



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2024035965

Datum 8 oktober 2024
Betreft GVS advies 9 valente humaan papillomavirus (9vHPV-)vaccin (Gardasil®) ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen bij een medische risicogroep

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
P. Bloemen
warcg-@zinl.nl
Onze referentie
2024035965

Geachte mevrouw Agema,

In de brief van 25 maart 2024 [CIGB 24-06770] heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het 9vHPV-vaccin (Gardasil®) voor actieve immunisatie tegen HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen (van de cervix, vulva, vagina en anus) bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom kan worden opgenomen op bijlage 1B van het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS).

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Infectie met HPV (humaan papillomavirus) loop je op door seksueel contact. Soms ruikt het lichaam het virus niet op en kan door een aanhoudende infectie baarmoederhalskanker ontstaan. De incidentie en prevalentie van baarmoederhalskanker waren in 2022 respectievelijk 957 en 3537. Na 5 jaar is nog ongeveer 74% in leven (cijfers RIVM van 2022). De HPV infectie kan ook een rol spelen bij het ontstaan van andere vormen van kanker zoals kanker van de anus, penis, vagina, schaamlippen, en de mond- en keelholte. Daarnaast kan HPV genitale wratten veroorzaken. Vaccinatie van jongeren van 13 jaar ter preventie van deze aandoeningen als gevolg van een HPV infectie is onderdeel van het Rijksvaccinatieprogramma.

Er wordt nu specifiek vergoeding gevraagd voor immunisatie met het 9vHPV-vaccin voor ongevaccineerde vrouwen, bij wie bij een uitstrijkje een voorstadium van baarmoederhalskanker is geconstateerd en die daarvoor chirurgisch behandeld worden. Volgens de productinformatie is het 9vHPV-vaccin uitsluitend voor profylactisch gebruik en heeft het geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Resultaten van eerdere preventiestudies zijn niet te extrapoleren naar deze groep hoog risico vrouwen, omdat ze op het moment van vaccinatie al geïnfecteerd zijn met HPV en voorstadia van cervixcarcinoom hadden.

Er bestaan veel verschillende typen van het virus. Het vaccin van deze beoordeling herkent 9 typen van het virus, vandaar '9 valent'.

Geregistreeerde indicatie: 9vHPV-vaccin (Gardasil®) is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf een leeftijd van 9 jaar tegen de volgende door HPV veroorzaakte aandoeningen: premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus veroorzaakt door HPV-typen waartegen dit vaccin werkzaam is en genitale wratten (condylomata acuminata) veroorzaakt door specifieke HPV-typen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
8 oktober 2024

Onze referentie
2024035965

Het is beschikbaar in een suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (0,5 ml).

Claim registratiehouder: 9vHPV-vaccin voor actieve immunisatie tegen HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus heeft een meerwaarde ten opzichte van geen vaccinatie bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om 9vHPV-vaccin voor actieve immunisatie tegen HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom niet op te nemen in het GVS.

De overwegingen voor dit advies worden hieronder toegelicht.

Inhoudelijke beoordeling

Therapeutische waarde:

De effectiviteit en veiligheid van HPV-vaccinatie met 4vHPV-vaccin bij deze indicatie is onderzocht in twee gerandomiseerde studies ten opzichte van geen vaccinatie. Het 9vHPV-vaccin is een uitbreiding van het 4vHPV-vaccin en herkent 5 extra HPV subtypes. De uitkomsten van deze studies suggereren dat HPV-vaccinatie mogelijk een effect op de mate van terugkeer van voorstadia van baarmoederhalskanker heeft. Of dit effect ook klinisch relevant is, is onzeker doordat het betrouwbaarheidsinterval de door de beroepsgroep gestelde grens van klinische relevantie ($RR < 0,5$) doorkruist. Daarnaast is een groot deel van de vrouwen (25%) gestopt met de studie na randomisatie. Meer dan dubbel zoveel vrouwen in de niet-vaccinatiegroep viel uit ten opzichte van de vaccinatie-groep. Mogelijk heeft het niet-blinderen van de studie hier invloed op gehad. Dit introduceert zoveel onzekerheid dat er, op basis van deze twee studies, niet met voldoende vertrouwen kan worden gesproken van een klinisch relevant effect. Twee overkoepelende analyses van HPV-vaccinatie studies, inclusief de voornoemde studies, in deze groep vrouwen laten een vergelijkbare onzekerheid rondom de grootte van het effect zien. Door de onderzoekers werd dan ook geconcludeerd dat het effect matig tot zeer laag was en dat er meer onderzoek van hoge kwaliteit dient te worden uitgevoerd. Dit ondersteunt de bevindingen van het Zorginstituut.

Er zijn geen aanwijzingen dat HPV-vaccinatie resulteert in meer ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten of meer patiënten die de behandeling staakten ten opzichte van geen vaccinatie.

Samenvattend is het voorliggende bewijs, op basis van een GRADE beoordeling, van onvoldoende kwaliteit om meerwaarde aan te tonen ten opzichte van geen vaccinatie. Daarmee voldoet het 9vHPV vaccin niet aan de stand van de

wetenschap en praktijk.

Een lopende studie met 9vHPV-vaccin zou wellicht in de toekomst data kunnen genereren met een hogere kwaliteit van bewijs die tot een andere conclusie kunnen leiden.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het beoordelingsrapport is als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport).

Hoogachtend,



Mark Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
8 oktober 2024

Onze referentie
2024035965



Farmacotherapeutisch rapport 9vHPV-vaccin (Gardasil 9®) ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 16 september 2024

Colofon

Zaaknummer	2023029083
Volgnummer	2024008769
	PBloemen@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F.Z. Tarrahi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	Aandoening	9
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	16
3.4	Ongunstige effecten	18
3.4.1	Overige overwegingen	19
3.5	Ervaring	19
3.6	Toepasbaarheid	19
3.7	Gebruiksgemak	20
4	Eindbeoordeling	21
4.1	Bespreking relevante aspecten	21
4.2	Eindconclusie	22
5	Farmacotherapeutisch Kompas	23
5.1	Oud advies	23
5.2	Nieuw advies	23
	Bijlage 1: Zoekstrategie	24
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	25
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	26
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	27
	Bijlage 5: Baseline tabel	28
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	29

Bijlage 7: GRADE evidence profiel	30
Literatuur	31

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AIN2-3	Hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie
AIS	Adenocarcinoom in situ
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIN2-3	Hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FMS	Federatie medisch specialisten
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NVOG-WCU	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie – Werkgroep Cervix Uteri
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VaIN2-3	Hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie
VIN2-3	Hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie
VLP	Virus like particle
9vHPV	9-valent humaan papilloma virus

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van 9-valent humaan papillomavirusvaccin (9vHPV-vaccin) (Gardasil 9®) voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom. 9-valent humaan papillomavirusvaccin is daarbij vergeleken met géén vaccinatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Resultaten van eerdere orentiestudies van HPV vaccinatie zijn niet te extrapoleren naar deze risicogroep. Volgens de productinformatie is het 9vHPV-vaccin uitsluitend voor profylactisch gebruik en heeft het geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Deze vrouwen hebben op het moment van vaccinatie al een HPV infectie.

De effectiviteit van HPV-vaccinatie bij vrouwen die chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 is onderzocht in twee RCT's (Pieralli et al., Karimi-Zarchi et al.). Aanvullende HPV-vaccinatie met het quadrivalente HPV-vaccin verlaagt de kans op recidief CIN 2-3 (RR=0,41 (95%-BI:0,27-0,61)) getoetst tegen een klinische relevantiegrens van RR <0,5. Het effect is mogelijk klinisch relevant, waarbij het bewijs van lage kwaliteit is. Twee ondersteunende meta-analyses van Eriksen et al. (2022) en Kechagias et al. (2022) wijzen in dezelfde richting. Hierbij dient de kanttekening geplaatst te worden dat de heterogeniteit en het hoge risico op bias van de geïncludeerde publicaties in beide meta-analyses reden zijn voor onzekerheid in de mate van het effect.

Wat betreft een risicoreductie voor vroeggeboortes zijn er nog geen gegevens beschikbaar. Op theoretische gronden kan gesteld worden dat het risico op vroeggeboorte lager is met vaccinatie, omdat de chirurgische behandeling van CIN2-3 gepaard gaat met een hoger risico op vroeggeboorte. Preventie van een recidief CIN2-3 (door vaccinatie) zou dan indirect ook het risico op vroeggeboorte kunnen verkleinen. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat een afname in risico op vroeggeboortes gemeten kan worden in een haalbare studieopzet.

Wat betreft de veiligheid komen reacties op de injectieplaats het meest voor. Er waren 2 vrouwen in de studie van Karimi-Zarchi et al. die niet meegenomen waren in de veiligheidsanalyse door een allergische reactie op HPV-vaccins. Het is echter onduidelijk of dit voor of na de eerste injectie bekend was. Het 9vHPV vaccin lijkt veilig toepasbaar.

