

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

Uw brief van
20 mei 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2850016

Datum
20 april 2009

Ons kenmerk
PAK/28086314

Behandeld door
mw. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
herbeoordeling
HPV-vaccin Gardasil®

Geachte heer Klink,

In uw brief van 20 mei 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een herbeoordeling uit te voeren of het middel Gardasil®, een quadrivalent vaccin tegen humaan papillomavirus type 6, 11, 16 en 18, in aanmerking komt voor een vergoeding via het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De fabrikant claimt dat Gardasil® in combinatie met het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd. Het gaat hierbij om 17- en 18-jarige meisjes die na mondelinge risico-evaluatie door de huisarts in aanmerking komen voor vaccinatie.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport [09/10] dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van Gardasil® in het te verzekeren pakket vastgesteld.

[en na het horen van de belanghebbende veldpartijen]

Advies CVZ

Het CVZ[en na het horen van de belanghebbende veldpartijen] adviseert u om het quadrivalente humaan papillomavirusvaccin niet aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Gardasil® niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Achtergrond

- Gardasil® is een vaccin geregistreerd voor de preventie van premaligne genitale laesies (cervicaal, vulvair, vaginaal), baarmoederhalskanker en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van humaan papillomavirus type 6, 11, 16 en 18.
- Humaan papillomavirus (HPV) is formeel door de Wereldgezondheidsorganisatie benoemd tot kankerverwekkend agens. Ondanks het landelijke screeningsprogramma overlijden in Nederland jaarlijks 200-250 van de 600-700 met baarmoederhalskanker gediagnosticeerde vrouwen aan de gevolgen van deze ziekte.
- Op 21 mei 2007 heeft het CVZ al een advies uitgebracht over de opname van Gardasil® in het GVS voor meisjes en vrouwen in het algemeen. Het CVZ is van

mening dat het GVS niet het meest geëigende vergoedingskader biedt voor interventies op populatieniveau. Een logische volgorde zou zijn eerst het advies van de Gezondheidsraad af te wachten. Dat advies is inmiddels aan u uitgebracht op 1 april 2008.

- Op advies van de Gezondheidsraad heeft u besloten om HPV-vaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor alle twaalfjarige meisjes (startende in september 2009) en een inhaalvaccinatieprogramma uit te voeren voor meisjes van 13 tot en met 16 jaar (gestart in maart 2009). Dit onder de conditie van doelmatigheid, waarvoor de prijs van het vaccin zal moeten dalen.
- Verder geeft de Gezondheidsraad u in overweging om het CVZ te laten beoordelen of vaccinatie van meisjes en vrouwen van zeventien jaar en ouder in aanmerking komt voor vergoeding via het GVS. Deze overweging, in combinatie met het hernieuwd verzoek van de registratiehouder van Gardasil[®], vormt de aanleiding van deze herbeoordeling.

Uitkomsten CFH herbeoordeling

- Volgens de CFH is het humaan papillomavirusvaccin Gardasil[®] niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Gardasil[®] kan niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.
- Bij de eerste beoordeling van Gardasil[®] in 2007 heeft de CFH al een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld. Bij deze herbeoordeling zijn er geen nieuwe gegevens om dit oordeel over de therapeutische plaats te wijzigen. De CFH heeft geoordeeld dat het humaan papillomavirusvaccin een therapeutische meerwaarde heeft bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30-50% van de HPV-typen die met het cervixcarcinoom zijn geassocieerd. De beschermingsduur van het vaccin is niet exact bekend, maar aangetoond tot 4,5 jaar. Gezien de hoogte van de titer aan het einde van de onderzochte periode is het aannemelijk dat deze langer is. De CFH acht een beschermingsduur van tien jaar een plausibele extrapolatie.
- De registratie van Gardasil[®] is gebaseerd op het aantonen van de werkzaamheid bij vrouwen van 16 tot 26 jaar en op het aantonen van immunogeniciteit bij 9 tot 15 jarige kinderen en adolescenten. Bij de beoordeling in 2007 heeft de CFH deze populatie beoordeeld. 17- en 18-jarige meisjes vallen hieronder.
- De fabrikant claimt dat de vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin bij 17- en 18-jarige meisjes, in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker en een risico-evaluatie door de huisarts, als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd. De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin onvoldoende wordt onderbouwd. Dit oordeel is met name gebaseerd op:
 - onvoldoende onderbouwing van de gebruikte effectiviteit;
 - onvoldoende onderbouwing van de validiteit van het model;
 - te optimistische aannames over de beschermingsduur voor de base-case analyse.
- Indien Gardasil[®] wordt opgenomen in het te verzekeren pakket voor meisjes van 17 en 18 jaar, worden de kosten in de gemiddelde situatie zonder screening op een infectie met HPV geschat op 30,7 miljoen euro's. Vijfenzeventig procent van deze kosten (23 miljoen euro) zullen in het eerste jaar worden gemaakt, de overige kosten (7,7 miljoen euro) in het tweede jaar.

Bestuurlijk traject herbeoordeling Gardasil[®]

In de voorbereidende fase van dit advies is in september 2008 een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren, zorgverzekeraars en de fabrikant. Een schriftelijke reactie is ontvangen van de Nederlandse Federatie van de Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de fabrikant Sanofi Pasteur MSD (SPMSD), Soa Aids Nederland en Zorgverzekeraars Nederland (ZN). De Stichting Olijf heeft niet inhoudelijk gereageerd op het conceptadvies door het korte tijdspad. Van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is

geen reactie ontvangen. Naast een schriftelijke reactie heeft de fabrikant SPMSD zijn standpunten mondeling toegelicht in een hoorzitting gehouden op 8 oktober 2008. Verder is dit onderwerp ook besproken door de Adviescommissie Pakket (ACP) van het CVZ op de vergadering van 10 oktober 2008.

De ontvangen schriftelijk commentaren van de belanghebbende partijen alsook de notulen van de hoorzitting met de fabrikant zijn als bijlagen bijgevoegd.

Tussen het ontvangen van de reacties van de partijen en het uitbrengen van het advies over de herbeoordeling van Gardasil® zijn enige maanden verstreken. Dit heeft te maken met het feit dat de CFH de farmaco-economische analyse opnieuw heeft beoordeeld aan de hand van nieuwe informatie van de fabrikant. Deze tweede beoordeling heeft echter niet geleid tot een andere conclusie van de CFH.

Reactie belanghebbende partijen

De Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties heeft geen commentaar op het conceptadvies van het CVZ.

Zowel Zorgverzekeraars Nederland als het Nederlands Huisartsen Genootschap zijn het eens met het voorstel van het CVZ om Gardasil® niet op te nemen in het GVS. Beide organisaties vinden dat het naast elkaar bestaan van twee aanspraken voor het HPV-vaccinatie niet wenselijk. Het NHG is van mening dat vergoeding van HPV-vaccinatie uitsluitend via het RVP voor de aangewezen leeftijdscategorieën op dit moment het meest in overeenstemming is met de (beperkte) stand van de wetenschap. Daarnaast neemt het NHG het standpunt in dat een mondelinge risico-evaluatie door de huisarts geen geschikt selectie criterium is voor het wel of niet vaccineren tegen het HPV.

Soa-Aids Nederland en de fabrikant SPMSD zijn van mening dat Gardasil® wel opgenomen moet worden in het GVS. Hierbij zijn de argumenten van beide organisaties anders van aard. Soa-Aids Nederland ziet preventie van anogenitale wratten met HPV-vaccin een belangrijke strategie in de bestrijding van seksueel overdraagbare aandoeningen.

De fabrikant vindt dat Gardasil® voor de preventie van baarmoederhalskanker opgenomen moet worden in het GVS omdat deze van mening is dat de doelmatigheid van Gardasil® in combinatie met het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker voldoende is onderbouwd. De fabrikant is van mening dat de CFH onzorgvuldig heeft gehandeld tijdens de beoordeling en is het daarom oneens met het oordeel van de CFH. Daarnaast ontkende SPMSD een herbeoordeling te hebben aangevraagd om Gardasil® te laten opnemen in het GVS voor 17- en 18-jarige meisjes.

