

# Vaccinatie tegen HPV

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Nr. 2019/09, Den Haag, 19 juni 2019

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>		
<b>01 Inleiding</b>	<b>6</b>		
1.1 Aanleiding	7		
1.2 Adviesaanvraag	7		
1.3 Werkwijze	7		
1.4 Leeswijzer	7		
<b>02 Ziektebelasting</b>	<b>9</b>		
2.1 Humaan papillomavirus (HPV)	10		
2.2 Ziekte veroorzaakt door HPV-infectie	10		
2.3 Verspreiding en risicofactoren	11		
2.4 Aantal HPV-infecties, ziektegevallen en sterfte	12		
2.5 Conclusie	14		
<b>03 Werkzaamheid en effectiviteit</b>	<b>15</b>		
3.1 Vaccins tegen HPV	16		
3.2 Beoordeling van de werkzaamheid	17		
3.3 Werkzaamheid bij vrouwen en meisjes	17		
3.4 Werkzaamheid bij mannen en jongens	21		
3.5 Effectiviteit	22		
3.6 Conclusie	27		
<b>04 Veiligheid</b>	<b>28</b>		
4.1 Beoordeling van de veiligheid	29		
4.2 Gegevens uit klinische trials	29		
4.3 Gegevens uit trials na registratie en vaccinatieprogramma's	30		
4.4 Specifieke aandoeningen of syndromen	31		
4.5 Aanvullend onderzoek bij meisjes en vrouwen die zich melden met AE	34		
4.6 Vaccinatie tegen HPV rond de zwangerschap	34		
4.7 Gelijktijdige toediening met anders vaccins	35		
4.8 Conclusie	35		
<b>05 Aanvaardbaarheid</b>	<b>36</b>		
5.1 Meisjes	37		
5.2 Jongens	37		
5.3 Adolescenten en (jong) volwassenen	38		



<b>06</b>	<b>Kosteneffectiviteit</b>	<b>39</b>
6.1	Beoordeling van de kosteneffectiviteit	40
6.2	Kosteneffectiviteit van vaccinatie van alleen meisjes	40
6.3	Kosteneffectiviteit van vaccinatie van meisjes en jongens	41
6.4	Kosteneffectiviteit van vaccinatie van adolescenten en (jong) volwassenen	42
6.5	Conclusie	42

<b>07</b>	<b>Advies</b>	<b>43</b>
7.1	Sekseneutrale HPV-vaccinatie binnen het RVP	44
7.2	Aanvullend vaccinatieprogramma	45
7.3	Aanvullende aanbevelingen	45
	<b>Literatuur</b>	<b>49</b>
	<b>Bijlage</b>	<b>61</b>
A	Beoordelingskader	62



# samenvatting

Sinds 2010 krijgen meisjes vanuit het Rijksvaccinatieprogramma vaccinatie aangeboden tegen het humaan papillomavirus (HPV), het virus dat baarmoederhalskanker veroorzaakt. Inmiddels is duidelijk dat HPV ook een rol speelt bij andere aandoeningen, zowel bij mannen als vrouwen. Bovendien is nu bijna tien jaar ervaring opgedaan met deze vaccinatie en is er een derde vaccin beschikbaar gekomen. Daarom adviseert de Gezondheidsraad op verzoek van het ministerie van VWS opnieuw over vaccinatie tegen HPV.

## Ziektebelasting is aanzienlijk

HPV-infecties komen vaak voor – ongeveer 80% van de bevolking maakt ooit een infectie door. In de meeste gevallen gaat de infectie vanzelf over en verloopt de infectie zonder symptomen. Soms leidt een infectie tot kanker en dat zorgt voor een aanzienlijke ziektebelasting. Baarmoederhalskanker wordt vrijwel altijd veroorzaakt door een HPV-infectie. Ook bij anus- en vagina- kanker is er in een groot deel van de gevallen sprake van een HPV-infectie. Verder is er een verband tussen HPV en vulvakanker, penis- kanker en kanker in de mond- en keelholte, maar bij deze ziekten spelen naast HPV ook

andere factoren een rol. Zo zijn roken en alcoholgebruik een belangrijke oorzaak van mond- en keelkanker.

Tot slot kan HPV leiden tot genitale wratten. Deze komen wel vaak voor, maar zijn niet ernstig.

## Vaccins werken goed

Er zijn drie vaccins beschikbaar tegen HPV, die alle drie voldoende werkzaam en effectief zijn. Ze beschermen tegen respectievelijk twee, vier en negen HPV-types. Er is veel onderzoek waaruit blijkt dat alle vaccins goed en langdurig werken: ze wekken een sterke immunerespons op (het lichaam maakt antistoffen tegen het virus) en verminderen HPV-infecties en voorstadia van baarmoederhalskanker met 80 tot 100%. Het is nog te vroeg om met zekerheid te kunnen zeggen in hoeverre zich dit ook vertaalt in een daling van het aantal kankergevallen; wel lijkt het erop dat gevaccineerde vrouwen minder vaak baarmoederhalskanker krijgen. Er zijn sterke aanwijzingen dat vaccinatie leidt tot groepsbescherming, waardoor HPV-infecties

Aantal nieuwe ziekte- en sterfgevallen per jaar aan kankersoorten waarbij HPV een rol speelt

Aandoening	Aantal nieuwe patiënten per jaar (bij benadering)	Aantal sterfgevallen per jaar (bij benadering)
Baarmoederhalskanker	800	200
Anuskanker	200-300	60
Vaginakanker	60	20
Vulvakanker	300-400	100
Peniskanker	160	30
Kanker in mond- en keelholte	1.600-1.800	600



ook minder voorkomen onder niet-gevaccineerden.

### **HPV-vaccinatie is veilig**

HPV-vaccinatie is veilig voor zowel meisjes als jongens. HPV-vaccinatie kan leiden tot pijn en roodheid op de plek van vaccinatie, maar deze gaan vanzelf weer over. Uit onderzoek blijkt dat er geen verband bestaat tussen vaccinatie tegen HPV en aandoeningen als chronische vermoeidheid, migraine en auto-immuunziekten.

### **Nut weegt op tegen risico**

De commissie vindt HPV-vaccinatie aanvaardbaar, omdat de gezondheidswinst die erdoor bereikt wordt opweegt tegen de last die de gevaccineerde ervan ondervindt: de vaccinatie werkt goed en geeft weinig bijwerkingen.

### **Kosteneffectiviteit is gunstig**

Vaccinatie van alleen meisjes of van zowel meisjes en jongens (sekseneutrale vaccinatie) heeft een kosteneffectiviteitsratio die onder de € 20.000 per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY) ligt. Dit is een maat die vaak

wordt gebruikt om te beoordelen of preventieve maatregelen kosteneffectief zijn. Ook vaccinatie van meisjes en vrouwen tot 25 jaar heeft een kosteneffectiviteitsratio die onder € 20.000 per QALY ligt. Of dat ook geldt voor sekseneutrale vaccinatie van deze leeftijdsgroep valt door gebrek aan gegevens niet te zeggen.

