



Is uitbreiding van vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) tot de leeftijd van 45 jaar gezondheidseconomisch te verantwoorden?

Referentie

Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med* 2020;172:22-9. DOI: 10.7326/M19-1182

Duiding

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent

In Minerva hebben we reeds meerdere studies geduid die het nut van HPV-vaccinatie voor de preventie van baarmoederhalskanker aantonen (1-5). Het vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) wordt in België gratis aangeboden aan jongens en meisjes in de 1^{ste} graad van het secundair onderwijs ter preventie van cervicale, genitale en andere gelieerde kankers op latere leeftijd. Sinds 2010-2011 is de organisatie van HPV-vaccinatie toevertrouwd aan de gefedereerde entiteiten¹. Eerst werd een bi- of tetravalent vaccin alleen aan meisjes aangeboden, maar vanaf 2019 is de vaccinatiestrategie uitgebreid tot een 9-valent vaccin² voor meisjes én jongens (6). Een inhaalvaccinatie (voor wie niet eerder een vaccin kreeg) wordt door de Hoge Gezondheidsraad tot 26 jaar aangeraden (7) en is tot 18 jaar gedeeltelijk terugbetaald (8). HPV-vaccinatie komt bovenop de in België aanbevolen driejaarlijkse cervixkankerscreening van vrouwen tussen 25 en 64 jaar, ook bij gevaccineerden (9). Recente duidingen in Minerva wezen op het belang van HPV-detectie om enerzijds het screeningsinterval te verlengen tot 5 jaar of meer (10,11) en anderzijds om screening te beperken tot de leeftijd van 55 jaar (12,13). Ook het belang van de HPV-zelftest om de compliantie voor cervixkankerscreening te verhogen kwam reeds aan bod (14,15).

Net zoals in België, wordt ook in de Verenigde Staten een routinevaccinatie bij 11-12 jarigen aanbevolen en acht men een inhaalvaccinatie zinvol tot 21 jaar bij mannen en tot 26 jaar bij vrouwen. In 2018 trok de Federal Drug Agency³ de leeftijdsgrens voor beide groepen op tot 45 jaar. Een recente kosteneffectiviteitsstudie (16) becijferde de meerwaarde van deze uitbreiding tot 45 jaar ten opzichte van de bestaande strategie (routine vaccinatie (11-12 jaar) en inhaalvaccinatie tot 21/26 jaar). In een dynamisch model dat vermeden HPV-gerelateerde letsels uitdrukt in winst in kwaliteitsvolle levensjaren (QALY), hield men behalve met de vaccinatiegraad ook rekening met het type vaccin (9-valent of 4-valent), seksueel gedrag, cervixkankerscreening, medische kosten in geval van CIN2/3 letsels en kanker, alsook met het natuurlijke verloop van HPV-geassocieerde pathologie. Er werd uitgegaan van een vaccineffectiviteit van 95% en een levenslange bescherming. Met de bestaande aanpak in de Verenigde Staten - gesimuleerd over 100 jaar - voorspelt men 32 miljoen anogenitale wratten, 13 miljoen CIN2/3 letsels, 653 000 cervicale kankers en 769 000 andere HPV geassocieerde kankers te kunnen vermijden. Ten opzichte van een beleid zonder vaccinatie zou dit neerkomen op een relatieve daling van 82% anogenitale wratten, 80% CIN2/3 letsels, 59% cervicale kankers en 39% HPV geassocieerde kankers. Met \$ 35 000/QALY kan men dit als kosteneffectief beschouwen in de Verenigde Staten (17). De uitbreiding tot 45 jaar zou de verschillende HPV-geassocieerde letsels respectievelijk met slechts 0,4, 0,4, 0,2 en 0,2 procentpunten extra verlagen. Daartegenover staat echter een zeer hoge bijkomende financiële inspanning. Elke gewonnen QALY zou immers overeenkomen met een mediane toename van \$ 1 471 000, wat dus niet kosteneffectief is. In een sensitiviteitsanalyse stelde men vast dat natuurlijke immuniteit na infectie en ziekteprogressiesnelheid een belangrijke rol speelden: hoe lager de natuurlijke immuniteitsopbouw en hoe sneller de progressie naar letsels, des te groter was het voordeel van vaccinatie op latere leeftijd. Ook een lagere vaccinatiegraad (25% minder) en een lager ingeschatte vaccinwerkzaamheid (85% i.p.v. 95%) verhogen het voordeel van vaccinatie op latere leeftijd. Niettemin veranderen deze factoren niets aan de conclusie over de kosteneffectiviteit en dient de huidige vaccinatiestrategie dus niet gewijzigd te worden. In de context van de Verenigde Staten gelden hogere faciale⁴ vaccinprijzen (US \$ 225 per dosis inclusief toediening (2019) versus € 135 per dosis in België