Advies van de ACP (Adviescommissie Pakket)

De ACP heeft kennis genomen van de overwegingen van de CFH en gaat uit van het oordeel van de CFH. De ACP hecht er veel waarde aan dat het concept standpunt van het CVZ om Gardasil® niet op te nemen in het GVS door meerdere partijen is gedeeld. Wel wijst de ACP op het belang van het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker: vaccinatie tegen het HPV biedt geen volledige bescherming, bevolkingsonderzoek is en blijft noodzakelijk. Bij HPV-vaccinatie heeft een eenduidige aanspraak via één systeem de voorkeur boven een versnipperde aanspraak via twee verschillende kanalen. Een maatschappelijke discussie over het vaccineren op individuele basis is op dit moment prematuur, de doelmatigheid is immers onvoldoende onderbouwd. Mocht dit in de toekomst wel het geval zijn, dan adviseert de ACP het dossier te laten terugkomen in de ACP-vergadering.

De commissie onderschrijft het voorgenomen advies van het CVZ om Gardasil® niet op te nemen in het GVS en raadt het CVZ aan dit advies aan de minister uit te brengen.

Overwegingen CVZ:

- In het eerste advies van het CVZ over het HPV-vaccin Gardasil® (uitgebracht op 21 mei 2007) heeft het CVZ al een aantal kanttekeningen geplaatst. Vaccinatie tegen het HPV door middel van Gardasil® biedt geen volledige bescherming tegen baarmoederhalskanker. Het landelijke screeningsprogramma (bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker) blijft noodzakelijk. Het naast elkaar bestaan van twee aanspraken voor HPV-vaccinatie (RVP en GVS) kunnen leiden tot onwenselijke

- situaties. Bij HPV-vaccinatie heeft een eenduidige aanspraak via één systeem de voorkeur boven een versnipperde aanspraak via twee verschillende kanalen. Voor interventies op populatieniveau is het RVP het meest geëigende beoordelingskader, een vergoeding via het GVS is geen geschikt instrument hiervoor. De ACP onderschrijft deze opvattingen, een visie die ook gedeeld wordt door ZN en het NHG.
- Soa-Aids Nederland vindt dat Gardasil® wel opgenomen moet worden in het GVS voor de preventie van anogenitale wratten, dit als een belangrijke strategie in de bestrijding van seksueel overdraagbare aandoeningen. Het CVZ onderschrijft het uitgangspunt van Soa-Aids Nederland om soa te bestrijden, echter dit advies leent zich hier niet voor. De huidige herbeoordeling van Gardasil® gaat over het toepassen van Gardasil® bij de preventie van baarmoederhalskanker, de indicatie van preventie van anogenitale wratten ligt nu niet ter beoordeling. De fabrikant kan eventueel hiervoor wel een aanvraag indienen.
 - De fabrikant is het oneens met de conclusie van de CFH dat de doelmatigheid onvoldoende is onderbouwd. Naar aanleiding van de hoorzitting heeft het bestuur van het CVZ besloten de fabrikant nogmaals in de gelegenheid te stellen, aan de hand van nieuwe informatie, de onderbouwing van de doelmatigheid aan te tonen. Na een hernieuwde analyse van het farmaco-economisch model is de conclusie van de CFH niet gewijzigd. Na hoor en wederhoor kan het CVZ geen procedurele tekortkomingen ontdekken in het adviestraject herbeoordeling Gardasil®. De conclusies van de CFH zijn eenduidig. Ook de motivatie en argumenten die hebben geleid tot het oordeel zijn helder.
 - De CFH heeft een therapeutische meerwaarde toegekend aan het HPV-vaccin Gardasil® en wel voor meisjes en vrouwen die nog niet geïnfecteerd zijn met humaan papillomavirus type 6, 11, 16 en 18. De doelmatigheid van de toepassing van Gardasil® is onvoldoende onderbouwd. Indien Gardasil® beschikbaar wordt gesteld voor meisjes van 17 en 18 jaar via het GVS zal dit gepaard gaan met hoge kosten (ruim 30 miljoen euro).
 - Een deel van de bevolking, dat wil zeggen meisjes van twaalf tot en met zestien jaar, zal tegen het HPV typen 16 en 18 worden beschermd via een inenting in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma.
 - De wens om gevaccineerd te worden in de doelgroep van 17- en 18-jarige meisjes schat de CFH rond 40% (minimum variant 24%, maximum variant 60%). Deze groep komt echter niet overeen met de groep meisjes bij wie Gardasil® een therapeutische meerwaarde heeft, dat wil zeggen meisjes die nog niet geïnfecteerd zijn met de betreffende HPV-typen in het vaccin. Een mondelinge risico-evaluatie door de huisarts kan niet met voldoende zekerheid uitsluitsel geven of het meisje inderdaad niet geïnfecteerd is (geweest) met het HPV. Seronegativiteit kan alleen via bloedonderzoek worden aangetoond. Het NHG neemt ook het standpunt in dat het hanteren van een mondelinge risico-evaluatie, gekoppeld aan leeftijd als selectie criterium, voor het al dan niet vergoeden van het vaccin onjuist is. Door het ontbreken van een betrouwbare risicoselectie is het vaccineren op individuele basis niet doelmatig. Het gevolg hiervan is dat alle 17- en 18-jarige meisjes die zich melden, in de praktijk gevaccineerd zullen gaan worden zonder enige vorm van screening.
 - De ontkenning van de fabrikant dat SPMSD een herbeoordeling te hebben aangevraagd om Gardasil® te laten opnemen in het GVS voor 17- en 18-jarige meisjes is onjuist gebleken. Bij brief van 24 april 2008 heeft SPMSD voor Gardasil® een GVS-aanvraag ingediend. Het CVZ is van oordeel dat degene die een claim heeft ook verantwoordelijk is voor de bewijsvoering. De bewijslast ligt daarom bij de fabrikant.

Op basis van het bovenstaande is het CVZ van oordeel dat het HPV-vaccin Gardasil® niet opgenomen moet worden in het te verzekeren pakket.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/10

HPV-vaccin (type 6,11, 16 en 18) (Gardasil®)

Vastgesteld in de CFH vergadering van 22 september 2008
aangepast op basis van aanvullende behandeling 26 maart
2009

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	28085833
<i>Afdeling</i>	Pakket
<i>Auteur</i>	Dr. M. van der Graaff
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 8892
<i>Bestellingen</i>	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

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

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 20 mei 2008
2. FarmacoEconomisch rapport Gardasil® 2008
3. Kostenconsequentieraming Gardasil® 2008

1. Inleiding

In de brief van 20 mei 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een herbeoordeling uit te voeren over Gardasil®.

De herbeoordeling is naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad aan de minister van VWS om HPV-vaccinatie op te nemen in het rijksvaccinatieprogramma voor 12-16-jarigen.

In 2007 oordeelde de CFH dat Gardasil® niet onderling vervangbaar was (bij afwezigheid van een ander HPV-vaccin), dat de doelmatigheid van vaccinatie met Gardasil® onvoldoende was onderbouwd en dat opname van het middel in het GVS gepaard zou gaan met meerkosten.

Inmiddels is ook het HPV-vaccin Cervarix® geregistreerd.

2. Chemische verbinding

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

Samenstelling

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

Geregistreerde indicatie

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

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin bij 17- en 18-jarigen, in combinatie met het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker, als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Cervarix® en Gardasil® verschillen in indicatiegebied en effectiviteit, aangezien Gardasil® niet alleen beschermt tegen baarmoederhalskanker (HPV -typen 16 en 18, net als Cervarix®), maar ook tegen vaker voorkomende genitale wratten (HPV -typen 6 en 11). Daarom zijn de producten onderling niet vervangbaar.