Onzekerheden in het rapport betreffen voornamelijk de kwaliteit van het beschikbare bewijs voor de effectiviteit van het 9vHPV-vaccin. De geïncludeerde studies wijzen allemaal in de richting van een mogelijk klinisch relevant effect. Echter door de brede betrouwbaarheidsintervallen en omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt bestaat het risico dat er geen klinisch relevant verschil is op de preventie van een recidief CIN2-3. Bovendien zijn er geen gegevens bekend over een eventuele risicoreductie voor vroeggeboortes. Op theoretische gronden valt te verwachten dat het 9vHPV-vaccin ten minste even effectief is als het quadrivalente vaccin. Daarbij zou het in theorie kunnen dat de effecten van het quadrivalente vaccin die in de literatuur zijn gevonden wat betreft de preventie van recidief CIN2-3, prominenter zijn voor het 9vHPV-vaccin. Er is echter op dit moment nog geen literatuur die dit ondersteunt. Ten slotte is er ook een lopende studie in een Nederlandse setting die naar verwachting een betere kwaliteit van bewijs oplevert voor de effectiviteit van het 9valente HPV-vaccin. Naar verwachting is deze studie eind 2024 afgerond.

9-valent humaan papillomavirusvaccin voldoet op dit moment niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom. Zorginstituut Nederland concludeert dat er onvoldoende bewijs is voor een meerwaarde van het 9valente HPV-vaccin ten opzichte van géén vaccinatie bij vrouwen met een hoog risico op een recidief CIN2-3.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 september 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van 9-valent humaan papillomavirusvaccin (9vHPV-vaccin) voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

9-valent humaan papillomavirusvaccin (Gardasil 9®) suspensie voor injectie in een wegwerpspuit (0,5 ml)

Geregistreerde indicatie^[1]:

9vHPV-vaccin is geïndiceerd voor actieve immunisatie van personen vanaf een leeftijd van 9 jaar tegen de volgende door HPV veroorzaakte aandoeningen:

- Premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus veroorzaakt door HPV-typen waartegen dit vaccin werkzaam is;
- Genitale wratten (*condylomata acuminata*) veroorzaakt door specifieke HPV-typen.

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd:

Voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3) (primaire profylaxe).

Claim van de registratiehouder:

9vHPV-vaccin voor actieve immunisatie tegen HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus heeft een meerwaarde ten opzichte van géén vaccinatie bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3) (primaire profylaxe).

Doseringsadvies^[1]:

Personen van 15 jaar en ouder op het moment van de eerste injectie

9vHPV-vaccin dient te worden toegediend volgens een schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden). De tweede dosis dient ten minste één maand na de eerste dosis te worden toegediend en de derde dosis dient ten minste 3 maanden na de tweede dosis te worden toegediend. De drie doses dienen allemaal binnen een periode van 1 jaar te worden gegeven.

Personen van 9 tot en met 14 jaar op het moment van de eerste injectie

9vHPV-vaccin is toe te dienen volgens een schema van 2 doses (0, 6–12 maanden). De tweede dosis moet tussen 5 en 13 maanden na de eerste dosis worden toegediend. Als de tweede vaccindosis eerder dan 5 maanden na de eerste dosis wordt toegediend, moet altijd een derde dosis worden toegediend. 9vHPV-vaccin kan ook worden toegediend volgens het hierboven beschreven schema van 3 doses (0, 2 en 6 maanden).

Personen die in het verleden gevaccineerd zijn met een reeks bestaande uit 3 doses van een quadrivalent vaccin tegen de HPV-typen 6, 11, 16 en 18 (Gardasil®), kunnen gevaccineerd worden.

Samenstelling^[1]:

Bevat per dosis (0,5 ml): humaan papillomavirus (HPV) type 6-L1-eiwit 30 µg, 11-L1-eiwit 40 µg, type 16-L1-eiwit 60 µg, type 18-L1-eiwit 40 µg, type 31-L1-eiwit 20 µg, type 33-L1-eiwit 20 µg, type 45-L1-eiwit 20 µg, type 52-L1-eiwit 20 µg, type 58-L1-eiwit 20 µg.

Werkingsmechanisme^[1]:

9vHPV-vaccin is een niet-infectieus recombinant 9-valent vaccin met adjuvans. Het is bereid uit de sterk gezuiverde virusachtige deeltjes (*virus-like particles*, VLP's) van het voornaamste capside-L1-eiwit van dezelfde vier HPV-typen waar het quadrivalent HPV-vaccin ook tegen

gericht is (6, 11, 16, 18) plus vijf andere HPV-typen (31, 33, 45, 52, 58). 9vHPV-vaccin maakt gebruik van hetzelfde amorfe aluminiumhydroxyfosfaatsulfaatadjuvans als het quadrivalent HPV-vaccin. De VLP's kunnen geen cellen infecteren, zich niet reproduceren en geen ziekte veroorzaken. Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van L1-VLP-vaccins gemedieerd wordt door de ontwikkeling van een humorale immuunrespons. De genotypen van het vaccin bestaande uit HPV-typen 6, 11, 18, 31, 33, 45, 52, 58 worden aangeduid met vaccin-HPV-typen.

Op grond van epidemiologische onderzoeken wordt verwacht dat het 9vHPV-vaccin bescherming biedt tegen de HPV-typen die verantwoordelijk zijn voor circa 90% van de gevallen van cervixcarcinoom, meer dan 95% van de gevallen van adenocarcinoom in situ (AIS), 75-85% van de gevallen van hooggradige cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN 2-3), 85-90% van de gevallen van aan HPV-gerelateerd vulvacarcinoom, 90-95% van de gevallen van aan HPV-gerelateerde hooggradige vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN 2-3), 80-85% van de gevallen van aan HPV-gerelateerd vaginacarcinoom, 75-85% van de gevallen van aan HPV gerelateerde hooggradige vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN 2-3), 90-95% van de gevallen van aan HPV-gerelateerd anuscarcinoom, 85-90% van de gevallen van aan HPV-gerelateerde hooggradige anale intra-epitheliale neoplasie (AIN 2-3) en 90% van de gevallen van genitale wratten.

Bijzonderheden:

Aanleiding voor deze beoordeling is een verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie – Werkgroep Cervix Uteri (NVOG-WCU) om HPV-vaccinatie op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor personen met een aantoonbaar verhoogd risico op HPV-gerelateerde kanker. De voorkeur van de beroepsgroep gaat daarbij uit naar het 9vHPV-vaccin, omdat deze tegen het grootste gedeelte van de HPV-gerelateerde kanker bescherming biedt.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Cervixcarcinoom is kanker die in de baarmoederhals ontstaat. Deze vorm van kanker ontstaat meestal door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV) die niet is opgeruimd door het lichaam. HPV is een erg besmettelijk virus. Door seks kan het HPV in de vagina en baarmoederhals komen. Het virus kan dan in de cellen van het slijmvlies van de baarmoederhals gaan zitten. Bij de meeste vrouwen ruimt het afweersysteem HPV op. Als het afweersysteem HPV niet opruimt, kunnen er afwijkende cellen ontstaan.^[2] Cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) is een voorstadium van cervixcarcinoom. CIN wordt onderverdeeld in CIN 1 (lichte afwijking), CIN 2 (matige afwijking) en CIN 3 (ernstige afwijking). Verschillende gradaties van CIN kunnen naast elkaar op de baarmoederhals bestaan.^[3] Als de cellen een beetje afwijkend zijn, kan het lichaam die cellen herkennen en zelf opruimen. Soms gebeurt dat niet. In dat geval gaan de cellen steeds meer afwijken van gezonde cellen. Zonder behandeling kunnen die afwijkende cellen veranderen in cervixcarcinoom. Dat gebeurt meestal heel langzaam en kan tot 15 jaar duren. Omdat vrouwen meestal niets merken van de afwijkende cellen in de baarmoederhals, is er het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.^[2]

Sommige vrouwen hebben meer kans op cervixcarcinoom. Dat zijn vrouwen die al op jonge leeftijd seks hadden en veel sekspartners hebben gehad. Bij vrouwen die een minder goede afweer hebben, kan het lichaam een besmetting met HPV minder goed opruimen. De kans dat er cervixcarcinoom ontstaat is dan ook groter.^[2]

Er zijn meer dan 100 typen HPV. Veertien daarvan zijn hoog-risico-HPV. Hoog-risico-HPV geven een verhoogde kans op kanker, zoals cervixcarcinoom, anuscarcinoom of vaginacarcinoom. Ongeveer 70% van de gevallen van cervixcarcinoom wordt veroorzaakt door de hoog-risico-typen HPV16 en HPV18. Vaccinatie voorkomt infectie van deze twee hoog-risico-HPV-typen.^[2, 4] In het Nederlandse Rijksvaccinatieprogramma wordt het bivalente HPV-vaccin ingezet.^[5]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

HPV-infectie kan leiden tot afwijkende cellen in de baarmoederhals. Deze afwijkende cellen kunnen een voorstadium zijn van cervixcarcinoom en zijn op te sporen middels een uitstrijkje. Er zijn vijf uitslagen mogelijk^[6]:

- Alles is goed, er zijn geen afwijkingen;
- CIN 1: lichte afwijking;
- CIN 2: matige afwijking;
- CIN 3: ernstige afwijking;
- Cervixcarcinoom.