¹ in Vlaanderen door het Agentschap Zorg en Gezondheid en in Wallonië door de Office de la Naissance et de l'Enfance

² Gardasil 9

³ FDA is Amerikaanse tegenhanger van de European Medicines Agency

⁴ Prijzen voor korting

exclusief toedieningskosten (2021)). De sensitiviteitsanalyse toonde evenmin een gunstige kosteneffectiviteit met vergelijkbare prijzen als in België. De kosteneffectiviteitsdiscussie in België concentreerde/concentreert zich op de uitbreiding van vaccinatie bij jongens en op het gebruik van het 9-valent vaccin (18). Het gebruik van het 9-valent vaccin in geval van een hoge vaccinatiegraad bij meisjes (90% in Vlaanderen) leverde grotere efficiëntiewinsten op dan de toevoeging van jongens aan de vaccinatiecampagne. Naarmate men initieel minder meisjes kon bereiken (36-50% Wallonië/Brussel), bleek de uitbreiding naar jongens (naast meisjes) met een 9-valent vaccin kosteneffectiever te worden. Niettemin bleef men voordeel halen bij het opkrikken van de vaccinatiegraad bij 12-jarige meisjes. Alle hier genoemde scenario's kunnen naar Belgische normen kosteneffectief worden genoemd (<40 000 euro per QALY).

Wat zeggen de Belgische richtlijnen voor de klinische praktijk?

In België beveelt de Hoge Gezondheidsraad voor jongens en meisjes tussen 9 en 14 jaar systematisch preventieve HPV-vaccinatie aan, alsook een inhaalvaccinatie tot 26 jaar (19). Uitbreiding naar hogere leeftijden is vooralsnog niet aan de orde.

Besluit

Hoewel de gezondheidszorgsystemen in de Verenigde Staten en in België op gebied van kosten sterk verschillend zijn, toont deze kosteneffectiviteitsstudie duidelijk aan dat het uitbreiden van de HPV-vaccinatie naar mannen en vrouwen ouder dan 26 jaar een beperkte therapeutische meerwaarde biedt tegen vooralsnog niet te verantwoorden hoge kosten.

Referenties

1. Abid Y. Vermindert HPV-vaccinatie het risico van cervixkanker? Minerva bondig 15/09/2021.
2. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338
3. Semaille P. Bivalent HPV-vaccin en preventie van cervixkanker. Minerva bondig 28/06/2012.
4. Lehtinen M, Paavonon J, Wheeler C, et al; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8
5. Wheeler C, Castellsagué X, Garland S, et al; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70287-X
6. Vaccinatiebeleid en advies in België. Sciensano. 2017. [Vaccinatiebeleid.pdf \(wiv-isp.be\)](#)
7. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door het humaan papillomavirus (HGR 9181), juli 2017. Url: <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9181-humaan-papillomavirus>.
8. Vaccin tegen humaan papillomavirus. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI december 2021.
9. Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Welke screening voor baarmoederhalskanker? – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 238As. D/2015/10.273/14.
10. Joly L. Cervixkankerscreening: kan het screeningsinterval met de HPV-test veilig uitgebreid worden tot meer dan 5 jaar? Minerva bondig 15/09/2017.
11. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L, et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus : 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i4924. DOI: 10.1136/bmj.i4924
12. Joly L. Op welke leeftijd stoppen met cervixkankerscreening? Minerva bondig 15/11/2020.
13. Malagón T, Kulasingam S, Mayrand MH, et al. Age at last screening and remaining lifetime risk of cervical cancer in older, unvaccinated, HPV-negative women: a modelling study. *Lancet Oncol* 2018;19:1569-1578. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30536-9. Correction in *Lancet Oncol* 2019;20:e10. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30924-0
14. Diehl J. Welke impact heeft de HPV-zelftest op de detectie van precancereuze letsels van de baarmoederhals en op de deelname van onderscreende vrouwen? Minerva bondig 17/11/2019.
15. Arbyn M, Smith SB, Temin S, et al; Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self-samples: updated meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823. DOI: 10.1136/bmj.k4823
16. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med* 2020;172:22-9. DOI: 10.7326/M19-1182

17. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:698-702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
18. Thiry N, Gerkens S, Cornelis J, et al. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination of boys in Belgium. *Health Technology Assessment (HTA)* Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 308. D/2019/10.273/13.
19. Agentschap Zorg & Gezondheid. Vaccinatie tegen HPV. (website geraadpleegd in september 2021). Url: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatie-tegen-hpv>