2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling

In 2007 heeft de CFH het volgende vastgesteld:

“Het HPV-vaccin heeft een therapeutische meerwaarde bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en

externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18. Langetermijngegevens over de daadwerkelijke preventie van cervixcarcinoom ontbreken vooralsnog. Het HPV-vaccin biedt geen bescherming tegen 30%-50% van de HPV-typen die met het cervixcarcinoom zijn geassocieerd. De beschermingsduur van het vaccin is nog niet bekend.”

Meer informatie hierover is te vinden in het farmacotherapeutisch rapport over Gardasil®.

2.a.4. Beoordeling doelmatigheid

De geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin wordt door de modelstudie van de fabrikant onvoldoende onderbouwd. Dit oordeel is met name gebaseerd op:

- onvoldoende onderbouwing van de gebruikte effectiviteit;
- onvoldoende onderbouwing van de validiteit van het model;
- te optimistische aannames over de beschermingsduur voor de base-case analyse.

2.a.5. Kostenconsequentieraming

Een complete vaccinatie kost € 361,- per persoon. Dit is inclusief de kosten van de toediening waarbij er vanuit wordt gegaan dat de laatste 2 doses worden toegediend door de assistente van de huisarts. In de situatie waarbij ervan uitgegaan wordt dat 42% van de gehele populatie vrouwen de wens heeft gevaccineerd te worden en tenminste de eerste dosis zal krijgen en dat er gedurende twee jaar gebruik gemaakt gaat worden van de mogelijkheid tot vaccineren van 17- en 18-jarige vrouwen, dan worden de kosten in de gemiddelde situatie zonder screening geschat op € 30,7 miljoen. Van deze kosten zal 75% in het eerste jaar worden gemaakt (€ 23,- miljoen). De overige kosten (€ 7,7 miljoen) zullen in het 2^{de} jaar gemaakt worden.

3. Conclusies

Het humaan papillomavirusvaccin Gardasil® is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

Het middel heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij de preventie van cervicale intra-epitheliale neoplasie graad 2/3, cervixkanker, vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad 2/3 en externe genitale wratten (condylomata acuminata) als gevolg van HPV type 6, 11, 16 en 18.

De doelmatigheid van de vaccinatie in combinatie met het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker is

onvoldoende onderbouwd.

Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff

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

1. Samenvatting

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

Vergelijkende behandeling	In de base-case analyse heeft de fabrikant de volgende behandelingen met elkaar vergeleken: <ul style="list-style-type: none">- Vaccinatie van 17 en 18 jarige vrouwen met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker
Effecten	Het geschatte incrementele effect (verdisconteerd met 1,5%) per vrouw is voor 17 jarige vrouwen 0,00209 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De incrementele effecten voor 18 jarige vrouwen worden niet gegeven voor de heranalyse.
Kosten	De geschatte incrementele kosten per 17 jarige vrouw (verdisconteerd met 4%) over een levenslange tijdshorizon zijn € 37,10. De incrementele effecten voor 18 jarige vrouwen worden niet gegeven voor de heranalyse.
Doelmatigheid	<p>Over een levenslange tijdshorizon bedragen de geschatte incrementele kosten € 17.751 per gewonnen QALY voor 17 jarige vrouwen. Voor 18 jarige vrouwen bedragen de geschatte incrementele kosten op basis van de directe kosten € 18.382 per gewonnen QALY.</p> <p>Uit de gevoeligheidsanalyse van de heranalyse bleek dat de resultaten gevoelig waren voor de dekkingsgraad en HPV prevalentie bij aanvang van vaccinatie. Uit eerdere gevoeligheidsanalyses (waarbij gebruik is gemaakt van onjuiste indirecte kosten) bleek dat de resultaten vooral gevoelig waren voor de duur van immuniteit, exclusie van productieverliezen, exclusie van het effect op genitale wratten en voor variatie van de disconteringsvoet.</p>
Eindconclusie	<p>De fabrikant claimt dat vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin in combinatie met bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker als een kosteneffectieve interventie kan worden beschouwd.</p> <p>De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Dit oordeel is met name gebaseerd op:</p> <ul style="list-style-type: none">• onvoldoende onderbouwing van de gebruikte effectiviteit;• onvoldoende onderbouwing van de validiteit van het model;• te optimistische aannames over de beschermingsduur voor de base-case analyse.

2. Inleiding

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

De fabrikant vraagt een herbeoordeling van de doelmatigheid van Gardasil®, na een eerdere beoordeling voor opname in het GVS door de CFH. Naar aanleiding van een hoorzitting over de herbeoordeling is de fabrikant gevraagd het elektronische model nader toe te lichten. In dit rapport worden zowel de oorspronkelijke analyse (gerefereerd in dit rapport als **eerdere analyse**) als veranderingen in de oorspronkelijke analyse (gerefereerd in dit rapport als **heranalyse**) besproken. De heranalyse wordt in het bijzonder toegelicht onder punt 3.e.. De fabrikant vraagt opname in het GVS voor vrouwen van 17 en 18 jaar die na mondelinge risico-evaluatie door de huisarts in aanmerking komen voor vaccinatie.

De fabrikant claimt dat het humaan papillomavirusvaccin bij deze groepen vrouwen doelmatig is.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Het humaan papillomavirus is in 99.7% van de gevallen verantwoordelijk voor het ontstaan van cervixcarcinoom. De hoogste HPV prevalentie wordt in Nederland waargenomen tussen de 20 en 30 jaar^{1,2}. Er is geen behandeling voor het humaan papillomavirus, maar in meer dan 90% van de infecties verdwijnen deze spontaan. Bij een klein aantal vrouwen leidt de infectie tot celabnormaliteiten die op den duur tot cervixcarcinoom kunnen leiden. Op dit moment vindt er secundaire preventie plaats door middel van bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker bij vrouwen tussen de 30 en 60 jaar. Een andere vorm van preventie is momenteel niet beschikbaar.

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

- vaccinatie met humaan papillomavirusvaccin van 17 en 18 jarige vrouwen met bevolkingsonderzoek vergeleken met
- bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker.

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

3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een populatie vrouwen van 17 en 18 jaar oud. De vaccinatie start op 17 of 18 jarige leeftijd met een dekkinggraad van 10%. De fabrikant geeft aan dat dit percentage is afgeleid uit de kostenconsequentieraming voor Gardasil® van de eerste beoordeling. De beginleeftijd van het cohort is 17 of 18 jaar afhankelijk van welk cohort gemodelleerd wordt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de fabrikant de gebruikte dekkinggraad niet kan baseren op een eerdere kostenconsequentieraming omdat er nu voor een andere populatie (17 en 18 jaar) opname in het GVS wordt aangevraagd dan in een eerdere analyse (13 tot en met 26 jaar).

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen³ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. In de base case analyse worden zowel de directe medische kosten als de indirecte kosten meegenomen (zie ook sectie 4c).

3.d. Analyse periode

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

3.e. Modellering

Er wordt gebruik gemaakt van modellering, gebruikmakend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen. Er is gekozen voor een Markov model, met verschillende gezondheidstoestanden ("Markov states") welke het natuurlijk beloop van infectie met het humaan papillomavirus en van cervixkanker weergeven. Het van oorsprong Amerikaanse model, is aangepast voor kosteneffectiviteitsanalyses voor zowel de Verenigde Staten^{4,5} als Groot-Brittannië⁶. Het model uit Groot-Brittannië werd vervolgens gekalibreerd zodat de voorspellingen van het model overeenkwamen met de geobserveerde epidemiologische data voor Nederland.