Cervixcarcinoom ontstaat heel langzaam. In het begin zijn er vaak geen klachten. De eerste symptomen zijn doorgaans abnormaal bloedverlies uit de vagina of afscheiding die er anders uitziet dan normaal. Als het cervixcarcinoom doorgroeit, in bijvoorbeeld de blaas of de darmen, ontstaan andere klachten, zoals:

- Pijn bij het plassen;
- Terugkerende blaasontstekingen of bloed bij het plassen;
- Bloed of slijm bij de ontlasting;
- Een zeurende pijn onder in de buik.^[7]

Door de behandeling van cervixcarcinoom kunnen vrouwen minder vruchtbaar of onvruchtbaar worden.^[8] Gemiddeld zijn 10 jaar na de diagnose 38 van de 100 vrouwen overleden.^[9]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2023 kregen 887 vrouwen in Nederland de diagnose baarmoederhalskanker. Baarmoederhalskanker komt vooral voor bij jongere vrouwen tussen de 30 en 59 jaar.^[9]

CIN komt vele malen vaker voor dan cervixcarcinoom. In 2010 zijn ruim 5000 vrouwen in Nederland behandeld voor een CIN2 of CIN3.^[3] Volgens de beroepsgroep ligt dit getal echter hoger, namelijk ruim 6000 vrouwen.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van CIN 2-3 wordt beschreven in de *CIN, AIS en VAIN richtlijn* van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) (2021).^[3] Behandeling van CIN 2 of CIN 3 bestaat uit een liexcisie, een exconisatie of een behandeling met imiquimod.

- Een liexcisie (LETZ: lis excisie van de transformatiezone) is in Nederland de meest gebruikte therapeutische methode bij de behandeling van CIN.^[3] Bij een liexcisie wordt het afwijkende gebied aan de baarmoederhals verwijderd met een dun staal draadje waardoor een elektrische stroom gaat. Het is moeilijk om een uitspraak te doen of het weefsel radicaal verwijderd is, dat blijkt pas bij latere uitstrijkjes.^[10]
- Met exconisatie wordt met een mesje een groter (kegelvormig) stukje weefsel weggehaald dan met een liexcisie. Dit vergroot ten opzichte van een liexcisie het risico op vroeggeboorte. De voorkeur gaat daarom uit naar een liexcisie. Bij een diepe endocervicale laesie of het bestaan van glandulaire intra-epitheliale neoplasie kan exconisatie de voorkeur hebben. Voordeel in dat geval is dat de snijranden van het verwijderde weefsel te beoordelen zijn en sneller duidelijk is of het weefsel radicaal verwijderd is.^[3]
- Voor sterk gemotiveerde vrouwen met CIN 3, of persisterende CIN 2, met een behandelindicatie en met een nog bestaande (latente) kinderwens, is *off-label* vaginale imiquimod-behandeling (crème) een alternatief. Imiquimod-behandeling is belastend voor patiënten vanwege de lange duur van de behandeling (16 weken) en dus ook de lange duur dat ongunstige effecten aanwezig zijn. Het voordeel is dat imiquimod geen lange termijn gevolgen heeft betreffende de zwangerschap. Gezien de lage kwaliteit van bewijs op dit moment, adviseert de richtlijn om vrouwen die gemotiveerd zijn voor imiquimod-behandeling te includeren in lopende studies.^[3]

Volgens de *HPV-vaccinatie Factsheet* van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2022)^[5] is er mogelijk gezondheidswinst te behalen door HPV-vaccinatie vóór of na de behandeling van voorstadia van

cervixcarcinoom (CIN 2 en 3). Het overwegen van vaccinatie dient plaats te vinden na adequate voorlichting over kosten en effectiviteit. De richtlijn stelt ook dat de beschikbare vaccins geen therapeutisch effect hebben op al aanwezige (pre-)maligne afwijkingen. Ook volgens de *CIN, AIS en VAIN richtlijn* van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) (2021)^[3] is HPV-vaccinatie vóór of na behandeling van CIN 2 of CIN 3 te overwegen, maar uitsluitend na voorlichting aan de patiënte over de kosten.

Verzoek van de beroepsgroep

In juli 2022 verzocht de Werkgroep Cervix Uteri van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG-WCU) het Zorginstituut om HPV-vaccinatie op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor personen met een aantoonbaar verhoogd risico op HPV-gerelateerde kanker. Reden daarvoor was dat studies lieten zien dat HPV-vaccinatie rondom behandeling van een CIN 2-3 tot een 60% vermindering van nieuwe HPV-gerelateerde afwijkingen leidt. HPV-vaccinatie van deze groep met verhoogd risico heeft als voordeel minder HPV-gerelateerde voorstadia van kanker, maar ook minder vroeggeboortes en couveusekinderen met risico op een levenslange beperking. Op grond van deze bevindingen is in de *richtlijn CIN, AIS en VAIN* opgenomen dat HPV-vaccinatie besproken wordt met vrouwen die een behandeling hebben ondergaan. Dit leidde ertoe dat steeds meer vrouwen zich laten vaccineren. Dit is voor eigen kosten, die 450-500 euro per vrouw bedragen. Omdat er grote groepen patiënten zijn die deze prijs niet kunnen betalen, ontstaat er een ongelijkheid in gezondheid onder de bevolking in Nederland. Dit is volgens de NVOG onwenselijk. Omdat op oudere leeftijd de diversiteit van HPV-types groter is die met name de baarmoederhalskanker veroorzaken, pleit de NVOG ervoor een vaccin te kiezen met de grootste effectiviteit. Dat vertaalt zich naar het 9-valente vaccin. Voor het 9-valente is echter nog geen onderzoek beschikbaar naar de effectiviteit van het vaccin in de populatie waarin vergoeding wordt aangevraagd.

Geregistreerde HPV-vaccins

Er zijn drie HPV-vaccins geregistreerd: 2vHPV (Cervarix®), 4vHPV (Gardasil®) en 9vHPV (Gardasil 9®) (**tabel 1**). Het 2vHPV-vaccin wordt in het Rijksvaccinatieprogramma gebruikt.^[5] Het 2vHPV-vaccin beschermt tegen typen 16 en 18, het 4vHPV-vaccin beschermt tegen typen 6, 11, 16 en 18, en het 9vHPV-vaccin beschermt tegen typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58. Het 2vHPV-vaccin beschermt net als het 4vHPV-vaccin tegen de hoog risico (hr)HPV-typen 16 en 18. Zogenaemde hrHPV-typen zijn geassocieerd met maligniteiten en de voorloperlaesies daarvan.^[11] De laag risico (lr)HPV-typen 6 en 11, die aan het 4vHPV-vaccin zijn toegevoegd, veroorzaken laesies die niet zullen ontaarden in een carcinoom. De hrHPV-typen 16 en 18, die zijn opgenomen in het 2vHPV- en 4vHPV-vaccin, zijn verantwoordelijk voor 47% van de HPV-gerelateerde voorstadia en 75% van de HPV-gerelateerde kankers. Het 9vHPV-vaccin beschermt tegen 7 verschillende hrHPV-typen. Deze 7 hrHPV-typen veroorzaken ongeveer 82% van de voorstadia en 90% van de HPV-gerelateerde kankers.^[12, 5, 13] Daaruit valt op te maken dat het 9vHPV-vaccin de breedste bescherming biedt.

Tabel 1: Overzicht van de geregistreerde vaccins en hun eigenschappen

	<i>2vHPV-vaccin (Cervarix®)</i>	<i>4vHPV-vaccin (Gardasil®)</i>	<i>9vHPV-vaccin (Gardasil 9®)</i>
<i>Aantal HPV-typen</i>	2 (16 en 18)	4 (6, 11, 16 en 18)	9 (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58)
<i>Aantal hrHPV-typen</i>	2 (16 en 18)	2 (16 en 18)	7 (16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58)
<i>Aantal lrHPV-type</i>	0	2 (6 en 11)	2 (6 en 11)
<i>Verantwoordelijk voor HPV-gerelateerde voorstadia (%)</i>	47%	47%	82%
<i>Verantwoordelijk voor HPV-gerelateerde kankers (%)</i>	73%	73%	90%

hrHPV-typen: HPV-typen met een hoog risico (hr) zijn geassocieerd met maligniteiten en de voorloperlaesies daarvan.
lrHPV-typen: HPV-typen met een laag risico (lr) veroorzaken laesies die niet zullen ontaarden in een carcinoom. Zo veroorzaken lrHPV-type 6 en 11 een substantieel deel van de genitale wratten (90%) en een klein deel van de laaggradige CIN-laesies (10-15%).^[11]

Het 4vHPV-vaccin en het 9vHPV-vaccin zijn van dezelfde registratiehouder en worden op vergelijkbare wijze geproduceerd. De verwachting is dat de resultaten van het 9vHPV-vaccin gelijk zullen zijn voor de vier oorspronkelijke HPV-typen in het vaccin, en dat het daarnaast bescherming biedt tegen vijf andere HPV-typen. Hierbij dient de kanttekening geplaatst te worden dat er volgens de SmPC nadrukkelijk geen bewijs bestaat voor de onderlinge vervangbaarheid van de twee vaccins.^[1] Daarentegen is het onwaarschijnlijk dat het 9vHPV-vaccin *minder* effect laat zien dan het 4vHPV-vaccin. De extrapolatie van de effecten die in de literatuur worden gevonden voor het 4vHPV-vaccin naar een verwacht effect van het 9vHPV-vaccin is daarom acceptabel.