### **Advies: vaccinatie van meisjes en jongens en aanvullend programma**

De commissie adviseert de vaccinatie tegen HPV in het Rijksvaccinatieprogramma te houden. Naast meisjes zouden ook jongens de vaccinatie moeten krijgen. Ook bij hen biedt vaccinatie bescherming tegen verschillende vormen van kanker. Bovendien biedt vaccinatie groepsbescherming: niet alleen degene die gevaccineerd wordt, is beschermd, maar ook niet-gevaccineerden profiteren mee. De commissie adviseert de vaccinatie te geven op een leeftijd die zo dicht mogelijk tegen 9 jaar aanligt, zodat kinderen in een zo vroeg mogelijk stadium beschermd worden en de effectiviteit het grootst is. De huidige vaccinatieleeftijd van 13 jaar is destijds gekozen, omdat onzekerheid

bestond over de duur van de bescherming. Inmiddels is duidelijk dat die lang genoeg is. Daarnaast adviseert de commissie een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar. Dit geldt voor jongens en mannen die tot nog toe buiten het programma vielen en voor meisjes en vrouwen die eerder afzagen van vaccinatie. Er is veel gezondheidswinst te halen als zij zich alsnog laten vaccineren en ook voor deze groep is vaccinatie veilig. De commissie beveelt aan dit aanvullende programma na vijf jaar te evalueren. De commissie kan geen voorkeur uitspreken voor een van de drie vaccins. Daarvoor is modelleringsonderzoek nodig. Zij adviseert ondertussen door te gaan met vaccinatie. De commissie beveelt aan maatregelen te nemen om de lage opkomst bij de HPV-vaccinatie in Nederland te verbeteren. In het buitenland zijn daarmee goede resultaten geboekt. Onderzocht zou moeten worden wat in Nederland het beste werkt.



# 01 inleiding



## 1.1 Aanleiding

Sinds 2010 maakt vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) deel uit van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Deze vaccinatie wordt aangeboden aan meisjes in het jaar dat ze dertien jaar oud worden, met als doel het tegengaan van baarmoederhalskanker. Het besluit om deze vaccinatie in het RVP op te nemen, is mede gebaseerd op een advies van de Gezondheidsraad uit 2008.<sup>1</sup>

Verschillende ontwikkelingen maken een tweede advies van de Gezondheidsraad over dit onderwerp nu opportuun. Om te beginnen is er wereldwijd meer dan tien jaar ervaring opgedaan met twee vaccins, het 2-valente vaccin (gericht tegen twee types HPV, gebruikt in Nederland) en het 4-valente vaccin. Die ervaringen, vaak vastgelegd in wetenschappelijke publicaties, kunnen worden gebruikt om nadere uitspraken te doen over nut en risico van vaccinatie tegen HPV. Ook is er sinds 2015 een derde (9-valent) vaccin beschikbaar. Daarnaast wordt steeds duidelijker dat HPV ook een rol speelt bij andere aandoeningen – bij zowel vrouwen als mannen. Vaccinatie van jongens of mannen zou dan ook overwogen kunnen worden. In sommige andere landen is die vaccinatie al ingevoerd.

## 1.2 Adviesaanvraag

De toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft de Gezondheidsraad in 2016 [gevraagd](#) om advies uit te brengen over vaccinatie tegen HPV en de raad daarbij gevraagd aandacht te

geven aan bovenvermelde onderwerpen. De adviesaanvraag staat op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl). Vanwege de benodigde specifieke expertise bij de beantwoording van de adviesaanvraag heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad een tijdelijk commissie geïnstalleerd. De samenstelling van die commissie staat achter in dit advies. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies op 19 juni 2019 [aangeboden](#) aan de staatssecretaris van VWS.

## 1.3 Werkwijze

De commissie baseert zich in eerste instantie op peer-reviewed publicaties uit wetenschappelijke tijdschriften, waarbij zoveel mogelijk gebruikgemaakt wordt van systematische literatuurstudies en meta-analyses. Ook heeft zij gebruikgemaakt van een overzichtsrapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).<sup>2</sup> De commissie heeft vier hoorzittingen gehouden met vertegenwoordigers van de volgende organisaties: Patiëntenvereniging HOOFD-HALS, COC en Soa Aids Nederland, Stichting Olijf (het netwerk voor vrouwen met gynaecologische kanker), en de Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken. De commissie heeft het ervaringsperspectief van deze groeperingen in haar advies betrokken.

## 1.4 Leeswijzer

De commissie bespreekt in de hoofdstukken 2 tot en met 6 de vaccinatie tegen HPV aan de hand van de verschillende criteria waaraan moet worden voldaan om introductie van een vaccinatie te overwegen. De



commissie gaat achtereenvolgens in op de ziektelast als gevolg van infectie met HPV, de werkzaamheid en effectiviteit van de vaccins, en op de veiligheid, de aanvaardbaarheid en de kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen HPV. In hoofdstuk 7 formuleert de commissie haar advies. Tevens gaat zij kort in op implementatieaspecten en doet zij aanbevelingen voor onderzoek.

#### Het kader voor advisering over vaccinaties

De Gezondheidsraad hanteert een vast kader voor de advisering over vaccinaties om te bepalen of een vaccinatie een plek in een publiek programma moet krijgen, als essentiële zorg kan worden aangemerkt, of individuele zorg is (voor eigen rekening).<sup>3,4</sup> Daarbij beoordeelt de raad of er sprake is van een aanmerkelijke ziektelast en, of vaccinatie effectief, veilig, aanvaardbaar en doelmatig is. Is dat het geval dan komt een vaccinatie volgens de Gezondheidsraad mogelijk in aanmerking voor invoering. Vervolgens is de vraag welke rol de overheid daarbij zou moeten spelen. Bij de bepaling welke overheidsbemoedening aangewezen is, gelden twee uitgangspunten. De eerste is de taak die de overheid heeft in de bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven. Daaruit volgt dat de overheid een duidelijkere rol heeft naarmate een infectie door het besmettelijke karakter een belemmering kan vormen voor het maatschappelijke leven en individuen zichzelf moeilijk kunnen beschermen. Dan is er reden om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma. Het tweede uitgangspunt is het streven van de overheid naar een rechtvaardige verdeling van zorg. Dat geldt wanneer sprake is van essentiële zorg, waarbij van belang is dat de groepen voor wie bescherming het meest urgent is ook daadwerkelijk beschermd worden. Bijlage A bevat een overzicht van het spectrum van vaccinatiezorg en de criteria die de raad hanteert bij de beoordeling van vaccinaties.





# 02 ziekte­last



*De commissie stelt vast dat de ziektebelasting van verschillende kankersoorten die door een HPV-infectie kunnen worden veroorzaakt, voldoende aanleiding geeft om vaccinatie tegen HPV-infecties te overwegen. Baarmoederhalskanker, vulvakanker en anus kanker geven de meeste ziektebelasting, met respectievelijk ongeveer 800, 300 tot 400 en 200 tot 300 nieuwe ziektegevallen per jaar. Aan deze kankersoorten sterven jaarlijks ongeveer 350 patiënten, de meeste door baarmoederhalskanker (ongeveer 200 sterfgevallen per jaar).*

## 2.1 Humaan papillomavirus (HPV)

Het humaan papillomavirus (HPV) behoort tot de familie van papillomavirussen en bevat circulair dubbelstrengs DNA.<sup>5</sup> Op basis van het DNA wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende types.<sup>5,6</sup> Tot nu toe zijn er meer dan 170 types HPV bekend, waarvan slechts een deel ziekte kan veroorzaken. Er zijn dertien hoog-risico HPV-types (hrHPV) geïdentificeerd die kanker kunnen veroorzaken (HPV-type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).<sup>5</sup> Enkele andere types, zoals HPV-types 6 en 11 kunnen leiden tot (genitale) wratten.<sup>5</sup> HPV-infecties verlopen echter in de meeste gevallen zonder symptomen en worden meestal binnen twee jaar geklaard.<sup>7</sup>