In de heranalyse beschrijft de fabrikant dat het model op 2 manieren kan worden gedraaid: gebruik makend van de "simple method" en de "adjusted method". In het geval van de "simple method" wordt het model vanaf 12 jaar gedraaid met een toenemend jaarlijks risico op infectie. Geïnfekteerde vrouwen die zich niet meer in de "well state" bevinden, maar die wel gevaccineerd worden, profiteerde ook van vaccinatie omdat vaccinatie voorkwam dat ze naar een "slechtere" gezondheidstoestand zouden gaan. De fabrikant geeft aan dat deze methode in de eerdere schatting van de kosteneffectiviteit is gebruikt. In het geval van de "adjusted method" wordt het model gedraaid vanaf 17 of 18 jarige leeftijd waarbij een gedeelte van deze vrouwen geïnfekteerd is voorafgaand aan vaccinatie (hier hebben vrouwen dus nog geen voorstadia van baarmoederhalskanker). De fabrikant geeft aan dat de gekozen methode geen impact heeft op de uiteindelijke uitkomsten (zie verder 5. uitkomsten). Een andere verandering in het model is dat de indirecte kosten nu op een juistere manier zijn geschat (zie ook 4.c. kosten).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanname (bij het gebruik maken van de "simple method") dat geïnfekteerde gevaccineerde vrouwen niet naar een slechtere gezondheidstoestand kunnen gaan indien ze gevaccineerd worden onvoldoende onderbouwd is.

4. Methoden

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. In het dossier is zowel een kosteneffectiviteitsanalyse als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd. In de heranalyse worden echter alleen ratio's gegeven voor de KUA.

4.b. Effectparameters

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

op een congres in 2004 en als abstract opgenomen in het dossier⁷; tot op heden is het onderzoek niet gepubliceerd. Wel is zijn de gebruikte methodes van deze paper besproken in een latere studie, echter de utiliteitscore voor genitale wratten werd hierin niet vermeld⁸. De fabrikant geeft aan dat de utiliteiten gebaseerd zijn op een recent gepubliceerde paper van *Kalusingham et al.*, deze paper verwijst echter wel weer naar het ongepubliceerde abstract⁶ en naar een andere gepubliceerde studie die ook de resultaten van dit abstract vermeldt⁸. In het dossier wordt uitgegaan van een utiliteitswaarde van 0.91 voor genitale wratten, terwijl in het abstract van Myers et al. een waarde van 0.98 wordt gerapporteerd⁷. De fabrikant geeft aan dat dit berust op een "fout" in het abstract. De fabrikant heeft een sensitiviteitsanalyse gedaan waarbij gebruik is gemaakt van de utiliteiten (en de duur van deze utiliteit) zoals gerapporteerd in een recent gepubliceerd artikel⁹. Indien deze utiliteiten werden gebruikt, werd een gunstigere incrementele kosteneffectiviteitsratio gevonden. De fabrikant concludeert vervolgens dat haar aannames betreffende de gebruikte utiliteiten als conservatief kunnen worden gezien. Echter, ook in dit artikel wordt voor sommige utiliteitsstadia deels gerefereerd naar het ongepubliceerde abstract⁷.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de gebruikte utiliteiten niet allemaal gebaseerd zijn op gepubliceerde studies. De CFH zet vraagtekens bij het gebruik van sommige van deze utiliteiten. Indien echter de IKUR op basis van deze aannames voor utiliteiten wordt vergeleken (gecorrigeerd voor de duur) met de IKUR op basis van aannames voor utiliteiten uit een recente publicatie⁹, blijkt dat het gebruik van deze utiliteiten leidt tot een conservatieve schatting van de IKUR.

4.c. Kosten

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

Directe medische kosten:

- Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker; voor de kosten van een uitstrijkje is uitgegaan van een tarief. Uitgegaan wordt van het gegeven dat in 1,2% van de gevallen de kwaliteit van het uitstrijkje onvoldoende is en de test herhaald moet worden.
- Kosten van de behandeling van cervicale dysplasie zijn gebaseerd op een Nederlandse studie (1995) naar de inhoud en kosten van behandeling van cervicale dysplasie en een kosteneffectiviteitsstudie van humaan papillomavirus DNA tests in het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Frankrijk en Italië¹⁰.
- Kosten van de behandeling van cervixkanker in verschillende stadia zijn gebaseerd op data van de hierboven genoemde kosten-effectiviteitsstudie¹⁰.
- Kosten van een bezoek aan een huisarts.
- Diagnose en behandeling van genitale wratten zijn gebaseerd op Europese richtlijnen. Deze kosten zijn een gewogen gemiddelde van verschillende behandelopties en vervolgens gewaardeerd met kostprijzen uit de Handleiding voor kostenonderzoek¹¹.
- Kosten van de vaccinatie bestaan uit de kosten voor 3 doses en de toediening. Voor de eerste toediening wordt 1 consult bij de huisarts berekend. Voor de volgende twee toedieningen wordt een half consult berekend omdat ervan wordt uitgegaan deze worden uitgevoerd door de huisartsassistente.
- De fabrikant gaat er in de analyse van uit dat alleen vrouwen worden gevaccineerd na een risico-evaluatie. Voor deze risico-evaluatie zijn echter in de evaluatie geen extra kosten meegenomen, ook zijn alle vrouwen die wel seksueel actief zijn en de wens hebben gevaccineerd te worden niet meegenomen in het model.

Indirecte kosten:

- Het aantal uren ziekteverzuim is berekend aan de hand van een Duitse studie uitgevoerd door MapiValues (zie bijlage dossier) waarvan één gedeelte recentelijk is gepubliceerd¹². Vervolgens zijn de kosten bepaald met behulp van de Frictie kosten methode. Het ziekteverzuim voor genitale wratten, CIN I, CIN II, CIN III en cervical cancer zijn meegenomen, waarbij de frictieperiode 22 weken bedraagt. Tevens zijn de productieverliezen gecorrigeerd voor het percentage vrouwen die daadwerkelijk werken.
- Kosten voor productieverliezen veroorzaakt door vaccinatie zijn niet meegenomen in de analyse.

Niet alle kostencategorieën zijn in de analyse meegenomen. Directe niet-medische kosten (zoals reis- en tijdskosten van patiënt en familie). De fabrikant geeft aan dat deze kosten klein waren vergeleken met de totale kosten.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de kosten in de heranalyse voldoende onderbouwd zijn

4.d. Methode modellering

Modelstructuur

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

Overige aannames

- De duur van de immuniteit is in de analyse gesteld op levenslang. Deze aanname is gebaseerd op één trial met een vervolgperiode van vijf jaar^{13,14} en één studie die de long-term antibody response modelleerde voor HPV-type 16¹⁵. In de eerdere analyse werd een gevoeligheidsanalyse gedaan waarbij de duur van de immuniteit gevarieerd werd van 5 tot 50 jaar. Er werd toen ook een analyse gedaan waarbij een extra booster dosis nodig is voor levenslange bescherming. Deze booster dosis werd gegeven op 30-jarige leeftijd en de totale kosten van deze booster bedroegen € 145,59 (€ 124,45 voor het vaccin en € 21,14 voor het vaccineren).
- De FIGO stadia ten tijde van diagnose die gebruikt zijn in het model komen uit een publicatie van 1993.
- Voor de klinische effectiviteit van het humaan papillomavirus vaccin wordt uitgegaan van de effectiviteit zoals gevonden in modified intention to treat' (MITT-II)'analyse. De MITT-II populatie bestaat uit vrouwen die onder andere seronegatief en DNA-negatief zijn voor HPV-type 6, 11, 16 en 18 en tenminste één vaccinatie kregen.
- Echter, buiten een gecontroleerde onderzoekssetting zal er voorafgaand aan vaccinatie niet onderzocht worden of er al sprake is geweest van eerdere blootstelling aan (de) relevante HPV-(type)s, hetgeen een vermindering van de werkzaamheid inhoudt. De fabrikant corrigeert hiervoor door aan te nemen dat ongeveer 13% (prevalentie) van de 17-18 jarige vrouwen ten tijde van de vaccinatie al geïnfecteerd is met één van de vaccin gerelateerde HPV-types. De vrouwen die deze infectie klaren (het overgrote merendeel) hebben hierna dezelfde overgangskansen als vrouwen die HPV-naïef en gevaccineerd waren. Er is echter geen bewijs (gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften) voor bescherming tegen HPV types waarvoor vrouwen seropositief of/en DNA positief waren voorafgaand aan vaccinatie. De fabrikant wijst er op dat er nog steeds protectie is tegen de overige 3 HPV-vaccine types indien een gevaccineerde vrouw ten tijde van vaccinatie al geïnfecteerd was met één HPV-vaccine type.
- Het percentage cervixkanker veroorzaakt door multipele humaan papillomavirus infecties wordt in het model gesteld op 0%. In het dossier wordt verwezen naar enkele referenties waarin wordt aangetoond dat het percentage cervixkanker veroorzaakt door multipele humaan papillomavirus infecties variabel is¹⁷⁻¹⁹. Uit de huidige literatuur blijkt dat het op dit moment nog niet duidelijk is wat de implicaties van een vaccinatie op multiple infecties zijn en of dit een conservatieve of optimistische aanname is.
- Het natuurlijk beloop van cervixkanker is hetzelfde in verschillende landen; de progressie en regressieparameters in het model zijn niet gewijzigd t.o.v. het Engelse model.
- Genitale wratten genezen binnen een jaar en er wordt daarna teruggekeerd naar de gezondheidstoestand "gezond". Door het ontbreken van leeftijdsspecifieke incidentiecijfers voor genitale wratten in de algemene bevolking, zijn hiervoor aangepaste data van seksueel overdraagbare infecties gebruikt. Welke aanpassingen zijn gedaan wordt niet vermeld in het dossier.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanname over de levenslange beschermingsduur te optimistisch is voor de base-case analyse. De beschermingsduur van het HPV-vaccin is niet exact bekend, maar aangetoond tot 4,5 jaar. Gezien de hoogte van de titer van de beschermende