Therapeutisch effect 9vHPV-vaccin (Gardasil 9®)^[1]

In de SmPC van het 9vHPV-vaccin staat dat het 9vHPV-vaccin uitsluitend voor profylactisch gebruik is en dat het vaccin geen effect heeft op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Van het vaccin is niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft. Daarom is het vaccin *niet* bedoeld voor de behandeling van cervix-, vulva-, vagina- en anuscarcinoom, hooggradige cervicale, vulvaire, vaginale en anale dysplastische laesies of genitale wratten. Het is ook *niet* bedoeld ter preventie van de progressie van andere vastgestelde, aan HPV-gerelateerde laesies. Het 9vHPV-vaccin voorkomt geen laesies ten gevolge van een vaccin-HPV-type bij personen die op het moment van vaccinatie met dit HPV-type zijn geïnfecteerd.

Vergelijkende behandeling

De behandelrichtlijnen adviseren HPV-vaccinatie vóór of ná de behandeling van voorstadiën van cervixcarcinoom (CIN 2-3). Uit de productinformatie (SmPC) van het 9vHPV-vaccin valt op te maken dat 9vHPV-vaccinatie enkel in te zetten is voor de actieve immunisatie ter preventie van nieuwe laesies. Er zijn drie HPV-vaccins geregistreerd. Geen van deze vaccins is opgenomen in het GVS. De vergelijkende behandeling is daarom géén vaccinatie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van 9-valent humaan papillomavirusvaccin (9vHPV-vaccin) (Gardasil 9®) voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3) vergeleken met afwachtend beleid?

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Vrouwen die behandeld zijn voor voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3)
Interventie	9vHPV-vaccin (Gardasil 9®)
Controle-interventie	Geén vaccinatie
Cruciale uitkomsten	Recidief CIN 2-3 Vroeggeboortes Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	In studies wordt uitgegaan van een follow-up duur van minstens 2 jaar.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimaal passende studieopzet om de effectiviteit van 9vHPV-vaccin aan te tonen in vergelijking met geén vaccinatie een gerandomiseerd, geblindeerd, vergelijkend onderzoek is.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Recidief CIN 2-3

Volgens de beroepsgroep is het voorkómen van een recidief HPV-gerelateerde afwijking een cruciale uitkomst. De verwachting is dat de recidiefkans op andere plaatsen (vulva, vagina en anus) afneemt als de recidiefkans op CIN 2-3 afneemt. Voor vulva afwijkingen is dit reeds aangetoond.^[14]

Klinische relevantiegrens: De beroepsgroep geeft aan een reductie van >50% op recidief CIN 2-3 klinisch relevant te vinden en baseert zich daarbij onder andere op de publicatie van Joura et al.^[14]

Vroeggeboortes

HPV-vaccinatie voorkomt naast potentieel levensbedreigende ziekte ook fertiliteitsbedreigende ziekte bij relatief jonge patiënten. De beroepsgroep benadrukte in zijn aanvraag dat door vroeggeboorte te voorkómen, gedurende een heel mensenleven substantiële schade, zoals risico op een levenslange beperking, te voorkómen is.

Klinische relevantiegrens: Niet bekend.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomst. Daarnaast geeft het Zorginstituut in dit rapport een overzicht van de

ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij gebruik van het 9vHPV-vaccin.
Klinische relevantiegrens: Niet bekend.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomst in de Gradebeoordeling.
Klinische relevantiegrens: Niet bekend.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over het 9-valent humaan papillomavirusvaccin voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)^[1] van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met het 2v-, 4v- of het 9vHPV-vaccin bij vrouwen die zijn behandeld voor voorstadia van cervixcarcinoom.

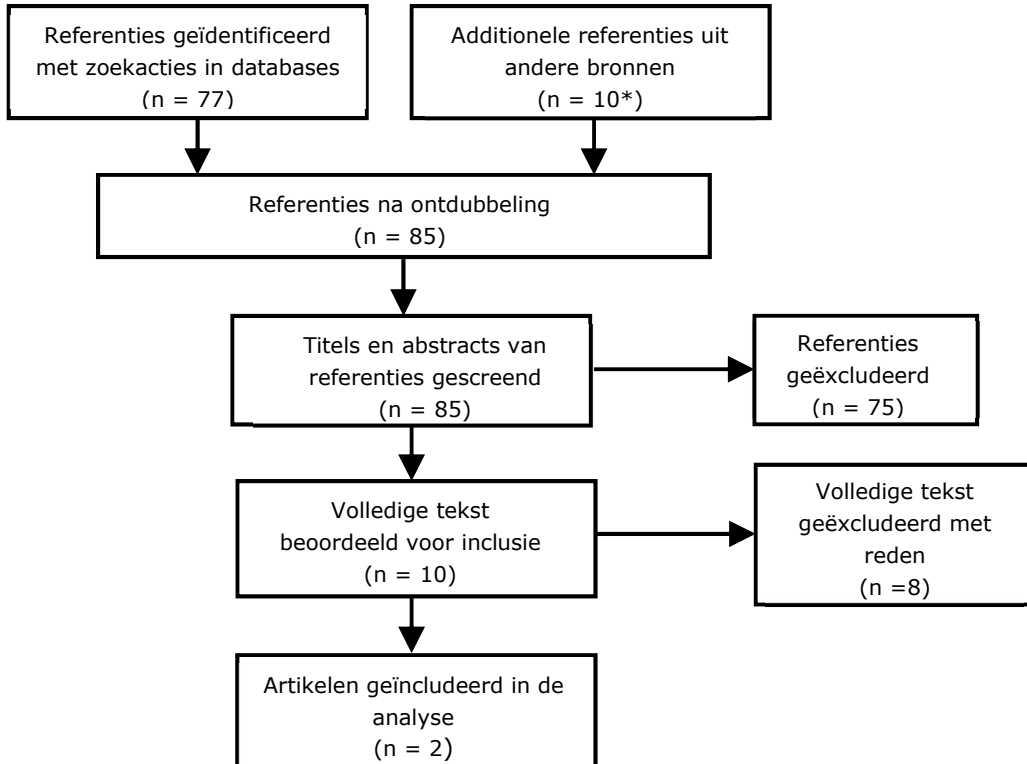
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen (*state of the art*, niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 85 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



* Vijf publicaties aangeleverd door de registratiehouder en vijf publicaties van (retrospectieve analyses van) RCT's die zijn geïncludeerd in de verschillende meta-analyses.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

In twee gerandomiseerde, gecontroleerde, *open-label* studies kregen niet-zwangere vrouwen <45 jaar die behandeld zijn óf in aanmerking komen voor behandeling van CIN-laesies twee of drie vaccinaties met het 4vHPV-vaccin (Karimi-Zarchi *et al.* (2020)^[15] en Pieralli *et al.* (2018)^[16].

Het betroffen *single centre* studies. In de studie van Pieralli *et al.* (2018) werden 178 vrouwen geïncludeerd en in de studie van Karimi-Zarchi *et al.* (2020) 312 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 32,0 jaar (Pieralli *et al.*) en 32,6 jaar (Karimi-Zarchi *et al.*). In de studie van Pieralli *et al.* was bij 16,9% van de patiënten sprake van laaggradige squameuze intra-epitheliale laesies in de baarmoeder (CIN1) en bij 83,1% van de patiënten was sprake van hooggradige squameuze intra-epitheliale laesies in de baarmoeder (CIN 2-3). In de studie van Karimi-Zarchi *et al.* was sprake van CIN 1 bij 33,1% van de patiënten, van CIN 2 bij 35,1% van de patiënten en van CIN3 bij 31,8% van de patiënten.^[15, 16]

In de studie van Pieralli *et al.* (2018) werden vrouwen drie maanden ná behandeling van de CIN-laesie gevaccineerd, terwijl in de studie van Karimi-Zarchi *et al.* (2020) vrouwen kort vóór behandeling van de CIN-laesie werden gevaccineerd. Behandeling van CIN-laesies bestond in de studie van Pieralli *et al.* (2018) uit conisatie en in de studie van Karimi-Zarchi *et al.* (2020) uit liexcisie of conisatie. In beide studies was terugkerende ziekte de primaire uitkomst. De follow-

up duur in de studie van Pieralli *et al.* (2018) was ten minste 3 jaar en in de studie van Karimi-Zarchi *et al.* (2020) was de follow-up duur 2 jaar.^[15, 16]

Bijlage 2 geeft een overzicht van de studiekekenmerken van de geïncludeerde studies. **Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

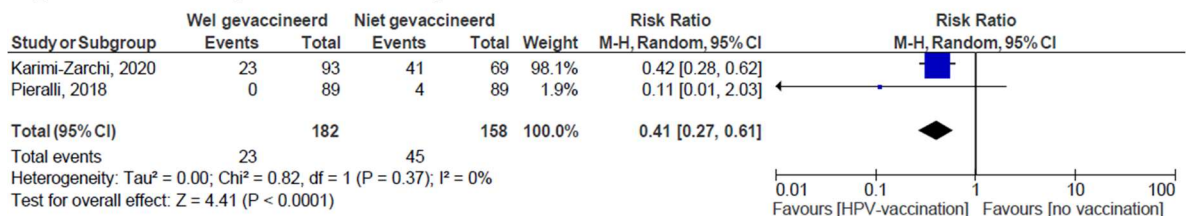
De beoordeling van het risico op bias staat in **bijlage 6**. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 7**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Recidief CIN 2 of 3

In twee studies met in totaal 420 patiënten en een follow-up duur tussen de 2 en 3 jaar, werd het effect van HPV-vaccinatie vergeleken met géén vaccinatie in de preventie van een recidief CIN. In de HPV-vaccinatiearmen kreeg 23 van de 182 patiënten (12,6%) een recidief CIN 2 of 3. In de niet-vaccinatie-armen waren dit 45 van de 158 patiënten (28,5%). Het bijbehorende relatieve risico (RR) is 0,41 (95%-BI:0,27–0,61); zie **figuur 1**.