## 2.2 Ziekte veroorzaakt door HPV-infectie

### 2.2.1 Baarmoederhalskanker

Baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom) wordt in vrijwel alle gevallen veroorzaakt door een persisterende infectie met HPV. In 70% van de gevallen gaat het om een infectie met hrHPV-types 16 of 18.<sup>7</sup> Voordat een HPV-infectie uiteindelijk resulteert in baarmoederhalskanker, worden verschillende fases doorlopen – een proces dat vele jaren kan duren. Als klaring van de infectie niet plaatsvindt, kan de infectie langdurig standhouden en na nog een aantal jaar leiden tot premaligne afwijkingen in de cellen van de baarmoederhals (cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN-laesies)).<sup>8</sup> Deze worden op basis van een toenemend afwijken van de normale situatie onderverdeeld in lichte (CIN1), matige (CIN2) en ernstige (CIN3) laesies. Een CIN3-laesie kan uiteindelijk – na meerdere jaren – leiden tot een invasief cervixcarcinoom.<sup>8</sup> Omdat niet te voorspellen is in welke gevallen een CIN-laesie zal resulteren in baarmoederhalskanker, worden doorgaans CIN2- en CIN3-laesies behandeld.<sup>8</sup> Behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van het afwijkende gebied. CIN1-laesies worden niet behandeld, omdat daar vaak spontaan herstel optreedt.<sup>8</sup> Behandeling van baarmoederhalskanker bestaat uit chirurgie (verwijderen van (een deel van) de baarmoeder) of radiotherapie (bestraling), soms in combinatie met chemotherapie. Dit kan langdurige gevolgen hebben zoals infertiliteit en seksuele problemen en, als gevolg daarvan, een verminderde kwaliteit van leven.



### 2.2.2 Andere vormen van kanker

Een persisterende infectie met hrHPV-types kan ook leiden tot het ontstaan van andere vormen van kanker. Kanker van de anus, vulva, vagina, penis en in het hoofd-halsgebied is geassocieerd met een HPV-infectie.<sup>2,9</sup> Bij anuskanker en vaginakanker is HPV aanwezig in een groot deel van de tumoren of voorstada daarvan.<sup>2,9,10</sup> HPV wordt minder vaak aangetoond in (voorstada van) tumoren in de vulva, penis en mondholte, keelholte en strottenhoofd.<sup>2,9,10</sup> Bij het ontstaan van deze vormen van kanker spelen dus ook andere factoren een (grote) rol. Zo zijn roken en het gebruik van alcohol sterk geassocieerd met kanker in de mond- en keelholte.<sup>2</sup> Bij kanker die voortkomt uit een HPV-infectie, is HPV-type 16 het meest voorkomend, gevolgd door HPV-type 18.<sup>2,9,10</sup> Afhankelijk van de anatomische locatie en grootte van (het voorstadium van) de tumor, bestaat behandeling uit (een combinatie van) radiotherapie (bestraling), chirurgie of chemotherapie.

### 2.2.3 Overige aandoeningen

Een HPV-infectie kan ook leiden tot genitale wratten en larynxpapillomatose. Genitale wratten worden in vrijwel alle gevallen veroorzaakt door een infectie met HPV-types 6 en 11.<sup>2,5</sup> De wratten kunnen pijn, jeuk, een branderig gevoel en veel ongemak veroorzaken, maar ze zijn niet gevaarlijk.<sup>11</sup> Behandeling is dan ook niet nodig en over het algemeen geneest de infectie spontaan.<sup>2</sup> Dat proces kan echter enige tijd duren, waardoor er vaak toch behandeld wordt.<sup>2,11</sup> Deze behandeling is gericht op het verwij-

deren van de wratten en niet op de infectie, waardoor de wratten vaak terugkeren zolang de infectie niet geklaard is.<sup>2</sup>

Larynxpapillomatose is een aandoening waarbij papillomen (kleine gezwelletjes) groeien op het slijmvlies van de luchtwegen, meestal in het strottenhoofd.<sup>2</sup> De aandoening wordt over het algemeen veroorzaakt door HPV-types 6 en 11.<sup>2,5</sup> De klachten bestaan voornamelijk uit ademhalingsproblemen. Behandeling van de aandoening – het verwijderen van papillomen – gebeurt op geleide van de klachten.<sup>2</sup> Deze behandeling is niet gericht op de infectie, waardoor de papillomen vaak terugkeren en behandeling weer nodig kan zijn. Behandeling van de infectie is niet mogelijk.<sup>2</sup> Soms geneest de infectie spontaan.<sup>2</sup>

### 2.3 Verspreiding en risicofactoren

HPV wordt overgedragen door seksueel contact en is zeer besmettelijk. De kans op overdracht van het virus tijdens één seksueel contact met een besmet persoon wordt geschat op 60%.<sup>8</sup> De belangrijkste risicofactor voor het oplopen van een HPV-infectie is seksueel contact.<sup>2,12</sup> De kans op een HPV-infectie wordt verhoogd door seksueel contact met wisselende partners en een vroeg seksueel debuut.<sup>2,9,13</sup> Besmetting met HPV-types die genitale wratten veroorzaken, kan ook optreden via vingers of handdoeken, maar de kans hierop is heel klein.<sup>11,14</sup> Ook is perinatale transmissie via het geboortekanaal mogelijk, waardoor larynxpapillomatose bij het kind kan ontstaan.<sup>11</sup>



Een HPV-infectie verloopt meestal zonder ziekteverschijnselen. Een verhoogde kans op een aandoening bij een HPV-infectie wordt vooral gezien bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem, zoals hiv-geïnfecteden en transplantatiepatiënten.<sup>8</sup>

## 2.4 Aantal HPV-infecties, ziektegevallen en sterfte

### 2.4.1 HPV-infecties

Een HPV-infectie is de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening (SOA) wereldwijd en in Nederland. Zonder vaccinatie is de kans op het eens krijgen van een HPV-infectie groot: naar schatting maakt meer dan 80% van de mannen en vrouwen vanaf hun eerste seksuele contact eens een HPV-infectie mee.<sup>15</sup> Het percentage vrouwen met een vaginale HPV-infectie (HPV-prevalentie) blijkt in Nederlandse studies erg te variëren en voornamelijk afhankelijk te zijn van leeftijd en seksueel gedrag.<sup>9,13,16-21</sup> Een HPV-infectie komt vaker voor onder vrouwen met meer seksuele partners en bij een vroeg seksueel debuut. Bij 4 tot 72% van ruim 10.000 (ongevaccineerde) vrouwen tussen 14 en 35 jaar bleek sprake van een HPV-infectie. De HPV-prevalentie was het hoogst bij vrouwen die een centrum voor seksuele gezondheid bezochten (n=1.136)<sup>19</sup> en het laagst bij meisjes van 14-16 jaar (n=1.800).<sup>9</sup> Prevalentie van hrHPV-types varieerde van 11 tot 58%, waarbij HPV-types 16 en 18 het vaakst werden aangetroffen.<sup>13,16-21</sup> De prevalentie was het hoogst tussen 20 en 25 jaar.<sup>21</sup> Het aantal nieuwe hrHPV-infecties (de

incidentie) dat binnen een jaar optrad werd in één studie bepaald (n=2.065) en dat waren er voor vrouwen uit de algemene bevolking 348 (incidentie: 17 per 1000 persoonsmaanden).<sup>18</sup>

