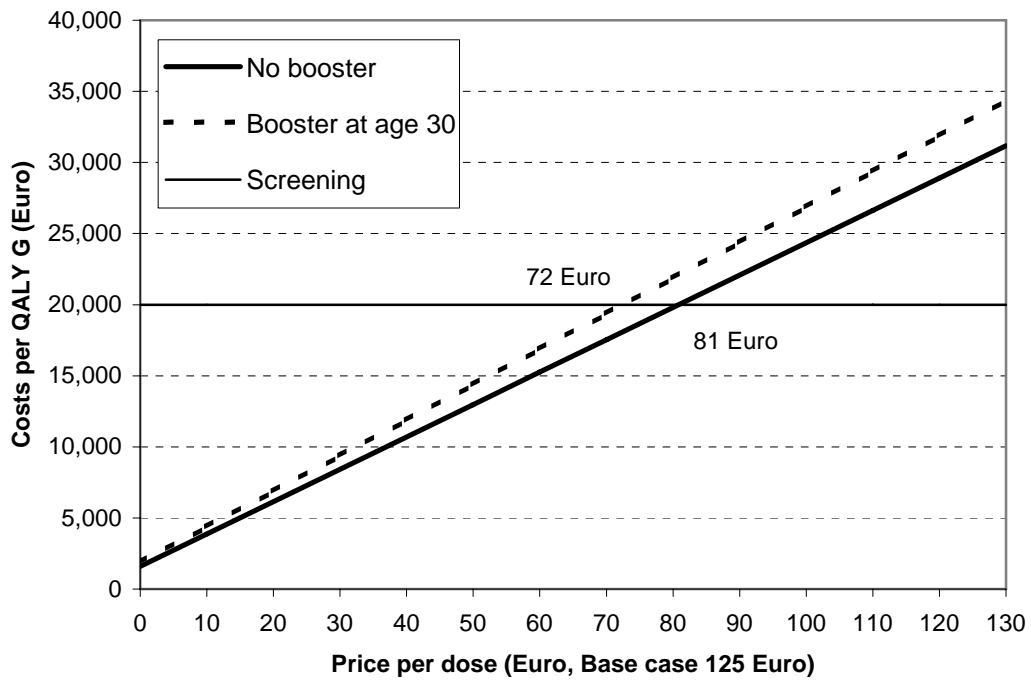


Table 4. Cost effectiveness results of three different studies

	This study	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
Age of vaccination	12	12	12
Cost of vaccination (€)	375+22,5+18	360	360
Discount factor	1,5-4%	1,5-4%	1,5-4%
Coverage	85%	100%	90%
Efficacy	90%	95%	100%
Affected HPV types	16/18 (70%)	16/18 (70%)	6/11/16/18
Duration (years)	100	100	100
ICER of vaccination only compared to no intervention	13.708/LYG 12.700/QALY G		
ICER of vaccination and screening compared to screening only	30.045/QALY G*	15.543/QALY	20.594/QALY (direct costs)** 13.698/QALY (direct+indirect costs)***

Per 10.000 women:

* 3.335.451,- / 111,0 QALY's, ** 3.023.259,- Euro / 146,8 QALY's, *** 2.010.930,- Euro / 146,8 QALY's

CONCLUSIONS

Based on these analyses, and taking into account the assumption we have made, we can conclude that implementing an HPV-vaccination for twelve-year-old girls in the national vaccination program in the Netherlands is less cost effective than the current screening program. The price of the vaccine has to decline with at least 70% to be as cost effective as cytological screening. If the current screening program becomes more effective due to possible improvements (for example HPV screening and thin-layer cervical cytology), this will lead to a lower threshold price for vaccination.

REFERENCES

1. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. (2004) Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* **111**: 278-285.
2. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. (1985) The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput Methods Programs Biomed* **20**: 79-93.
3. CBS (netherlands Central Bureau of Statistics). (1994) Death by cause of death, age and sex 1950-1992, Voorburg.
4. SIG (Information Centre for Health Care). (1985) Hospital Diagnosis Statistics 1963-1985. SIG, Utrecht.
5. van Ballegooijen M. (1998) Effects and costs of cervical cancer screening *Department of Public health*. Erasmus University, Rotterdam.
6. van Ballegooijen M, Rebolj M, Essink-Bot ML, Meerding WJ, Berkers LM, Habbema JDF. (2006) De effecten en kosten van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker in Nederland na de herstructurering. Erasmus MC, afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam.
7. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. (2004) Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* **96**: 604-615.
8. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, et al. (2002) Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *Jama* **287**: 2372-2381.
9. de Haes JC, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van Agt HM, de Bruyn AE, van Der Maas PJ. (1991) The impact of a breast cancer screening programme on quality-adjusted life-years. *Int J Cancer* **49**: 538-544.
10. Tamminga J.J., Zandbergen-van den Boogaardt D.E.M. (2007) Prevention of cervical cancer in the Netherlands, Modelling costs and effects of cervical cancer vaccine HPV 16/18 AS04. GlaxoSmithKline, Zeist.
11. (2007) Markov model in human papilloma virus vaccination to prevent cervical cancer. Mapi Values, Houten.