GRADE-conclusie: Aanvullende HPV-vaccinatie resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op terugkerende CIN 2 of 3 [bewijs van lage kwaliteit vanwege: **risico op bias** (er zijn meer vrouwen uitgevallen in de controlegroep dan de interventiegroep (50 vs. 20 vrouwen), mogelijk veroorzaakt door niet blinding) en **onnauwkeurigheid** (één van de klinische relevantiegrenzen wordt overschreden)].

Figuur 1: Forest-plot meta-analyse 'recidief CIN 2 of 3'



Vroeggeboortes

Er zijn geen publicaties van RCT's die rapporteren over de effectiviteit van het 9vHPV-vaccin (of 4vHPV-vaccin of 2vHPV-vaccin) en het risico op vroeggeboortes bij vrouwen die zijn behandeld voor CIN 2 of CIN 3.

GRADE-conclusie: Het effect van aanvullende HPV-vaccinatie op de kans op vroeggeboorte is onbekend. Dit omdat *evidence* ontbreekt voor deze uitkomst.

3.3.1 Overige overwegingen

Beoordeling bewijs

De effectiviteit van aanvullende HPV-vaccinatie bij vrouwen die chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 is onderzocht in twee RCT's (Karimi-Zarchi, Pieralli). Aanvullende HPV-vaccinatie verlaagt de kans op recidief CIN 2-3 (RR=0,41 (95%-BI:0,27–0,61)). Dit effect is mogelijk klinisch relevant. De beroepsgroep gaf voorafgaand aan de beoordeling aan een reductie van >50% op recidief CIN 2-3 klinisch relevant te vinden. Er is onzekerheid over het effect omdat er een kans bestaat dat het effect niet klinisch relevant is, aangezien het 95%-betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens overschrijdt. Daarnaast is er risico op bias. Zo zijn patiënten in beide RCT's niet geblindeerd. Voor het eindpunt recidief CIN2-3 is de

verwachting dat dit niet veel zal uitmaken. Echter, in de studie van Karimi-Zarchi et al. zijn er in totaal 70 vrouwen uitgevallen die vervolgens ook niet zijn meegenomen in de analyse (n=20 van de 158 in de vaccinatie-arm en n=50 van de 154 in de niet-vaccinatie-arm). Redenen om vrouwen uit te sluiten van de analyse waren zwangerschap, het ontvangen van slechts één dosis van het vaccin, ernstige allergische reactie en niet meewerken aan cytologisch onderzoek. In de niet-vaccinatiegroep was de uitval vanwege niet meewerken aan cytologisch onderzoek opvallend hoger dan in de HPV-vaccinatiegroep (49 vrouwen vs. 7 vrouwen).^[15] De niet-geblindeerde studieopzet heeft hier mogelijk aan bijgedragen.

De selectie van patiënten en het moment van vaccineren verschilt tussen de twee geïnccludeerde RCT's. Vrouwen in de studie van Pieralli et al. (2018) werden geïnccludeerd en gerandomiseerd als drie maanden na chirurgische behandeling van CIN-laesies geen HPV gedetecteerd werd in het uitstrijkje. Na randomisatie, dus 3 maanden na chirurgische behandeling van CIN-laesies, kregen vrouwen in de HPV-vaccinatiearm een eerste HPV-vaccinatie.^[16] In de studie van Karimi-Zarchi et al. (2020) werden vrouwen *voorafgaand* aan chirurgische behandeling van CIN-laesies geïnccludeerd en gerandomiseerd. De eerste vaccinatie werd gegeven op het moment van behandeling van CIN.^[15] De kans op terugkeer of residuele ziekte na behandeling is zo'n 17%.^[17] Dit maakt dat de kans op detectie van recidief CIN 2-3 groter is in de studie van Karimi-Zarchi et al.. Ondanks het verschil in moment van toediening lijkt HPV-vaccinatie zinvol zowel kort voor, als tot drie maanden na chirurgische behandeling van CIN 2-3.

De RCT's waren niet opgezet om een verschil in vroeggeboortes aan te tonen, daarvoor is de follow-up duur te kort. Het is dus nog onbekend of HPV-vaccinatie vroeggeboortes en het daaraan verbonden risico op een levenslange beperking kan voorkómen. Wel is bekend dat lixexcisie en exconisatie het risico op vroeggeboortes verhogen.^[3] Het is daarom aannemelijk dat door het risico op recidief CIN 2-3 te verkleinen, het risico op een volgende lixexcisie of exconisatie kleiner wordt, en daarmee het toenemende risico op vroeggeboorte in geval van een zwangerschap. Gelet op de patiëntpopulatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd – vrouwen in vruchtbare leeftijd – is dit een zeer relevant eindpunt. Het is echter onwaarschijnlijk dat er een verschil in vroeggeboortes aangetoond kan worden in een klinische studie, aangezien de follow-up onhaalbaar wordt om een dusdanig verschil aan te kunnen tonen.

De effectiviteit van 9vHPV-vaccin als aanvulling op chirurgische behandeling voor CIN 2-3 is nog niet onderzocht. In de RCT's die zijn geïnccludeerd voor deze beoordeling werd het 4vHPV-vaccin toegepast. Het 4vHPV-vaccin is van dezelfde registratiehouder als het 9vHPV-vaccin. Beide vaccins worden op een vergelijkbare wijze geproduceerd. De verwachting is dat de resultaten van het 9vHPV-vaccin gelijk zullen zijn voor de vier oorspronkelijke HPV-typen in het vaccin, en dat het daarnaast bescherming biedt tegen vijf andere HPV-typen. Dit maakt dat ondanks de indirectheid van het bewijs, op dit punt geen onzekerheid wordt gezien.

Een Nederlandse studie waarin het effect van het 9vHPV-vaccin wordt onderzocht op de eerdergenoemde cruciale uitkomstmaten loopt ten tijde van deze beoordeling nog. De verwachte voltooiingsdatum is oktober 2024.^[18, 19] De resultaten van deze studie zijn op het moment nog niet gepubliceerd.

Ondersteunende meta-analyses

Er zijn een tweetal meta-analyses gepubliceerd waarin het effect van HPV-vaccinatie op een recidief CIN is onderzocht, namelijk Eriksen et al. (2022)^[20] en Kechagias et al. (2022)^[21]. In beide meta-analyses zijn de RCT's van Pieralli et al. (2018) en Karimi-Zarchi et al. (2020) meegenomen. In beide meta-analyses zijn dit ook de enige interventionele studies die zijn geïnccludeerd. De meta-analyses verschillen in het aantal publicaties van observationele studies die zijn meegenomen. Dit omdat er in de meta-analyse van Eriksen et al. (2022) specifiek is gekeken naar een recidief CIN2+, waar er in de meta-analyse van Kechagias et al. (2022) is gekeken naar een recidief CIN, ongeacht de stadiëring. Wel is er een analyse toegevoegd voor de incidentie van recidief CIN2+. In de meta-analyse van Eriksen et al. waren 9 publicaties geïnccludeerd (RCT=2, observationeel=7) met in totaal 19.971 deelnemers. De *odds ratio* (OR) voor een recidief CIN2+ werd afzonderlijk bepaald voor de RCT's en voor de observationele

studies. De OR voor de recidiefkans in de RCT's was 0,29 (95%-BI: 0,16 – 0,53) en 0,54 (95%-BI: 0,21 – 1,35) in de observationele studies.

In de meta-analyse van Kechagias et al. zijn 18 publicaties geïncludeerd, waarvan 11 studies zijn meegenomen voor het eindpunt 'recidiefkans CIN2+' met in totaal 19.909 deelnemers. De HR voor de recidiefkans CIN2+ was hierbij 0,43 (95%-BI: 0,30 – 0,60). Beide meta-analyses toonden een mogelijk klinisch relevant verschil aan in het voorkomen van een recidief CIN2+. In beide meta-analyse stellen de auteurs dat de kwaliteit van het bewijs matig tot zeer laag is en dat er meer onderzoek van hogere kwaliteit noodzakelijk is om een robuuste conclusie te kunnen trekken over de relatieve effectiviteit van vaccinatie ten opzichte van geen vaccinatie. De meta-analyses zijn hierdoor meegenomen als ondersteunend bewijs.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten van het 9vHPV-vaccin waren reacties op de injectieplaats (84,8% van de gevaccineerde personen) en hoofdpijn (13,2% van de gevaccineerde personen). Deze ongunstige effecten waren doorgaans licht of matig van intensiteit, en deden zich voor binnen 5 tot 15 dagen na vaccinatie. Het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten tijdens klinisch geneesmiddelonderzoeken was 0,1%. In een klinisch onderzoek waaraan 640 personen tussen 27 t/m 45 jaar en 570 personen tussen 16 t/m 26 jaar deelnamen, was het veiligheidsprofiel van 9vHPV-vaccin vergelijkbaar bij de twee leeftijdsgroepen.^[1]

Tabel 2 laat ongunstige effecten zien die minstens mogelijk verband hielden met de vaccinatie en die bij personen die 9vHPV-vaccin kregen werden waargenomen met een frequentie van minstens 1% binnen het totaal van 7 klinische onderzoeken.