Er zijn slechts een paar studies gedaan naar de HPV-prevalentie onder mannen. Twee studies betroffen mannen tussen 16 en 24 jaar die een centrum voor seksuele gezondheid (CSG) bezochten. In een studie werd bij 54% van hen een HPV-infectie aan de penis vastgesteld (n=430).<sup>19</sup> De prevalentie van hrHPV-types was 40%. Uit de andere studie bleek dat mannen die seks hebben met mannen (MSM) vaker een infectie hadden met een hrHPV-type dan mannen die seks hebben met vrouwen.<sup>20</sup> Van de MSM had 26% een hrHPV-infectie aan de penis en 33% aan de anus versus 16% en 4% van de mannen die seks hebben met vrouwen (n=1.095).<sup>20</sup> In een cohort van ruim 700 MSM van 18 jaar en ouder, was de HPV-prevalentie met hrHPV-types bij de anus 43%, bij de penis 16% en oraal 10%.<sup>22</sup> In dit cohort was 46% van de mannen geïnfected met hiv. HPV-infecties kwamen bij hiv-geïnfectede mannen op alle locaties vaker voor in vergelijking met mannen zonder hiv. HPV-type 16 was over het algemeen het meest voorkomende hrHPV-type, hoewel op verschillende anatomische locaties de hrHPV-types in verschillende mate voorkomen. Het aantal nieuwe hrHPV-infecties dat binnen twee jaar optrad onder MSM met en zonder hiv, werd in één studie bepaald (n=750).<sup>23</sup> Er traden 652 hrHPV-infecties op rond de anus en 419 rond de penis. Er werden vaker infecties gezien bij mannen met hiv – de incidentie vari-



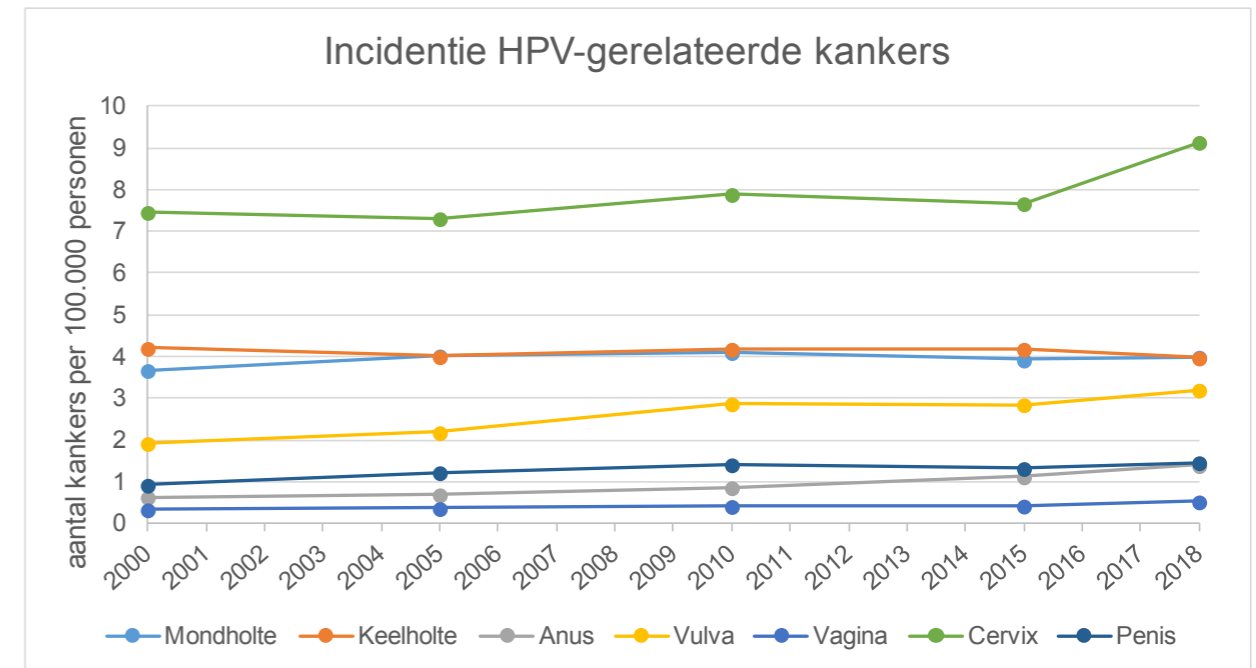
eerde tussen 2 en 12 per 1.000 persoonsmaanden, afhankelijk van de aanwezige hiv-infectie, het hrHPV-type en de anatomische locatie van de infectie.

### 2.4.2 Baarmoederhalskanker

Een HPV-infectie leidt zelden tot baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom). Maar vrijwel alle gevallen van baarmoederhalskanker worden veroorzaakt door een persisterende hrHPV-infectie. Baarmoederhalskanker is de meest voorkomende kankersoort bij vrouwen jonger dan 50 jaar.<sup>24</sup> Jaarlijks wordt baarmoederhalskanker bij ongeveer 800 vrouwen vastgesteld (incidentie ongeveer 7 per 100.000 vrouwen (figuur 1)) en er sterven ongeveer 200 vrouwen per jaar aan. De ziekte komt het meest voor bij vrouwen tussen 40 en 50 jaar. De incidentie is het hoogst bij vrouwen tussen 30 en 35 jaar (figuur 2). De incidentie van voorstadiën van baarmoederhalskanker ligt veel hoger. In het landelijk bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker was de incidentie van matige en ernstige afwijkingen (CIN2+-laesies) 1.036 per 100.000 vrouwen.<sup>25</sup>

### 2.4.3 Andere vormen van kanker

Andere vormen van kanker die aan een HPV-infectie gerelateerd worden, komen veel minder vaak voor dan baarmoederhalskanker.<sup>24</sup> Figuur 1 laat de incidentie van alle HPV-gerelateerde vormen van kanker zien, in de periode 2000-2018. Jaarlijks wordt bij ongeveer 300-400 vrouwen vulva-kanker vastgesteld en ruim 100 vrouwen overlijden hieraan. Het aantal vrouwen met vaginakanker ligt jaarlijks rond de 60, waarvan ongeveer 20

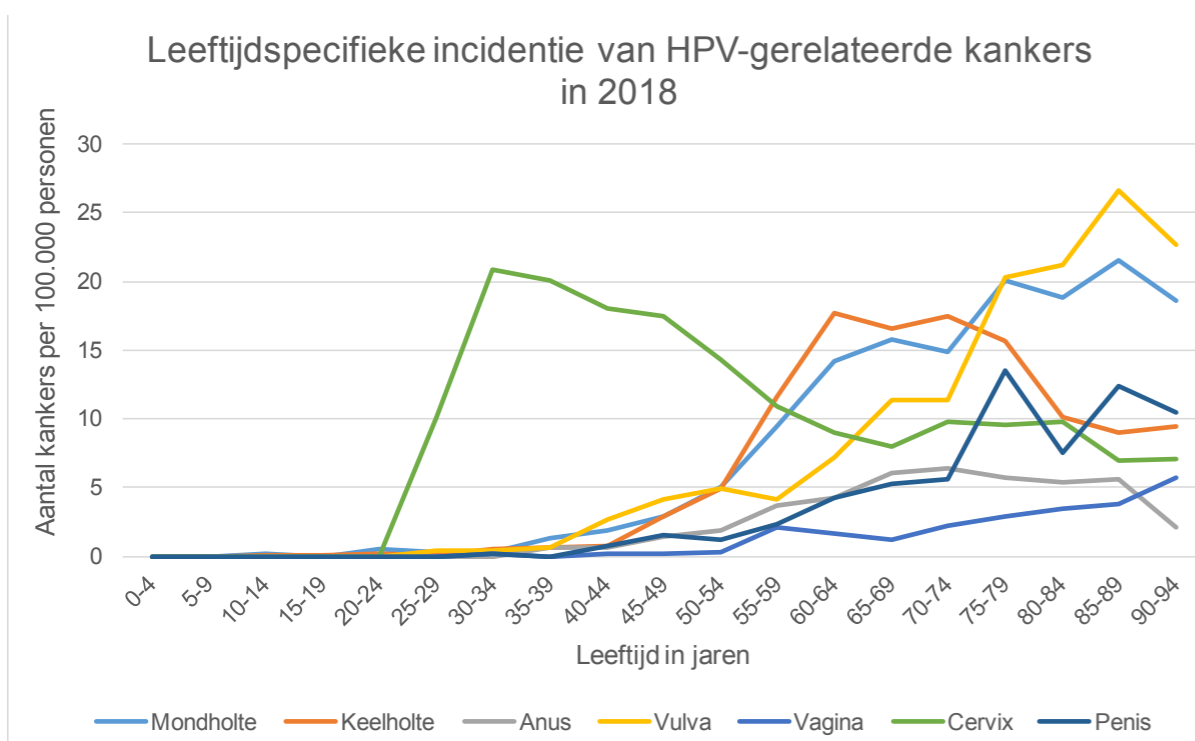


**Figuur 1.** Incidentie HPV-gerelateerde kanker tussen 2000 en 2018. De data van 2018 zijn voorlopige data.<sup>24</sup>