antlichamen aan het einde van de onderzochte periode is het aannemelijk dat de beschermingsduur langer is. Daarom acht de CFH een beschermingsduur van tien jaar een plausibele extrapolatie.

Tevens is de CFH van oordeel dat de aannames die gedaan worden rond de effectiviteit onvoldoende onderbouwd is, de EPAR²⁰ laat zien dat de effectiviteit op het voorkomen van CIN2/3 laesies daalt tot 44.3% indien ook vrouwen worden meegenomen die eerder geïnfecteerd zijn geweest met HPV types 16 en 18 (ongeveer 5%)²¹.

Overgangskansen

De overgangskansen in het model zijn gebaseerd op verschillende bronnen^{4;22}.

Leeftijdspecifieke incidentie van cervixkanker, sterfte vanwege cervixkanker, leeftijdspecifieke incidentie van hysterectomie en algemene sterfte zijn afkomstig uit Nederlandse databestanden²³⁻²⁵. De kans om een humaan papillomavirusinfectie te krijgen is overgenomen uit een Engelse modelstudie waarin het effect van intervalveranderingen tussen baarmoederhalskanker screening is bekeken²². Deze kansen zijn vervolgens gekalibreerd zodat de voorspelde incidentie van cervixkanker overeenstemt met de Nederlandse incidentie van cervixkanker. Overgangskansen tussen verschillende CIN stadia zijn deels overgenomen uit het Amerikaanse model en deels uit de hierboven genoemde Engelse modelstudie. Progressie tussen FIGO stadia is gebaseerd op het oorspronkelijke, Amerikaanse model. Aangenomen wordt dat de progressie tussen de FIGO stadia I, II, III en IV 90% bedraagt voor respectievelijk elke 48, 36 en 24 maanden. Data met betrekking tot de sensitiviteit van testen en de proportie en effectiviteit van de behandeling van CIN zijn afkomstig uit de Engelse modelstudie en een meta-analyse uit 1998²⁶.

Parameters voor effectiviteit

Zie onder 4b.

Parameters voor kosten

Zie onder 4c.

Validiteit van het model

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. De fabrikant gaat in op de externe validiteit van het model door overeenkomsten tussen de door het model voorspelde leeftijdspecifieke cervixkanker incidentie en sterfte te vergelijken met de geobserveerde incidentie en sterfte zoals is geregistreerd in de Nederlandse kankerregistratie. De voorspelling van het model is vergelijkbaar met geobserveerde incidentie. Het is echter opvallend dat naarmate de HPV prevalentie onder vrouwen voorafgaand aan vaccinatie toeneemt, vaccinatie kosteneffectiever wordt. De fabrikant geeft aan dat dit wordt veroorzaakt doordat het vaccineren van vrouwen in het model niet alleen effect heeft op de preventie van infecties maar ook een effect heeft op de kalibratie factoren. De fabrikant toont aan dat indien vaccinatie alleen invloed zou hebben op het voorkomen van infecties, dat de IKUR dan wel toeneemt. Tevens valt het op dat de IKUR verandert indien de dekkingsgraad wordt gevarieerd. De fabrikant geeft aan dit wordt veroorzaakt doordat het effect van vaccinatie niet lineair is, omdat de effectiviteit is gemodelleerd als een functie van de dekkingsgraad.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het gebruikte model niet valide is omdat vaccinatie kosteneffectiever wordt naarmate de HPV prevalentie onder vrouwen voorafgaand aan vaccinatie toeneemt. De gebruikte kalibratiefactoren die er voor moeten zorgen dat het model een afspiegeling is van de werkelijkheid zorgen er in dit geval voor dat de uitkomst van het model geen logische uitkomsten genereert.

4.e. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In eerdere analyses waarbij gebruik is gemaakt van de 'simple method' (zie 3.e. modellering) waarbij onjuiste indirecte kosten zijn gebruikt. Op basis van de "simple method" en onjuiste indirecte kosten zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd, namelijk:

- Variatie van de dekkingsgraad van het vaccin van 5%, 15%, 20%, 25% en 30%.

- Variatie in de duur van de immuniteit van 5 tot 50 jaar met 5-jaarsintervallen.
- Effect van een booster dosis.
- Variatie in de disconteringsvoet voor effecten van 0% tot 3%.
- Exclusie van bescherming tegen genitale wratten bij een vaccinatie dekking van 10% .
- Effect van een disconteringsvoet van 0% voor zowel kosten als effecten.
- Exclusie van indirecte kosten.

In de heranalyse analyse, waarbij gebruik is gemaakt van de juiste indirecte kosten, zijn er gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor 4 scenario 's namelijk:

- Exclusie van indirecte kosten (voor 17 jarige vrouwen).
- Variatie van de dekkingsgraad van het vaccin van 0% tot 100% (voor 17 jarige vrouwen).
- Variatie in de HPV prevalentie (voor 17 jarige vrouwen), waarbij de IKUR ook werd berekend indien het effect van vaccinatie geen invloed heeft op de kalibratie factoren.
- Het effect van het gebruik van de utiliteiten zoals gebruikt in de paper van Jit et al (voor zowel 17 als 18 jarige vrouwen)⁹.

Verder is in zowel de heranalyse als de oude analyse een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd om de onzekerheid rondom verschillende aannames en parameters te kunnen schatten.

5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd. In de tabellen 1,2,3 wordt het resultaat van de heranalyse weergegeven, de effecten en kosten worden niet vermeld voor 18 jarige vrouwen. In de overige tabellen worden vervolgens de uitgebreidere resultaten van de eerdere analyse weergegeven (waarin gebruik is gemaakt van onjuiste indirecte kosten en de "simple method"). De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als niet verdisconteerd (effecten) weergegeven, voor een levenslange tijdshorizon.

Effecten (heranalyse)

Tabel 1. Gemiddelde en incrementele effecten gebaseerd op de adjusted model, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) per vrouw (gebaseerd op de meegeleverde excel sheets).

Adjusted model			
	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
17 jarige vrouwen	40,453	40,451	0,00209
18 jarige vrouwen	--	--	--

5.a. Kosten (heranalyse)

Tabel 2. Gemiddelde kosten per vrouw in euro's (2006) gebaseerd op de adjusted model (gebaseerd op de meegeleverde excel sheets).

Disconteringsvoet 4%			
	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
17 jarige vrouwen	134.80	97.70	37.10
18 jarige vrouwen	--	--	--

5.b. Incrementele kostenutiliteit (heranalyse)

Tabel 3. Incrementele kostenutiliteit, uitgedrukt in kosten (euro's) per gewonnen QALY (IKUR) voor de "adjusted model" en de "simple model".