Tabel 2: Ongunstige effecten van 9-valent humaan papillomavirusvaccin voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom.

9vHPV-vaccin	
<i>meest frequent (≥1/100)</i>	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, vermoeidheid, op de injectieplaats: pijn, zwelling, erytheem, pruritus, bloeditstorting
<i>ernstig</i>	-

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

In de studies van Karimi-Ziachi et al en Pieralli et al werden in géén van de armen (beide studies, zowel gevaccineerd als niet gevaccineerd) ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd. Een relatief risico (RR) is in dat geval niet te berekenen. Gesteld kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen het wel of niet vaccineren wat betreft ernstige ongunstige effecten.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de studie van Karimi-Zarchi et al. (2020) werden 2 van de in totaal 312 gerandomiseerde vrouwen niet meegenomen in de veiligheidsanalyse vanwege een ernstige allergie tegen HPV-vaccins. Het is echter onduidelijk of dit voor of na de eerste injectie was geconstateerd. In de studie van Pieralli et al. (2018) staakten geen van de vrouwen de behandeling. Gesteld kan worden dat er geen klinisch relevant verschil bestaat in het aantal stakers bij patiënten die wel gevaccineerd worden ten opzichte van patiënten die niet gevaccineerd worden.

3.4.1 Overige overwegingen

Bij vrouwen die chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 verhoogt aanvullende HPV-vaccinatie de kans op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten waarschijnlijk *niet*. Dit is in lijn met de ervaring die is opgedaan met het 9vHPV-vaccin in zeven onderzoeken waarbij in totaal 15.776 personen 9vHPV-vaccin kregen toegediend. Buiten de standaard voorzorgsmaatregelen, zoals aanwezigheid van adequaat medisch toezicht en behandeling voor het geval dat een zeldzame anafylactische reactie optreedt na toediening van het vaccin, hoeven voor toediening geen aanvullende maatregelen te worden genomen.^[1]

Of het effect van aanvullende HPV-vaccinatie bij vrouwen die chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten beïnvloed is zeer onzeker, maar ook zeer klein. In de onderzoeken bij personen van 9 t/m 26 jaar oud (15.776 personen in totaal) staaakte namelijk slechts 0,1% hun deelname aan een onderzoek vanwege ongewenste ervaringen.^[1] In de studie van Karimi-Zarchi et al. was dat 0,6%.^[15] Daarmee lijkt het 9vHPV-vaccin veilig toepasbaar.

Voor deze beoordeling maken we gebruik van RCT's die de effectiviteit en veiligheid van 4vHPV-vaccin onderzoeken binnen de populatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. In de SmPC van 9vHPV-vaccin is opgenomen dat er geen gegevens over veiligheid beschikbaar zijn die uitwisselbaarheid van 9vHPV-vaccin met het 4vHPV-vaccin ondersteunen.^[1] Aangezien 9vHPV-vaccin van dezelfde registratiehouder is als 4vHPV-vaccin, en de vaccins op een vergelijkbare wijze worden geproduceerd, is de verwachting dat de vaccins op de uitkomsten *ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten* en *stakers als gevolg van ongunstige effecten* niet klinisch relevant van elkaar zullen verschillen. Bovendien zijn al veel veiligheidsgegevens bekend van 9vHPV-vaccin bij personen die de vaccinatie toegediend kregen zonder dat ze chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 en die tonen aan dat het vaccin veilig toe te passen is.

3.5 Ervaring

Het 9vHPV-vaccin is sinds 2015 beschikbaar op de Nederlandse markt^[1] en verkrijgbaar via de GGD's in Nederland. Met uitzondering op Noorwegen, Finland en Nederland (2vHPV-vaccin) wordt het 9vHPV-vaccin inmiddels in Europa in (Rijks)vaccinatieprogramma's gebruikt. Sinds de registratie in 2015 werden meer dan 200 miljoen doses van het 9vHPV-vaccin wereldwijd gedistribueerd. Daarmee is de ervaring met dit vaccin binnen de populatie die dit vaccin via het (Rijks)vaccinatieprogramma krijgt voldoende. De ervaring binnen de groep waarvoor vergoeding wordt aangevraagd (patiënten die niet binnen het rijksvaccinatieprogramma worden gevaccineerd) is beperkter. De ervaring met 9-valent humaan papillomavirusvaccin is weergegeven in **tabel 3**.

Tabel 3: Ervaring met 9vHPV-vaccin

9-valent humaan papillomavirusvaccin	
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (met name in het kader van (Rijks)vaccinatieprogramma's)
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.^[1] In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Bij personen die aan een acute ernstige ziekte lijden die gepaard gaat met koorts, dient de vaccinatie te worden uitgesteld.

Specifieke groepen

Er zijn geen gegevens over het gebruik van 9vHPV-vaccin bij personen met een verzwakte immuunrespons. Het is mogelijk dat personen met een verzwakte immuunrespons niet zullen reageren op het vaccin.

Dit vaccin dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij personen met trombocytopenie of een bloedstollingsstoornis, omdat bij deze personen een bloeding kan optreden na een intramusculaire toediening.

Het advies is vaccinatie met 9vHPV-vaccin uit te stellen tot na de zwangerschap. Het 9vHPV-vaccin is wel te gebruiken tijdens de borstvoeding.

Interacties

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden waarbij de veiligheid en immunogeniciteit werden beoordeeld bij personen die in de 3 maanden voorafgaand aan de vaccinatie immunoglobuline of bloedproducten gekregen hadden.

Waarschuwingen en voorzorgen

Dit vaccin is uitsluitend voor profylactisch gebruik en heeft geen effect op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Van dit vaccin is niet aangetoond dat het een therapeutisch effect heeft.

Het 9vHPV-vaccin voorkomt geen laesies ten gevolge van een vaccin-HPV-type bij personen die op het moment van vaccinatie met dit HPV-type zijn geïnfecteerd. Bij de beslissing om een persoon te vaccineren dient daarom rekening gehouden te worden met het risico van eerdere blootstelling aan HPV en het potentiële voordeel van de vaccinatie.

Routinematige cervicale screening blijft uitermate belangrijk.

3.7 Gebruiksgemak

Het 9vHPV-vaccin dient door middel van een intramusculaire injectie te worden toegediend. Bij voorkeur wordt het toegediend ter hoogte van de musculus deltoideus in de bovenarm of in het hogere anterolaterale gebied van de dij. Het 9vHPV-vaccin wordt toegediend volgens een schema van 2 doses (0 en 6/12 maanden) of 3 doses (0, 2 en 6 maanden).^[1] De beroepsgroep gaat uit van 3 doses voor de patiëntenpopulatie uit deze beoordeling. Het gebruiksgemak van 9-valent humaan papillomavirusvaccin is weergegeven in **tabel 4**.

Tabel 4: Gebruiksgemak van 9-valent humaan papillomavirusvaccin vergeleken met géén vaccinatie

9-valent humaan papillomavirusvaccin/HPV-vaccin	
Toedieningswijze	Intramusculaire injectie
Toedieningsfrequentie	Schema van 2 doses (0 en 6-12 maanden) of 3 doses (0, 2 en 6 maanden)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport of het 9-valent humaan papillomavirusvaccin (9vHPV-vaccin) (Gardasil 9®) voldoet aan de Stand van de Wetenschap en Praktijk voor de preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3). In deze beoordeling is de vergelijkende behandeling 'géén vaccinatie'. Hierbij heeft het Zorginstituut de gunstige effecten (preventie recidief CIN 2-3, vroeggeboortes) en de ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten, stakers ten gevolge van ongunstige effecten), samen met de toepasbaarheid, ervaring en het gebruiksgemak beoordeeld om tot een conclusie te komen over de waarde van het 9vHPV-vaccin.

Er zijn drie HPV-vaccins geregistreerd door de EMA: het 2vHPV-vaccin, het 4vHPV-vaccin en het 9vHPV-vaccin. De effectiviteit van het 9vHPV-vaccin (Gardasil 9®) is tot nog toe onderzocht in niet-risicogroepen die dit vaccin krijgen ter preventie van HPV-geïnduceerde ziektes. De registratie waarvoor op dit moment vergoeding wordt aangevraagd, betreft patiënten met een hoog risico op een recidief CIN2-3. Deze aanvraag wordt gesteund door de beroepsgroep. In de richtlijnen is reeds opgenomen dat HPV-vaccinatie vóór of na behandeling van CIN 2-3 te overwegen is, maar uitsluitend na voorlichting aan de patiënte over de kosten. Omdat het HPV-vaccin niet is opgenomen in het GVS, moeten vrouwen hier zelf voor betalen. Dit leidt tot ongelijkheid. De beroepsgroep benaderde daarom het Zorginstituut. Op verzoek van het Zorginstituut diende de registratiehouder van het 9vHPV-vaccin een vergoedingsdossier in. Daarbij pleit de beroepsgroep voor het 9vHPV-vaccin, omdat dit vaccin beschermt tegen zeven hoog risico HPV-varianten (veroorzakers van 90% van de baarmoederhalskankers), terwijl het 2vHPV-vaccin en het 4vHPV-vaccin bescherming bieden tegen twee hoog risico HPV-varianten (veroorzakers van 73% van de baarmoederhalskankers).