vrouwen overlijden. Peniskanker wordt bij ongeveer 160 mannen gediagnosticeerd en ongeveer 30 mannen overlijden hieraan. Deze vormen van kanker komen voor het veertigste levensjaar nauwelijks voor, daarna neemt de incidentie met de leeftijd toe (figuur 2). Anuskanker komt bij mannen en vrouwen ongeveer evenveel voor, in totaal zijn er 200-300 patiënten per jaar en rond de 60 sterfgevallen. De meeste ziektegevallen worden gezien in de leeftijdsgroep 65-75 jaar. Kanker in de mond- en keelholte komt relatief vaak voor – jaarlijks zijn er 1.600-1.800 patiënten, waarvan er 600 overlijden. Echter, HPV speelt niet bij alle vormen van kanker die in de mond- en keelholte kunnen ontstaan, een rol. Uit één overzichtsstudie bleek in 9 tot 40% van de gevallen HPV de oorzaak van kanker in het hoofd-halsgebied.<sup>26</sup> Mond- en keelholtekanker komt het meest voor vanaf het vijfenvijftigste levensjaar.



Voor alle vormen van kanker geldt dat voorstada vaker worden gediagnosticeerd en behandeld. Betrouwbare gegevens over (Nederlandse) aantallen zijn echter niet beschikbaar.



**Figuur 2.** Leeftijdsspecifieke incidentie van HPV-gerelateerde kanker in 2018 (voorlopige data). Incidentie is specifiek voor mannen (penis) en vrouwen (vulva, vagina, cervix). Incidentie van mondholte-, keelholte- en anuskanker geldt voor beide geslachten.<sup>24</sup>

### 2.4.4 Overige aandoeningen

Gegevens over het voorkomen van genitale wratten zijn gebaseerd op diagnoses gesteld door huisartsen en bij centra voor seksuele gezondheid.<sup>2,27</sup> In 2015 werd bij huisartsen ruim 36.000 keer de diagnose gesteld. Dat komt overeen met een aantal van 2,2 per 1.000 personen. Bij de

centra voor seksuele gezondheid werd ruim 1.700 keer de diagnose gesteld onder ruim 140.000 personen.

Er zijn zeer weinig gegevens over het voorkomen van larynxpapillomatose. De beschikbare gegevens wijzen erop dat de aandoening voorkomt bij 4-7 per 100.000 personen.<sup>2</sup>

### 2.5 Conclusie

Naar schatting maakt meer dan 80% van de seksueel actieve mannen en vrouwen eens een HPV-infectie mee. Het overgrote deel van deze infecties wordt zonder symptomen geklaard. Als dit niet gebeurt, kan infectie leiden tot kanker en andere aandoeningen. De commissie stelt vast dat de ziektelast van verschillende kankersoorten die door een HPV-infectie kunnen worden veroorzaakt, voldoende aanleiding geeft om vaccinatie tegen HPV-infecties te behouden voor meisjes en te overwegen voor vrouwen en voor jongens en mannen. Baarmoederhalskanker (rond 800 nieuwe gevallen per jaar), vulvakanker (300-400), anuskanker (200-300) geven de meeste ziektelast. Aan deze kankersoorten sterven jaarlijks ongeveer 350 patiënten, de meeste door baarmoederhalskanker (ongeveer 200 sterfgevallen per jaar). Kanker in de mond- en keelholte komt ook vaak voor, maar deze wordt meestal niet door een HPV-infectie veroorzaakt. De commissie oordeelt dat de andere aandoeningen die als gevolg van HPV-infectie kunnen ontstaan (genitale wratten, larynxpapillomatose) een aanzienlijke omvang hebben. Zij vindt de ernst van die aandoeningen echter onvoldoende om vaccinatie te overwegen.



# 03 werkzaamheid en effectiviteit



*Er zijn 3 HPV-vaccins beschikbaar. De commissie stelt vast dat alle vaccins voldoende werkzaam zijn om meisjes en jongens vanaf 9 jaar te vaccineren. De vaccins leiden tot een sterke immuunrespons en hebben aangetoond bescherming te bieden tegen HPV-infecties en tegen HPV-gerelateerde aandoeningen. Ook blijken de 2-valente en 4-valente vaccins bij vrouwen en meisjes effectief in het voorkomen van HPV-infecties en voorstada van baarmoederhalskanker in de bevolking. Er zijn sterke aanwijzingen dat vaccinatie leidt tot enige mate van groepsbescherming. De effectiviteit van vaccinatie kan verder worden vergroot als ook jongens en mannen gevaccineerd worden.*

### 3.1 Vaccins tegen HPV

Er zijn in Europa drie HPV-vaccins geregistreerd:

- 2-valent HPV-vaccin (Cervarix®) gericht tegen HPV-types 16 en 18<sup>28</sup>
- 4-valent HPV-vaccin (Gardasil®) gericht tegen HPV-types 6, 11, 16 en 18<sup>29</sup>
- 9-valent HPV-vaccin (Gardasil9®) gericht tegen HPV-types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58<sup>30</sup>.

Alle vaccins bevatten synthetisch nagemaakte niet-infectieuze virusachtige deeltjes (*virus like particles*, VLP's) van het HPV-L1-eiwit. Het L1-eiwit vormt het capsid van het virus en kan daardoor een immuunrespons teweegbrengen. De VLP's in de vaccins lijken sterk op virusdeeltjes en kunnen daardoor ook een immuunrespons opwekken. Hierdoor worden

antistoffen gevormd en ontstaat een immunologisch geheugen tegen HPV. De VLP's bevatten geen viraal DNA en kunnen dus geen infectie of ziekte veroorzaken. Aan de vaccins zijn hulpstoffen (adjuvantia) toegevoegd die ervoor zorgen dat de immuunrespons wordt versterkt waardoor het vaccin beter werkt. Voor het 2-valente HPV-vaccin is dat AS04<sup>28</sup> en voor de 4-valente en 9-valente vaccins is dat AAHS.<sup>29,30</sup>

De 2-valente en 4-valente vaccins zijn geregistreerd voor de preventie van voorstada van kanker (pre-maligne laesies) van baarmoederhals (cervix), vulva, vagina en anus en van carcinomen van baarmoederhals en anus, veroorzaakt door bepaalde hrHPV-types.<sup>28,29</sup> Het 9-valente vaccin is geregistreerd tegen pre-maligne laesies en carcinomen van baarmoederhals, vulva, vagina en anus, veroorzaakt door HPV types waartegen dit vaccin werkzaam is.<sup>30</sup> Daarnaast zijn 4-valente en 9-valente vaccins ook geregistreerd voor de preventie van genitale wratten, veroorzaakt door HPV-types waartegen de vaccins gericht zijn.<sup>29,30</sup>

Alle drie de vaccins zijn geregistreerd voor een gebruik vanaf 9 jaar oud.<sup>28-30</sup>

**Tabel 1.** Doseringschema HPV-vaccins

Vaccin	Vaccinatieschema 9-13/14*	Vaccinatieschema 14/15 en ouder
2-valent	2 doses (0, 5-13 maanden schema)	3 doses (0, 1, 6 maanden schema)
4-valent	2 doses (0, 6 maanden schema)	3 doses (0, 2, 6 maanden schema)
9-valent	2 doses (0, 6-12 maanden schema)	3 doses (0, 2, 6 maanden schema)

\* Bij het 2-valente en 9-valente vaccin gelden de twee doses tot en met 14 jaar; bij het 4-valente tot en met 13 jaar.