	17 jarige vrouwen		18 jarige vrouwen
	Adjusted model	Simple model	Adjusted model
IKUR (alleen directe kosten)	18.134	20.474	18.382
IKUR (directe en indirecte kosten)	17.751	20.105	--

5.c. Effecten (eerdere analyse)

Tabel 4. Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) per (17 en 18 jarige) vrouw.

Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
42,3654	42,3674	0,00197	67,8491	67,8451	0,00399

Tabel 5. Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt levensjaren per (17 en 18 jarige) vrouw.

Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
42,3788	42,3773	0,00149	67,8682	67,8649	0,0032

5.d. Kosten (eerdere analyse)

Tabel 6. Gemiddelde kosten per (17 en 18 jarige) vrouw in euro's (2006).

Disconteringsvoet 4%			Disconteringsvoet 0%		
Screening +vaccinatie	Screening	Vershil	Screening +vaccinatie	Screening	Vershil
286,7944	262,0419	24,752	446,0446	427,8346	18,2100

5.e. Incrementele Kostenutiliteitsratio (IKUR) (eerdere analyse)

Tabel 7. Incrementele kostenutiliteit, uitgedrukt in kosten (euro's) per gewonnen QALY (IKUR).

Met disconteren	Zonder disconteren van de gezondheidseffecten
IKUR	IKUR
€ 12.565	€ 6.206

5.f. Incrementele Kosteneffectiviteitsratio (IKER) (eerdere analyse)

Tabel 8. Incrementele kosteneffectiviteit, uitgedrukt in kosten (euro's) per gewonnen levensjaar (IKER)

Met disconteren	Zonder disconteren van de gezondheidseffecten
IKER	IKER
€ 16.612	-

5.g. Gevoeligheidsanalyse (heranalyse)

- 1 *Exclusie van indirecte kosten (17 jarige vrouwen)*. Indien indirecte kosten worden geëxcludeerd leidt dit tot een toename van de kosten per QALY (€18.134/20.474 per QALY voor de "adjusted en simple model" respectievelijk).
- 2 *Variatie dekkingsgraad vaccin (voor 17 jarige vrouwen)*. Bij een toenemende dekkingsgraad van het vaccin nemen de kosten per QALY toe. Bij een dekkingsgraad van 50% bedraagt de IKUR € 20.650, bij een dekkingsgraad van 75% bedraagt de IKUR €22.442 en bij een dekkingsgraad van 100% bedraagt de IKUR € 24.438.
- 3 *Variatie in de HPV prevalentie (voor 17 jarige vrouwen)*. Bij een oplopende prevalentie voorafgaand aan vaccinatie daalt de IKUR in de situatie waarbij vaccinatie ook een effect heeft op de kalibratiefactoren (zoals in het gebruikte model het geval is). Indien er een analyse werd gedaan waarbij er geen invloed was op de kalibratiefactoren dan stijgt de IKUR wanneer de HPV prevalentie oploopt voorafgaand aan vaccinatie (tabel 9).

Tabel 9. Incrementele kostenutiliteit, uitgedrukt in kosten (euro's) per gewonnen QALY (IKUR).

HPV prevalentie %	0%	10%	25%	50%	75%	100%
IKUR (gebruikt model)	21.082	19.524	17.561	15.011	13.079	11.565

IKUR (indien geen invloed op kalibratie factoren)	84.149	86.634	90.643	98.202	107.110	117.764
---	--------	--------	--------	--------	---------	---------

- 4 *Het effect van het gebruik van de utiliteiten zoals gebruikt in de paper van Jit et al (voor zowel 17 als 18 jarige vrouwen)*⁹. Indien de utiliteiten van Jit et al werden gebruikt in de analyse resulteerde dit in een IKUR van €16.515 en €16.752 per gewonnen levensjaar voor 17 en 18 jarige vrouwen (indirecte kosten werden niet meegenomen).

5.h. Gevoeligheidsanalyse (eerdere analyse)

1. *Variatie dekkingsgraad vaccin*. Bij een toenemende dekkingsgraad van het vaccin nemen de kosten per QALY toe. Bij een dekkingsgraad van 30% bedraagt de IKUR € 13.876.
2. *Variatie in de duur van de immuniteit*. De resultaten zijn gevoelig voor de duur van immuniteit, waarbij de IKUR ongunstiger wordt bij kortere perioden van immuniteit. Voor een immuniteitsduur van tien jaar bedraagt de IKUR € 30.090. Indien de immuniteitsperiode tussen de 20 en 25 jaar ligt wordt de IKUR groter dan € 20.000 QALY.
3. *Effect van een booster dosis*. Indien een booster dosis wordt gegeven op 30-jarige leeftijd dan stijgt de IKUR tot €13.896 per QALY indien zowel direct medische kosten als indirecte niet-medische kosten worden meegenomen. Indien alleen directe kosten worden meegenomen in de analyse bedraagt de IKUR € 20.995 per QALY.
4. *Variatie in de disconteringsvoet van de effecten*. De resultaten zijn ook gevoelig voor variatie van de disconteringsvoet voor effecten, waarbij het weglaten van de disconteringsvoet leidt tot de meest gunstige IKUR en een disconteringsvoet van 3% leidt tot de meest ongunstige IKUR.
5. *Bescherming tegen genitale wratten excluseren*. Indien het beschermende effect tegen genitale wratten niet wordt meegenomen in de analyse leidt dit tot een toename van de kosten per QALY (€ 18.149 per QALY).
6. *Effect van een disconteringsvoet van 0% voor zowel kosten als effecten*. Indien zowel de kosten als effecten niet gediscoteerd worden leidt dit tot een afname van de kosten per QALY (€ 4.463 per QALY).
7. *Exclusie van indirecte kosten*. Indien indirecte kosten worden geëxcludeerd leidt dit tot een toename van de kosten per QALY (€ 19.721 per QALY).

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat er een verschil in uitkomst zit tussen de adjusted en de simple method; de IKUR van de "adjusted method" bedroeg 17.851 terwijl de "simple method" uitkwam op een IKUR van 20.105 voor 17 jarige vrouwen (inclusief indirecte kosten). Tevens is de CFH van oordeel dat de invloed van de belangrijkste aannames onvoldoende inzichtelijk is gemaakt voor de heranalyse.

6. Overwegingen en conclusie

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

De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van het humaan papillomavirusvaccin door deze modelstudie onvoldoende wordt onderbouwd. Dit oordeel is met name gebaseerd op:

- onvoldoende onderbouwing van de gebruikte effectiviteit;
- onvoldoende onderbouwing van de validiteit van het model;
- te optimistische aannames over de beschermingsduur voor de base-case analyse.

7. Literatuur

- (1) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87(2):221-227.
- (2) Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008; 98(3):646-651.
- (3) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor Zorgverzekeringen, maart 2006.
- (4) Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol* 2000; 151(12):1158-1171.
- (5) McCrory DC, Matchar DB, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J et al. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999;(5):1-6.
- (6) Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, Largeton N, Myers ER. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: A cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008; 6:4.
- (7) Myers ER, Green S, Rush B. Patient preferences for health states related to HPV infection: visual analogue scales versus time trade-off elicitation. In: *Proceedings of the 21st International Papillomavirus Conference, Mexico City, February 20-26, 2004.*
- (8) Insinga RP, Glass AG, Myers ER, Rush BB. Abnormal outcomes following cervical cancer screening: event duration and health utility loss. *Med Decis Making* 2007; 27(4):414-422.
- (9) Jit M, Choi YH, Edmunds WJ. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337:a769.
- (10) Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(12):888-895.
- (11) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen; 2000.
- (12) Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Benard S, Lamure E, Littlewood KJ et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2008; 8:76.
- (13) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al. 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.
- (14) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95(11):1459-1466.
- (15) Fraser C, Tomassini JE, Xi L, Golm G, Watson M, Giuliano AR et al. Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine. *Vaccine* 2007; 25(21):4324-4333.
- (16) Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, Hoebbers AM, Hendriks JC, Massuger LF et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLoS ONE* 2008; 3(11):e3743.
- (17) Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001; 184(12):1508-1517.
- (18) Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(6):464-474.
- (19) Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6):506-511.
- (20) EPAR. Scientific Discussion Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf> (04-09-08). 2008.
- (21) EPAR. Assessment report for Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/EMEA-H-703-II-06-AR.pdf> (30-10-08). 2008.
- (22) Canfell K, Barnabas R, Patnick J, Beral V. The predicted effect of changes in cervical screening practice in the UK: results from a modelling study. *Br J Cancer* 2004; 91(3):530-536.
- (23) Het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ). <http://www.ikcnet.nl>. 2005. 2008.
- (24) Prismant. <http://www.prismant.nl>. 2005. 2008.
- (25) Centraal Bureau voor de Statistiek. <http://www.cbs.nl>. 2006. 2008.
- (26) Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91(4):626-631.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 maart 2009.