De effectiviteit van HPV-vaccinatie bij vrouwen die chirurgisch zijn behandeld voor CIN 2-3 is onderzocht in twee RCT's (Pieralli et al., Karimi-Zarchi et al.). Aanvullende HPV-vaccinatie met het quadrivalente HPV-vaccin verlaagt de kans op recidief CIN 2-3 (RR=0,41 (95%-BI:0,27-0,61)). Dit effect is mogelijk klinisch relevant, waarbij het bewijs van lage kwaliteit is. Wat betreft een risicoreductie voor vroeggeboortes zijn er nog geen gegevens beschikbaar. Op theoretische gronden kan gesteld worden dat het risico op vroeggeboorte lager is met vaccinatie, omdat de chirurgische behandeling van CIN2-3 gepaard gaat met een hoger risico op vroeggeboorte. Het voorkómen van een recidief CIN2-3 (door vaccinatie) zou dan indirect ook het risico op vroeggeboorte kunnen verkleinen.

Wat betreft de veiligheid komen reacties op de injectieplaats het meest voor. Er waren 2 vrouwen in de studie van Karimi-Zarchi et al. die niet meegenomen waren in de veiligheidsanalyse door een allergische reactie op HPV-vaccins. Het is echter onduidelijk of dit voor of na de eerste injectie bekend was. Het 9vHPV vaccin lijkt daarmee veilig toepasbaar.

In de SmPC-tekst (productinformatie) van 9vHPV-vaccin staat nadrukkelijk dat het vaccin uitsluitend voor profylactisch gebruik is en dat het geen effect heeft op actieve HPV-infecties of al aanwezige klinische ziekte veroorzaakt door HPV. Bij de beslissing om een persoon te vaccineren dient volgens de SmPC-tekst daarom rekening gehouden te worden met het risico van eerdere blootstelling aan HPV en het potentiële voordeel van de vaccinatie. Dit is de reden waarom de beroepsgroep de voorkeur uitspreekt voor het 9vHPV-vaccin ten opzichte van het 2vHPV-vaccin en 4vHPV-vaccin. De kans dat de vrouw met een verhoogd risico op HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de baarmoederhals, schaamlip, vagina en anus wordt beschermd tegen blootstelling aan nieuwe varianten van HPV, is daarmee groter.

Effectiviteitsgegevens van het 9vHPV vaccin (in plaats van het bivalente of quadrivalente vaccin) bij vrouwen die zijn behandeld voor CIN 2-3 zijn nog niet bekend. Een lopende studie in Nederland (VACCIN-studie) zou een sterkere mate van bewijs kunnen geven, aangezien het

effect van het 9vHPV vaccin hierin wordt onderzocht op de uitkomstmaten zoals beoordeeld in dit rapport (preventie recidief CIN2-3, vroeggeboortes). De studie is naar verwachting in het najaar van 2024 afgerond. De beroepsgroep verzocht echter het 9vHPV vaccin bij voorbaat op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), aangezien dit geneesmiddel reeds is opgenomen in de behandelrichtlijnen en omdat er geen andere behandelopties zijn voor vrouwen met een hoog risico op een recidief CIN2-3.

4.2 Eindconclusie

9-valent humaan papillomavirusvaccin voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut concludeert dat er op[dit moment onvoldoende bewijs is voor een meerwaarde van het 9valente HPV-vaccin ten opzichte van géén vaccinatie.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies
niet van toepassing

5.2 Nieuw advies
niet van toepassing

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2024 met de volgende zoektermen:

("Papillomavirus vaccine" OR "papillomavirus vaccination" OR "HPV vaccine" OR "HPV vaccination" OR "HPV vaccination status") AND (treatment OR therapy OR prevention OR "large loop excision procedure" OR LEEP OR conization OR ablation OR LLETZ) AND ("cervical intraepithelial neoplasia" OR "cervical dysplasia" OR "HPV related disease" OR recurrence) AND (placebo OR "no vaccination" OR "no vaccine")

De search in **PubMed** leverde 77 hits op. Daarvan leken in eerste instantie 3 meta-analyses aan de inclusiecriteria te voldoen:

- Eriksen *et al.* (2022): Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: a systematic review and meta-analysis.
- Lichter *et al.* (2020): Adjuvant human papillomavirus vaccine to reduce recurrent cervical dysplasia in unvaccinated women: a systematic review and meta-analysis.
- Bartels *et al.* (2020): Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis.

Daarnaast zijn vijf publicaties aangedragen door de registratiehouder. Daarvan kwamen er vier niet omhoog via onze eigen literatuursearch. Ook deze publicaties zijn overwogen voor inclusie:

- Karimi-Zarchi *et al.* (2020): Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial.
- Pieralli *et al.* (2018): Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease.
- Kechagias *et al.* (2022): Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis.
- Di Donato *et al.* (2022): HPV vaccination after primary treatment of HPV-related disease across different organ sites: a multidisciplinary comprehensive review and meta-analysis.

De verschillende meta-analyses includeerden in totaal vijf publicaties van verschillende (retrospectieve analyses van) RCT's. Daarvan includeerden we er twee:

- Karimi-Zarchi *et al.* (2020): Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial.
- Pieralli *et al.* (2018): Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease.

De drie geëxcludeerde (retrospectieve analyses van) RCT's en de vijf geëxcludeerde meta-analyses zijn opgenomen in **bijlage 3**.

Verder leverde deze search de publicatie van het studieprotocol van de VACCIN-studie op die we meenemen als achtergrondinformatie:

- Van de Laar *et al.* (2020): Adjuvant VACcination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomized controlled trial.^[18, 19]

De search in de **Cochrane Library** leverde vier Cochrane reviews op. Geen van deze reviews ging over de actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom (CIN 2-3).

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Pieralli <i>et al.</i> (2018) ^[16]	Niet-geblindeerde, gecontroleerde RCT Follow-up duur: ten minste 3 jaar	N=178	Vrouwen <45jaar behandeld voor CIN-laesies (conization) 3 maanden vóór vaccinatie. Exclusiecriteria, vastgesteld 3 maanden na behandeling van de CIN-laesies: - Positieve HPV-test, abnormale cervicale cytologie of HPV-gerelateerde ziekte tijdens colposcopie; - HIV- HBV- of HCV-positief of andere condities die de immuunrespons beïnvloeden; - Zwangerschap.	4vHPV-vaccin: 0, 2 en 6 maanden. n=89 Géén vaccinatie (alleen follow-up) n=89	Primaire uitkomst - Terugkerende ziekte Secundaire uitkomsten - Abnormale cytologie - Persistente abnormale cytologie* - Ernstige ongunstige effecten
Karimi-Zarchi <i>et al.</i> (2020) ^[15]	Niet-geblindeerde, gecontroleerde RCT (data-analisten wel geblindeerd) Follow-up duur: 2 jaar Géén ITT-analyse: Vrouwen die zwanger raakten, een enkele dosis van het vaccin ontvingen, ernstige allergieën hadden voor het HPV-vaccin of niet wilden meewerken (missende cytologie-resultaten) werden geëxcludeerd uit de analyse.	N=312	Niet-zwangere vrouwen 21-45 jaar oud, zonder abnormale resultaten op een eerder uitstrijkje, met niet meer dan vier seksuele partners gedurende hun leven, met histologisch bevestigde residuele of terugkerende CIN 1 of CIN 2-3 en die behandeld worden met conservatieve behandeling (<i>loop electrosurgical excision procedure (LEEP) of cold-knife conization</i>).	4vHPV-vaccin: dag 1, maand 2 en maand 6 en conservatieve behandeling n=158 analyse: n=138 Géén vaccinatie en conservatieve behandeling n=154 Analyse: n=104	Primaire uitkomst - Terugkerende ziekte (CIN 1-3) Secundaire uitkomsten - Terugkerende ziekte bij 2 vs. 3 doses van het 4vHPV-vaccin - Ongunstige effecten