### 3.2 Beoordeling van de werkzaamheid

Om de werkzaamheid van de vaccins aan te tonen worden gerandomiseerde placebogecontroleerde studies (*randomised controlled trials* (RCT's)) uitgevoerd. Meestal krijgt de helft van de deelnemers het vaccin toegediend en de andere helft een placebo of een ander vaccin. Vervolgens wordt onderzocht hoeveel deelnemers in de gevaccineerde groep en hoeveel deelnemers in de controlegroep de ziekte oplopen. Omdat het vele jaren kan duren voordat een HPV-infectie leidt tot een HPV-gerelateerde kanker, is het niet haalbaar en niet wenselijk om studies uit te voeren die onderzoeken hoe vaak kanker voorkomt in patiënten die het vaccin of een placebo ontvingen. Bovendien worden (in Nederland) vrouwen met CIN2- of CIN3-laesies behandeld, waardoor het effect van het vaccin op het voorkómen van kanker niet is vast te stellen. Daarom wordt gekeken naar het voorkomen van HPV-infecties en voorstada van kanker. De werkzaamheidstudies worden uitgevoerd bij mensen van 16 jaar en ouder, omdat HPV-infecties seksueel overdraagbaar zijn en daarom maar weinig voorkomen bij kinderen jonger dan 16 jaar. Daarnaast zou het bij onderzoek aan jongere kinderen ook lang duren voordat de werkzaamheid aangetoond kan worden, omdat voorstada van kanker pas later in het leven optreden.

Om de werkzaamheid bij jongere kinderen toch te kunnen beoordelen, wordt gekeken naar de immunogeniciteit – de aanmaak van antistoffen tegen de HPV-types die in het vaccin zijn opgenomen. Daarvoor worden voor en na vaccinatie de antistofniveaus in het bloed bepaald. Het is niet

bekend wat het minimale antistofniveau moet zijn om bescherming te bieden tegen een HPV-infectie of HPV-gerelateerde kanker. Daarom worden de antistofniveaus vergeleken met die na een natuurlijke infectie of tussen een jongere en oudere leeftijdsgroep. Indien de immunrespons van de jongere leeftijdsgroep niet-inferieur (ten minste even goed) is in vergelijking met die van de oudere leeftijdsgroep, wordt ervan uitgegaan dat ook de werkzaamheid vergelijkbaar zal zijn.

Studies naar de immunogeniciteit zijn ook gebruikt om te kunnen beoordelen wat de werkzaamheid is bij jongens en mannen, aangezien verreweg de meeste HPV-studies uitgevoerd zijn bij vrouwen, en bij andere doseringsschema's (2 doses).

Bij de beoordeling van de vaccins heeft de commissie gekeken naar de werkzaamheid tegen HPV-infecties met hrHPV-types (types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 en 68), omdat die tot kanker kunnen leiden. Ook heeft zij gekeken naar de werkzaamheid tegen voorstada van kanker en kanker zelf. Werkzaamheid tegen HPV-infecties met andere HPV-types en tegen andere aandoeningen (genitale wratten en larynxpapillomatose) beschouwt de commissie als gunstig neveneffect, maar weegt zij niet mee bij de beoordeling.

### 3.3 Werkzaamheid bij vrouwen en meisjes

Er zijn verschillende grootschalige klinische trials (RCT's) uitgevoerd naar werkzaamheid van de HPV-vaccins. Er zijn zes trials<sup>31-36</sup> onder ruim



40.000 vrouwen uitgevoerd naar het 2-valente vaccin, drie trials<sup>37-39</sup> onder ruim 20.000 vrouwen naar het 4-valente vaccin en één trial<sup>40</sup> onder ruim 14.000 vrouwen naar het 9-valente vaccin. In vrijwel alle trials waren de vrouwen tussen 15 en 27 jaar oud, in twee trials<sup>35,39</sup> waren de vrouwen ouder dan 25 jaar. In alle trials werden de vrouwen gevaccineerd met drie doses volgens een 0, 1, 6 (2-valente vaccin) of 0, 2, 6 (4-valente vaccin, 9-valente vaccin) maanden schema. De resultaten van deze trials zijn gepubliceerd in vele wetenschappelijke artikelen, een aantal reviews en meta-analyses. De commissie is bij de beschrijving van de werkzaamheid uitgegaan van de reviews en meta-analyses.<sup>41-46</sup>

### 3.3.1 hrHPV-infecties

Uit de klinische trials blijkt dat alle vaccins werkzaam zijn tegen incidentie persisterende genitale HPV-infecties (nieuwe infecties die langere tijd aanhouden). Met de 2-valente en 4-valente vaccins werd 83 tot 100% van de infecties met HPV-types 16 en 18 voorkomen.<sup>28,29,41-43,46</sup> De werkzaamheid bleek afhankelijk van de follow-upduur en de mate waarin de onderzochte vrouwen voorafgaand aan het onderzoek aan HPV waren blootgesteld of tijdens het onderzoek waren geïnfecteerd (de HPV-status). Over het algemeen werken de vaccins iets beter bij vrouwen die niet eerder aan een HPV-infectie zijn blootgesteld, in vergelijking met vrouwen die al eens een infectie hebben doorgemaakt of een infectie hebben. De vaccins zijn langdurig werkzaam (tenminste 10 jaar), blijkend uit follow-upmetingen van de trials en antistofniveaus die hoog en stabiel bleven tot jaren na

vaccinatie. Het 9-valente vaccin is niet-inferieur gebleken ten opzichte van het 4-valente vaccin voor HPV-infecties met type 16 en 18.<sup>30,41,43</sup> Daarnaast bleek het vaccin meer dan 95% van de HPV-infecties met types 31, 33, 45, 52 en 58 tegen te gaan. Aangezien het vaccin later is ontwikkeld dan de andere vaccins, zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid op lange termijn. Wel is aangetoond dat tot 5 jaar na vaccinatie de antistofniveaus hoog waren en vergelijkbaar met die voor het 4-valente vaccin,<sup>47</sup> waardoor verwacht wordt dat ook dit vaccin langdurig werkzaam zal zijn.

Naast bescherming tegen de HPV-types die in het vaccin zitten, bleken de 2-valente en 4-valente vaccins ook bescherming te bieden tegen hrHPV-types die niet in het vaccin zijn opgenomen. Dit wordt kruisbescherming genoemd. Vooral het 2-valente vaccin bleek ook te beschermen tegen infecties met HPV-types 31 (65-80%), 33 (~45%), 45 (~70%) en in mindere mate ook tegen type 51 (~15%) en 52 (~20%).<sup>44,46</sup> Het 4-valente HPV-vaccin bleek (in mindere mate dan het 2-valente vaccin) ook werkzaam tegen HPV-type 31 (~45%). Bij het 9-valente vaccin wordt veel minder aandacht aan kruisbescherming gegeven, omdat in het vaccin de belangrijkste hrHPV-types zijn opgenomen.