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

1. Inleiding

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

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

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

Humaan papillomavirus (HPV) is de meest voorkomende seksueel overdraagbare virusziekte en is betrokken bij het ontstaan van baarmoederhalskanker. HPV-infecties verlopen in het acute stadium meestal ongemerkt maar een persisterende infectie van sommige subtypen kan baarmoederhalskanker veroorzaken. In Nederland is door een effectief screeningsprogramma het aantal ziektegevallen beperkt tot ongeveer 600 per jaar, waarbij er 200 à 250 personen jaarlijks overlijden.

De variëteit van papillomavirussen is erg groot. De indeling in verschillende genotypen komt grofweg overeen met serotyperingen. Zo'n 37 HPV-genotypen zijn in staat om de humane geslachtsorganen te infecteren maar deze zijn lang niet allemaal carcinogeen. Een onderzoek uit 2000 onder Amsterdamse vrouwen (n = 3011) toonde aan dat ongeveer 5% van de vrouwen (leeftijd 15-69 jaar) een infectie doormaakt met 1 van de 37 detecteerbare genitale HPV-genotypen, terwijl dit bij vrouwen in de leeftijd van 25-29 jaar zelfs bijna 20% is¹.

2. Uitgangspunten

Omvang potentiële gebruikerspopulatie

Onlangs adviseerde de Gezondheidsraad om vaccinatie tegen HPV te introduceren in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) voor vrouwen op de leeftijd van twaalf jaar. Voor vrouwen van dertien tot en met zestien jaar oud wordt een inhaalvaccinatieprogramma geadviseerd². Omdat de fabrikant opname van het vaccin in het GVS aanvraagt voor vrouwen van 17 en 18 jaar oud, zal de kostenconsequentieraming enkel betrekking hebben op deze vrouwen. De totale gebruikerspopulatie komt hiermee op ongeveer 203.000.

Het aantal personen dat potentieel met het HPV-vaccin gevaccineerd zou kunnen worden is echter groter. De werkzaamheid is aangetoond bij vrouwen tot 25 jaar. Dit zou ertoe kunnen leiden dat ook vrouwen ouder dan 18 jaar gevaccineerd willen worden. Gebruik bij vrouwen ouder dan 18 en jonger dan 26 jaar kan tot aanzienlijke meerkosten ten laste van het farmaciebudget leiden. Deze vrouwen zijn niet meegenomen in deze kostenconsequentieraming.

Het vaccin is alleen geregistreerd voor gebruik bij vrouwen. Mannen waren niet geïncludeerd in de initiële werkzaamheidstudies. Er is echter wel degelijk onderzoek bij mannen gedaan waaruit blijkt dat ook bij mannen vaccinatie leidt tot een verminderde kans op HPV-infectie. Bij opname in het GVS is de mogelijkheid dan ook zeer reëel dat ook mannen het vaccin zullen willen gebruiken. In deze kostenconsequentieraming zijn echter ook deze mannen uitgesloten. De uitsluiting van zowel vrouwen ouder dan 18 en jonger dan 25 als deze groep mannen laat echter onverlet dat het gebruik van humaan papillomavirus vaccin door deze groepen kan leiden tot aanzienlijke meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

3. Kostenconsequentieraming van de fabrikant

De fabrikant berekent de totale kosten gebruikmakend van de volgende aannames

1. 63% en 77% van de meisjes is seksueel actief op respectievelijk 17-en 18 jarige leeftijd en zullen niet gevaccineerd worden,
2. Een vaccinatiegraad van 10%,
3. Een therapietrouw van 80% (van alle vaccinaties wordt maar 80% gegeven).

Op basis van bovengenoemde aannames schat de fabrikant dat de totale vaccinatiekosten na 4 jaar uit zullen komen op €2.4 miljoen (zie tabel 1). Hierbij dient opgemerkt te worden dat de fabrikant geen kosten meeneemt voor die vrouwen die naar de huisarts gaan om gevaccineerd te worden en worden "afgewezen" omdat ze al seksueel actief zijn.

Tabel 1. Kostenconsequentieraming van de fabrikant

	Leeftijdscategorie			
	17 jarige		18 jarige	
	Percentage	Aantal vrouwen	Percentage	Aantal vrouwen
Totale bevolking (CBS) jaar1	100%	101.000	100%	102.000
% seksueel non-actief	37%	37.370	23%	23.460
Jaarlijkse vaccinatie graad	10%	3.737	10%	2.346
Therapietrouw	80%		80%	
Totale kosten jaar 1		€ 1.115.121		€ 700.046
Totale Kosten jaar 2		€ 165.612		€ 230.830
Totale Kosten jaar 3		€ 50.826		€ 49.569
Totale Kosten jaar 4		€ 35.219		€ 11.106
Totale kosten (jaar 1 t/m 4)		€ 2,4 miljoen		

4. Kostenconsequentieraming van het CVZ

Aantal potentiële gebruikers

De kostenconsequentieraming van het CVZ gaat uit van een tijdsperiode van 2 jaar. Gedurende deze jaren kunnen alle vrouwen van 17 en 18 jarige leeftijd zich laten vaccineren indien gewenst. Na de daaropvolgende jaren zullen de kosten gering zijn, omdat alle vrouwen die 17 of 18 jaar oud zullen worden in de daaropvolgende jaren al gevaccineerd zullen zijn gedurende het inhaalvaccinatieprogramma of tijdens het RVP zelf.

Wel zouden vrouwen die inhaalvaccinatieprogramma hebben gemist in de eerste vijf jaar alsnog van de mogelijkheid gebruik kunnen gaan maken om op 17 en 18 jarige leeftijd gevaccineerd te worden. Met deze groep vrouwen die inhaalvaccinatieprogramma hebben gemist wordt in deze raming geen rekening gehouden.

Percentage gevaccineerd van 17 en 18-jarige vrouwen volgens de CVZ

Vanwege het feit dat hier gaat om een vaccinatie ter preventie van ziekteverschijnselen en niet van een behandeling van een ziekte is het lastig om een adequate schatting te maken van het aantal vrouwen dat gebruik zal maken van de mogelijkheid tot vaccinatie.

Het percentage van de 17 en 18 jarige vrouwen dat zich laat vaccineren hangt voornamelijk af van de bekendheid van het vaccin en de wens van de vrouwen om zich te laten vaccineren. Het CVZ gaat ervan uit dat wanneer eenmaal HPV vaccinatie in het RVP wordt opgenomen en er een inhaalvaccinatieprogramma komt voor vrouwen tot en met 16 jaar de bekendheid met het vaccin rond de 100% zal liggen. Verder schat het CVZ dat de wens om gevaccineerd te worden rond de 42% zal liggen³. Omdat er rekening mee moet worden gehouden dat de werkelijke wens om gevaccineerd te worden hiervan kan afwijken, wordt er in deze kostenconsequentie raming ook rekening gehouden met een “minimaal” en een “maximaal” scenario. In het minimale scenario wordt ervan uitgegaan dat de wens om gevaccineerd te worden 24% is en in het maximale scenario wordt er vanuit gegaan dat dit 60% is.