* Persistent abnormale cervicale cytologie is gedefinieerd als twee opeenvolgende abnormale uitstrijkjes in zes maanden.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hildesheim <i>et al.</i> (2007) ^[22]	Het betreft een RCT bij vrouwen die bij inclusie HPV-positief bleken voor een bekend HPV-type. Niet om vrouwen die rondom de inclusieperiode behandeld worden of zijn voor CIN 2-3. Bovendien is CIN 2-3 niet de uitkomstmaat, maar een HPV-infectie. Een HPV-infectie staat niet gelijk aan CIN 2-3.
Joura <i>et al.</i> (2012) ^[14]	Dit betreft een retrospectieve analyse van twee RCT's. Patiënten werden geïnccludeerd als ze geen abnormale resultaten van een eerder uitstrijkje hebben. Binnen de groep patiënten die gedurende de follow-up duur van de studie een LEEP of <i>conization</i> behandeling ondergingen, werd beoordeeld of het 4vHPV-vaccin bescherming bood tegen een tweede hooggradige cervicale, vulvare of vaginale ziekte. Het gaat hier dus niet om personen die rondom de cervicale behandeling worden gevaccineerd om een volgende CIN 2-3, of erger te voorkomen.
Garland <i>et al.</i> (2016) ^[23]	Het betreft een post-hoc analyse van een RCT. Hetzelfde als bij Joura <i>et al.</i> (2012). Patiënten werden niet gevaccineerd rondom de behandeling voor CIN2-3.
Kechagias <i>et al.</i> (2022) ^[21]	Een meta-analyse aangeleverd door de registratiehouder, waarbij de RCT's van Karimi-Zachri <i>et al.</i> (2020) en Pieralli <i>et al.</i> (2018) zijn gepooled. <i>Deze meta-analyse nemen we mee als ondersteunend bewijs.</i>
Di Donato <i>et al.</i> (2022) ^[24]	Een meta-analyse aangeleverd door de registratiehouder, waarbij naast de RCT's van Karimi-Zachri <i>et al.</i> (2020) en Pieralli <i>et al.</i> (2018), ook de retrospectieve analyses van Joura <i>et al.</i> (2012) en de RCT van Hildesheim <i>et al.</i> (2007) zijn geïnccludeerd. De analyses van Joura <i>et al.</i> (2012) en Hildesheim <i>et al.</i> (2016) sluiten niet aan bij de PICO in dit farmacotherapeutisch rapport (zie toelichting bij de desbetreffende studies).
Eriksen <i>et al.</i> (2022) ^[20]	Een meta-analyse die omhoogkwam via de literatuursearch en die werd aangedragen door de registratiehouder, waarbij de RCT's van Karimi-Zachri <i>et al.</i> (2020) en Pieralli <i>et al.</i> (2018) zijn gepooled. <i>Deze meta-analyse nemen we mee als ondersteunend bewijs.</i>
Lichter <i>et al.</i> (2020) ^[25]	Een meta-analyse die omhoogkwam via de literatuursearch. De (retrospectieve analyses van de) RCT's van Hildesheim <i>et al.</i> (2007) en Joura <i>et al.</i> (2012) zijn geïnccludeerd. Omdat deze (retrospectieve analyses van) RCT's niet goed aansluiten bij de PICO, excluderen we deze meta-analyse.
Bartels <i>et al.</i> (2020) ^[26]	Een meta-analyse die omhoogkwam via de literatuursearch. De (retrospectieve analyses van de) RCT's van Hildesheim <i>et al.</i> (2007), Joura <i>et al.</i> (2012), Garland <i>et al.</i> (2016) zijn geïnccludeerd. Omdat deze (retrospectieve analyses van) RCT's niet goed aansluiten bij de PICO, excluderen we deze meta-analyse.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken 9-valent humaan papillomavirusvaccin)
FMS ^[3]	2015	CIN, AIS en VAIN
LCI van het RIVM ^[5]	2019	HPV-vaccinatie Factsheet

Bijlage 5: Baseline tabel

Baseline tabel Karimi-Zarchi et al. [15]

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the two groups

Variable	Control group (N = 104)	HPV vaccine group (N = 138)	P value
Age, (y)			
Min- Max	22–41	22–42	
Mean ± SD	33.04 ± 4.6	31.7 ± 4.8	0.5*
Marital status; N (%)			
Married	103 (99)	136 (98.5)	
Divorced	1 (1)	2 (1.45)	0.8**
CIN 1; N (%)	35 (33.7)	45 (32.6)	
CIN 2; N (%)	35 (33.7)	50 (36.2)	0.3***
CIN 3; N (%)	34 (32.6)	43 (31.2)	
Two-dose vaccination; N (%)	–	35 (26.4)	–
Three-dose vaccination; N (%)	–	103 (74.6)	

Abbreviations: Y year; N number; CIN Cervical intraepithelial neoplasia; SD Standard deviation, *Student's t test, ** Fisher's exact test, ***Chi-squared test

N.B.: Van de studie van Pieralli et al. zijn geen baseline tabellen beschikbaar.[16]

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel - Terugkerende CIN 2-3	Blinding of participants and personnel - Vroeggeboorte	Blinding of participants and personnel - Ernstige interventiereleerde ongunstige effecten	Blinding of participants and personnel - Stakers als gevolg van ongunstige effecten	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Karimi-Zarchi 2020	+	?	-	-	-	-	+	-	+	+
Pieralli 2018	+	+	+	+	-	-	?	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking 9-valent humaan papillomavirusvaccin versus géén vaccinatie voor actieve immunisatie ter preventie van HPV-gerelateerde premaligne laesies en carcinomen van de cervix, vulva, vagina en anus bij vrouwen na behandeling van voorstadia van cervixcarcinoom: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	9v	no	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Recidief CIN 2-3 (follow up: range 2 jaar tot 3 jaar; vastgesteld met: cytologie)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	23/128 (12.6%)	45/158 (28.5%)	RR 0.41 (0.27 tot 0.61)	138 minder per 1.000 (from 173 minder tot 84 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. In beide studies zijn patiënten niet geblindeerd. In de studie van Karimi-Zarchi et al. (2020) werden 80 van de 312 patiënten na randomisatie uitgesloten van analyse (25,6%) (n=20 in de vaccinatie-arm en n=50 in de niet-vaccinatie-arm). Redenen om vrouwen uit te sluiten van de analyse waren zwangerschap, het ontvangen van slechts één dosis van het vaccin, ernstige allergische reactie en niet meewerken aan cytologisch onderzoek. In de niet-vaccinatiegroep was de uitval vanwege niet meewerken aan cytologisch onderzoek hoger dan in de HPV-vaccinatiegroep (49 vrouwen vs. 7 vrouwen). Het niet blinderen heeft dus mogelijk indirect invloed gehad op de gemeten uitkomsten.

b. In de RCT's die zijn geïncludeerd werd het 4vHPV-vaccin toegepast. Het 4vHPV-vaccin is van dezelfde registratiehouder als het 9vHPV-vaccin. Beide vaccins worden op een vergelijkbare wijze geproduceerd. De verwachting is dat de resultaten van het 9vHPV-vaccin gelijk zullen zijn voor de vier oorspronkelijk HPV-typen in het vaccin, en dat het daarnaast bescherming biedt tegen vijf andere HPV-typen. Dit maakt dat we ondanks de indirectheid van het bewijs, op dit punt geen onzekerheid zien.

c. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen.

Literatuur

1. EMA (2024). SmPC Gardasil 9. Retrieved 18 april, 2024, from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>.
2. Kanker.nl (2023). HPV en Baarmoederhalskanker. Retrieved 18 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/algemeen/hpv-en-baarmoederhalskanker>.
3. Specialisten FM (2021). CIN, AIS en VAIN. Retrieved 18 april, 2024, from https://richtlijnen database.nl/richtlijn/cin_ais_en_vain/startpagina_-_cin_ais_en_vain.html.
4. kanker.nl (2024). Tien veelgestelde vragen over HPV en voorstadia van baarmoederhalskanker Retrieved 18 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/algemeen/tien-veelgestelde-vragen-over-hpv-en-voorstadia-van-baarmoederhalskanker>.
5. bestrijding LCIL (2022). HPV-vaccinatie factsheet. Retrieved 13 april, 2024, from <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hpv-vaccinatie>.
6. Kanker.nl (2020). Colposcopie bij afwijkend uitstrijkje. Retrieved 18 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/bevolkingsonderzoek-en-voorstadium/colposcopie-bij-afwijkend-uitstrijkje>.
7. kanker.nl (2020). Symptomen van baarmoederhalskanker. Retrieved 18 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/algemeen/symptomen-van-baarmoederhalskanker>.
8. Kanker.nl (2020). Behandeling van baarmoederhalskanker Retrieved 23 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/behandelingen/behandeling-van-baarmoederhalskanker#show-menu>.
9. Kanker.nl (2022). Overlevingscijfers van baarmoederhalskanker Retrieved 23 april, 2024, from <https://www.kanker.nl/kankersoorten/baarmoederhalskanker/algemeen/overlevingscijfers-van-baarmoederhalskanker>.
10. Alkmaar G (2024). Patiënteninformatie op de polikliniek LETZ (Lis Excisie van de Transformatie Zone): behandeling van afwijkingen aan de baarmoederhals. Retrieved 23 april, 2024, from <https://www.gcalkmaar.nl/index.php/letz>.
11. bestrijding LCI (2010). Richtlijn Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker. Retrieved 23 april, 2024, from <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-cervixkanker>.
12. Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015; 1: 90-100.
13. Reuschenbach M, Doorbar J, del Pino M, et al. Prophylactic HPV vaccines in patients with HPV-associated diseases and cancer. *Vaccine* 2023; 41: 6194-205.
14. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
15. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, et al. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health* 2020; 20: 274.
16. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 298: 1205-10.
17. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 441-50.
18. van de Laar RLO, Hofhuis W, Duijnhoven RG, et al. Adjuvant VACCINATION against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer* 2020; 20: 539.
19. ZonMW (2024). Adjuvant VACCINATION against HPV in surgical treatment of CIN-lesions, a Randomized Controlled Trial (VACCIN study). Retrieved 29 april, 2024, from <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/adjuvant-vaccination-against-hpv-surgical-treatment-cin-lesions-randomized-controlled-trial>.

20. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, et al. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2022; 101: 597-607.
21. Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 378: e070135.
22. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine Among Young Women With Preexisting Infection A Randomized Trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
23. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *International Journal of Cancer* 2016; 139: 2812-26.
24. Di Donato V, Caruso G, Petrillo M, et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines* 2021; 9: 410.
25. Lichter K, Krause D, Xu J, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135: 1070-83.
26. Bartels HC, Postle J, Rogers AC, et al. Prophylactic human papillomavirus vaccination to prevent recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020; 30: 777-82.