Alleen voor het 2-valente vaccin is onderzocht wat de werkzaamheid is tegen HPV-infecties rond de anus, vulva en in de mondkeelholte.<sup>31</sup> Vaccineren voorkwam ongeveer 60% van de anale infecties met HPV-types 16



en 18. Wanneer alleen gekeken werd naar de werkzaamheid bij vrouwen die niet eerder een HPV-infectie hadden doorgemaakt, bleek de werkzaamheid ongeveer 80%. De werkzaamheid tegen HPV-infecties rond de vulva was ongeveer 54%. De werkzaamheid tegen infecties in de mondkeelholte was meer dan 90%.<sup>46</sup> Door kruisbescherming was het vaccin ook werkzaam tegen anale infecties veroorzaakt door HPV-types 31, 33 en 45 (49-62%).<sup>48</sup> Er bleek geen kruisbescherming te zijn tegen orale infecties met HPV-types 31, 39, 51, 52, 56 of 39.<sup>49</sup>

### 3.3.2 Voorstadia van kanker en kanker

Uit de klinische trials blijkt ook dat de vaccins werkzaam zijn tegen voorstadia van kanker. Vaccineren bleek in alle trials CIN-laesies te voorkomen. Voor CIN1-laesies was de werkzaamheid van de 2-valente en 4-valente vaccins 84 tot 100%, afhankelijk van de follow-upduur (maximaal 9,5 jaar) en de HPV-status van de onderzoeksgroep.<sup>28,29,35,41-43,45</sup> De 2-valente en 4-valente vaccins waren ook zeer werkzaam (90-100%) tegen CIN2- en CIN3-laesies. In twee trials is gekeken naar adenocarcinomen in situ (het laatste stadium voordat er sprake is van een adenocarcinoom, een bepaalde vorm van baarmoederhalskanker die minder vaak voorkomt dan het gebruikelijke plaveiselcelcarcinoom). De werkzaamheid was 77% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 16-96%) voor het 2-valente vaccin<sup>33</sup> en 37% (BI 0-84%) voor het 4-valente vaccin.<sup>38</sup> De betrouwbaarheidsintervallen waren echter erg groot, voornamelijk vanwege de kleine aantallen ziektegevallen.

#### Betrouwbaarheidsinterval

Het betrouwbaarheidsinterval (BI) betekent dat de werkzaamheid met 95% zekerheid tussen de onderste en bovenste waarde ligt. Hoe dichter deze waarden bij elkaar liggen, hoe preciezer de geschatte waarde van de werkzaamheid is.

Voor het 9-valente vaccin zijn CIN1-laesies niet apart onderzocht. Er is wel gekeken naar een samengestelde maat van ernstige afwijkingen (hooggradige CIN-laesies (CIN2/3), adenocarcinoom in situ en baarmoederhalskanker).<sup>30,40</sup> Het vaccin bleek zeer werkzaam bij afwijkingen die gerelateerd waren aan HPV-types 31, 33, 45, 52 en 58 bij vrouwen die geen HPV-infectie hadden. Werkzaamheid tegen HPV-types 16 en 18 kon niet worden bepaald, omdat in deze trial de werkzaamheid werd vergeleken met die van het 4-valente vaccin dat ook werkzaam is tegen HPV-types 16 en 18.

Alleen voor de 4-valente en 9-valente vaccins is gekeken naar de werkzaamheid tegen afwijkingen (lichte, matige en ernstige laesies) rond vulva en vagina.<sup>38,40</sup> Het 4-valente vaccin bleek 76 tot 100% van de afwijkingen gerelateerd aan de HPV-types in het vaccin te voorkomen, afhankelijk van de samenstelling van de gevaccineerde groep.<sup>50</sup> Bij het 9-valente vaccin is alleen gekeken naar afwijkingen veroorzaakt door HPV-types 31, 33, 45, 52 en 58 en zijn de resultaten voor hooggradige laesies, adenocarcinoom in situ en carcinoom van baarmoederhals, vulva en vagina samenge-



voegd. De werkzaamheid van het vaccin bleek 100% tegen deze afwijkingen bij vrouwen die voor vaccinatie geen HPV-infectie hadden.<sup>40</sup> Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid tegen afwijkingen rond de anus of in de mondkeelholte.

Door kruisbescherming kunnen ook afwijkingen voorkomen worden die veroorzaakt worden door hrHPV-types die niet in de vaccins opgenomen zijn. Het 2-valente vaccin bleek ook werkzaam tegen ernstige afwijkingen (CIN2/3-laesies of erger) veroorzaakt door HPV-types 31, 33, 45 en 51 (54-88%).<sup>44,46</sup> Het 4-valente vaccin bleek kruisbescherming te bieden tegen ernstige afwijkingen veroorzaakt door HPV-type 31 (rond 70%).

### 3.3.3 Overige infecties en aandoeningen

De 4- en 9-valente vaccins zijn (ook) gericht tegen de HPV-types 6 en 11, die samen verantwoordelijk zijn voor het grootste deel van de genitale wratten. Er zijn alleen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van het 4-valente vaccin tegen infecties met HPV-types 6 en 11 en tegen wratten. Het vaccin bleek 79 tot 97% van de wratten te voorkomen, afhankelijk van de HPV-status van de gevaccineerde groep.<sup>50</sup> Het 9-valente vaccin is wat betreft immunogeniciteit niet-inferieur gebleken ten opzichte van het 4-valente vaccin voor HPV-infecties met type 6 en 11.<sup>30</sup> Op basis daarvan is de verwachting dat het vaccin eveneens goed werkzaam is tegen genitale wratten. Het 2-valente vaccin bleek door kruisbescherming

ook werkzaam te zijn (rond 35%) tegen infecties met HPV-types 6 en 11.<sup>51</sup> Dit effect kon in Nederland echter niet worden bevestigd.<sup>52</sup> Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van de vaccins tegen larynxpapillomatose.

### 3.3.4 Immunogeniciteitsstudies

#### *Meisjes*

Er zijn verschillende klinische trials uitgevoerd naar de immunogeniciteit bij enkele duizenden meisjes tussen 9 en 16 jaar. Na vaccinatie bleken de vaccins bij alle meisjes een sterke immunorespons op te wekken tegen de HPV-types in het betreffende vaccin.<sup>28-30,45</sup> De antistofniveaus waren na vaccinatie maximaal 2,5 keer zo hoog als die bij gevaccineerde vrouwen van 15-26 jaar. Net als bij vrouwen bleven ook bij meisjes de antistoffen na vaccinatie langdurig aanwezig (zie paragraaf 3.3.1). Op basis van deze gegevens heeft de *European Medicines Agency* (EMA) vastgesteld dat de drie vaccins werkzaam zijn voor meisjes vanaf 9 jaar.

#### *Twee doses*

Immunogeniciteitsstudies zijn ook toegepast om de werkzaamheid te bepalen van een doseringsschema met twee in plaats van drie doses.<sup>28-30,45</sup> Een aantal klinische trials bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar toonde bij alle drie de vaccins aan dat de immunorespons na twee doses (0, 6 of 12 maanden) niet-inferieur was ten opzichte van de immunorespons na drie



doses gegeven aan vrouwen van 15 tot 27 jaar. Op basis van deze gegevens is de werkzaamheid van 2 doses vaccin door de EMA vastgesteld bij meisjes van 9 tot en met 14 jaar.