Dosering en duur van gebruik

De HPV-vaccinatie bestaat uit drie injecties. In deze raming wordt uitgegaan van een therapietrouw van 80%. Hierbij wordt aangenomen dat 80% van de vrouwen alle drie injecties ontvangt en 20% slechts één. Omdat een vrouw die na 1 juli de 1^{ste} vaccinatie heeft gehad niet meer in hetzelfde jaar haar 3^{de} dosis kan krijgen, en omdat 17 jarige vrouwen 2 jaar de tijd hebben om gevaccineerd te worden is er in de berekening vanuit gegaan dat 25% van de totale kosten in het 2^{de} jaar gemaakt zullen worden. De fabrikant neemt aan dat door middel van een volledige vaccinatie de meerderheid van de gevaccineerden levenslang beschermd zal blijven. Ondanks dat bescherming slechts is aangetoond tot 4,5 jaar is deze aanname in deze kostenconsequentieraming overgenomen⁴. Indien zou blijken dat het vaccin geen levenslange bescherming biedt zou potentieel een boostervaccinatie noodzakelijk zijn. Dit zal uiteraard leiden tot extra kosten⁵.

Kosten vaccin

De apotheekinkoopprijs van het vaccin bedraagt € 118,11 per flacon van 0,5 ml inclusief wegwerpspuit en injectienaald. Wanneer uitgegaan wordt van 1 recept per flacon bedragen de totale kosten ten laste van het farmaciebudget € 372, -. De kosten voor het toedienen bedragen naar opgave van de fabrikant € 21,14 per injectie. Volgens de fabrikant bedraagt het tarief voor een tweede en derde vaccinatie de helft van die van de eerste indien een assistent het vaccin toedient. Het CVZ acht dit een plausibele aanname³. De totale vaccinatiekosten van één persoon komen dan in totaal op € 415, -. Rekening houdend met een therapietrouw van 80% bedragen de gemiddelde kosten per persoon bij wie vaccinatie wordt gestart dan € 361, -. Hiervan komt € 323, - ten laste van het farmaciebudget en € 38, - ten laste van het zorgbudget.

Kosten screening

De fabrikant gaat er in het kostenconsequentieraming van uit dat vrouwen gevaccineerd zullen worden die niet seksueel actief zijn. De fabrikant geeft aan dat deze screening zal plaatsvinden tijdens een consult waarin de arts het nut van vaccinatie bespreekt met het individuele meisje en op basis van dit gesprek een risico-evaluatie maakt.

Het CVZ neemt aan dat deze screeningsvorm één extra huisartsenbezoek met zich meebrengt wat €21,14 per patiënt kost. Het CVZ neemt in deze berekening aan dat de nauwkeurigheid (sensitiviteit en specificiteit) van deze screeningsmethode 100% is. In werkelijkheid is dit waarschijnlijk te positief en zullen er veel vrouwen worden gevaccineerd die op basis van hun seksuele activiteit al niet meer in aanmerking zouden komen voor vaccinatie. Het CVZ acht het echter niet waarschijnlijk dat deze screening in realiteit zal worden toegepast, toch is deze methode wel meegenomen in de raming om een beeld te krijgen van de potentiële kosten. In de raming (zie tabel 2) is het percentage seksueel non-actieve vrouwen geschat op basis van een studie uit het rapport van de Gezondheidsraad. Voor 17 jarige vrouwen wordt dit percentage op 37% geschat en voor 18 jarige vrouwen op 23%.

De meest realistische situatie is volgens het CVZ de situatie waarin alle vrouwen die de wens hebben zich te laten vaccineren ook daadwerkelijk gevaccineerd worden zonder enige vorm van screening. Deze situatie is uitgewerkt in het scenario “Geen screening”.

Tabel 2. Raming van de kosten van vaccineren voor 9 verschillende situaties

Kostenconsequentieraming opname van HPV-vaccin in het geneesmiddelenvergoedingsstroom							
Screenings methode	Scenario	Vaccinatie Graad (%)	Totaal aantal vrouwen die gevaccineerd worden	Kosten (in miljoenen euro's)			
				Screening	Huisarts	Vaccine	Totaal
Geen	Laag	24	48.720	-	1,9	15,7	17,6
	Gemiddeld	42	85.260	-	3,2	27,5	30,8
	Hoog	60	121.800	-	4,6	39,3	43,9
Mondeling	Laag	24	15.600	1,0	0,6	4,7	6,3
	Gemiddeld	42	25.500	1,8	0,9	1,0	11,6
	Hoog	60	36.500	2,6	1,4	11,8	15,7

5. Conclusie

Een complete vaccinatie kost € 361, - per persoon. Dit is inclusief de kosten van de toediening waarbij er vanuit wordt gegaan dat de laatste 2 doses worden toegediend door de assistente van de huisarts. In de situatie waarbij ervan uitgegaan wordt dat van de gehele populatie vrouwen, 42% de wens heeft gevaccineerd te worden en tenminste de eerste dosis zal krijgen en wanneer er van wordt uitgegaan dat er gedurende twee jaar gebruik gemaakt gaat worden van de mogelijkheid tot vaccineren van 17 en 18-jarige vrouwen dan worden de kosten in de gemiddelde situatie zonder screening geschat op € 30,7 miljoen. Vijfenzeventig procent van deze kosten zullen in het eerste jaar worden gemaakt (€ 23, - miljoen) de overige kosten € 7,7 miljoen zullen in het 2^{de} jaar gemaakt worden.

6. Discussie

Afhankelijk van het percentage vrouwen die de wens hebben zich te laten vaccineren kunnen de kosten hoger of lager zijn dan geschat in bovenstaand scenario. Bij een percentage tussen de 24 en 60% zullen de kosten liggen tussen de €17,6 miljoen en € 43,9 miljoen indien er geen screening wordt toegepast. De fabrikant schat de totale kosten na 4 jaar op € 2,4 miljoen. Dit is een verschil van ongeveer € 28, - miljoen in vergelijking met de meest realistische situatie volgens de berekening van het CVZ. Het verschil wordt veroorzaakt doordat de fabrikant in haar berekening er van uit gaat dat maar 37% en 23% van de 17 en 18 jarige vrouwen in aanmerking zullen komen voor HPV vaccinatie (op basis van screening door de huisarts). Van deze populatie vrouwen zal vervolgens maar 10% gevaccineerd worden waarbij de fabrikant er vanuit gaat dat er van het totale aantal injecties maar 80% wordt gegeven. De fabrikant berekende de kosten uitgaande van een situatie waarbij wordt gevaccineerd na een mondelinge screening, waarbij alleen vrouwen in aanmerking komen die nog geen seksuele ervaring hebben. Hierbij is het echter onduidelijk wat de nauwkeurigheid is van deze screeningsvorm door een huisarts. Te verwachten valt dat er veel vrouwen ten onrechte alsnog gevaccineerd zullen worden. Daarbij komt nog de vraag of het wel mogelijk is om vrouwen op grond van hun seksuele verleden uit te sluiten van vaccinatie. Van de achttienjarige vrouwen heeft namelijk al 77% seksuele ervaring, terwijl de kans om besmet te zijn met één van de virustypen waartegen het vaccin beschermt ongeveer 9% is^{2:6}. Het CVZ gaat er dan ook van uit dat ook deze situatie niet reëel is en het scenario zonder screening als meest reëel moet worden gezien.

7. Referenties

- (1) Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Verheijen RH, Franssen-Daalmeijer N et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87(2):221-227.
- (2) Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/08.
- (3) CFH. Kostenconsequentieraming van opname van humaan papillomavirusvaccin [type 6, 11, 16 en 18] (Gardasil®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. 21-5-2007.
- (4) Farmacotherapeutisch rapport humaan papillomavirusvaccin (Gardasil). College voor zorgverzekeringen. Diemen 2007.
- (5) de Kok IMCM., Habbema JDF, Mourits MJE, Coebergh JWW, van Leeuwen FE. Onvoldoende gronden voor opname van vaccinatie tegen Humaan papillomavirus in het Rijksvaccinatieprogramma. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152:2001-2004.
- (6) 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.