### 3.4 Werkzaamheid bij mannen en jongens

Er is één klinische trial uitgevoerd naar de werkzaamheid van het 4-valente vaccin bij ruim 4.000 mannen van 16 tot en met 26 jaar.<sup>53,54</sup> Er werden drie doses vaccin toegediend en de werkzaamheid tegen genitale en anale infecties en afwijkingen werd beoordeeld. Daarnaast zijn er voor alle drie de vaccins verschillende immunogeniciteitsstudies uitgevoerd onder in totaal ruim 3.500 jongens en mannen van 9 tot 45 jaar.<sup>55-63</sup>

#### 3.4.1 HPV-infecties, voorstadia van kanker en kanker

Uit de klinische trial bleek dat het 4-valente vaccin werkzaam is tegen genitale infecties veroorzaakt door de in het vaccin opgenomen HPV-types. De werkzaamheid varieerde tussen 48 en 86%, afhankelijk van de HPV-status van de gevaccineerde groep.<sup>53</sup> Net als bij vrouwen geldt bij mannen ook dat de werkzaamheid beter is bij degenen die niet eerder aan een HPV-infectie zijn blootgesteld of niet geïnfecteerd zijn (HPV status). Daarnaast wordt over het algemeen een betere werkzaamheid gezien bij heteroseksuele mannen dan bij MSM. Waarschijnlijk heeft ook dit verschil te maken met (eerdere) blootstelling aan HPV. De werkzaamheid tegen genitale afwijkingen, waarmee in deze trial wratten, kanker bij en rondom de penis en voorloperstadia daarvan werd bedoeld (penile, peri-anale en

perineale laesies en kanker) bleek 64 tot 93%, afhankelijk van de HPV-status van de gevaccineerde groep.<sup>53</sup> De werkzaamheid tegen (voorstadia van) kanker was in sommige groepen 100%, maar de betrouwbaarheidsintervallen waren erg groot, vanwege de kleine aantallen ziektegevallen.<sup>53,64</sup> Onder MSM is gekeken naar de werkzaamheid tegen anale infecties en afwijkingen.<sup>54,64</sup> Vaccinatie bleek 47 tot 96% van persisterende anale infecties te voorkomen en 50 tot 90% van de afwijkingen (lichte, matige en ernstige laesies), afhankelijk van de gevaccineerde groep. Vanwege de kleine aantallen was de werkzaamheid tegen matige en ernstige laesies en kanker niet betrouwbaar vast te stellen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid tegen infecties en (voorstadia van) kanker in de mondkeelholte.

#### 3.4.2 Immunogeniciteitsstudies

Er is een beperkt aantal studies naar de immunogeniciteit van het 2-valente vaccin (3 doses) bij jongens van 10 tot 18 jaar oud.<sup>28,60</sup> Vaccinatie wekte bij alle jongens een immuunrespons op en de antistofniveaus bij jongens bleken substantieel hoger dan die bij vrouwen van 15-25 jaar. Ook werd een vergelijking gemaakt tussen jongens en meisjes van 10-14 jaar. De immuunrespons van jongens bleek niet-inferieur ten opzichte van die van de meisjes.

Voor het 4-valente vaccin (drie doses) zijn vergelijkingen gemaakt tussen jongens (9-15 jaar) en vrouwen (16-26 jaar) en tussen jongens en mannen (16-26 jaar).<sup>29,55</sup> Bij alle jongens wekte vaccinatie een sterke



immuunrespons op en de antistofniveaus waren ruim 1,5 keer zo hoog als die bij vrouwen en die bij mannen. De hoge antistofniveaus bleven tot tenminste tien jaar na vaccinatie aanwezig. Daarnaast is er een vergelijking gemaakt tussen heteroseksuele mannen (16-23 jaar) en MSM (16-26 jaar).<sup>58</sup> Bij MSM werden lagere antistofniveaus gezien dan bij heteroseksuele mannen, wat mogelijk te maken heeft met een verschil in eerdere blootstelling aan HPV. Desondanks was het vaccin bij alle mannen zeer immunogeen en was een antistofrespons tot tenminste drie jaar na vaccinatie aanwezig. Eén studie liet zien dat de antistofniveaus in mannen van 27-45 jaar oud vergelijkbaar was met die in jongere mannen.<sup>57</sup>

Voor het 9-valente vaccin zijn studies naar de immunogeniciteit uitgevoerd bij jongens (9-15 jaar) met zowel een schema met twee als drie doses en bij mannen tussen 16-26 jaar, waarbij ook onderscheid is gemaakt tussen heteroseksuele mannen en MSM.<sup>30,59,63</sup> Vaccinatie leidde bij alle jongens tot een immuunrespons en de antistofniveaus waren hoger dan die van vrouwen (16-26 jaar). De immuunrespons was niet-inferieur ten opzichte van de vrouwen, voor zowel het 2-doses als het 3-dosesschema. Antistofniveaus bleven tot tenminste drie jaar aanwezig. Vaccinatie van mannen leidde ook tot een immuunrespons bij alle gevaccineerden, hoewel de antistofniveaus lager waren bij MSM dan bij heteroseksuele mannen en lager dan bij vrouwen.<sup>56</sup> De immuunrespons voor heteroseksuele mannen was niet-inferieur ten opzichte van die van vrouwen. Voor sommige HPV-types was de immuunrespons van MSM wel inferieur vergeleken met die

van vrouwen. Dit wordt mogelijk verklaard door de hogere blootstelling aan HPV in MSM. Een vergelijking tussen het 4-valente en het 9-valente vaccin onder mannen van 16-26 jaar oud liet zien dat de immuunrespons tegen HPV-types 6, 11, 16 en 18 na vaccinatie met het 9-valente vaccin niet-inferieur was ten opzichte van de immuunrespons na vaccinatie met het 4-valente vaccin.<sup>30,62</sup> Ook onder MSM was de immunogeniciteit vergelijkbaar met die van het 4-valente vaccin.<sup>30</sup> De gegevens van deze studies onderbouwen de werkzaamheid van de drie vaccins voor jongens en mannen.

### 3.5 Effectiviteit

De effectiviteit geeft aan hoe een vaccinatie in een *real life setting* de ziektelast beïnvloedt. De effectiviteit wordt op twee niveaus beschreven:

- de reductie van de ziektelast binnen een gevaccineerde populatie buiten een onderzoeksetting, ook wel aangeduid met de term directe effectiviteit;
- de reductie van ziektelast in de gehele populatie (populatie-effect), na invoering van een vaccinatieprogramma, ook wel aangeduid met de term impact.

Sinds de registratie van de eerste vaccins tegen HPV is de vaccinatie in meer dan zestig landen toegevoegd aan nationale vaccinatieprogramma's. In Nederland is de vaccinatie in 2009 toegevoegd aan het RVP voor meisjes in het jaar dat zij 13 jaar oud worden (twee doses met 6 maanden



interval). Destijds was er een inhaalprogramma voor meisjes van 13 tot en met 16 jaar. Inmiddels zijn er veel gegevens beschikbaar over de directe effectiviteit en impact van vaccinatie van meisjes en vrouwen met het 2-valente en 4-valente vaccin. Aangezien het 9-valente vaccin pas sinds 2015 geregistreerd is, zijn over de effectiviteit van dit vaccin nog geen gegevens beschikbaar.

### 3.5.1 Directe effectiviteit

#### hrHPV-infecties

In Nederland is onderzoek gedaan naar de directe effectiviteit van vaccinatie met het 2-valente vaccin (drie doses) bij ruim 1.500 vrouwen die in aanmerking kwamen voor het inhaalprogramma (12-16 jaar oud op moment van vaccinatie).<sup>65</sup> De effectiviteit tegen nieuwe (incidente) infecties met HPV-types 16 en 18 was 78% (BI:65-86%). Tegen één jaar aanhoudende (persisterende) infecties met deze HPV-types was dit 98% (BI:84-100%). Door kruisbescherming bleek het vaccin ook effectief tegen incidente en persisterende infecties met hrHPV-types 31, 35 en 45. De effectiviteit tegen incidente infecties was 56% (BI: 33-71%) en tegen persisterende infecties 62% (BI: 17-83%). In een andere Nederlandse studie is gekeken naar de effectiviteit van het 2-valente vaccin onder ruim 1.000 vrouwen (12-16 jaar op moment van vaccinatie) die een centrum voor seksuele gezondheid bezochten en tenminste één dosis vaccin hadden ontvangen.<sup>66</sup> De effectiviteit was 90% (BI: 82-94%) tegen genitale

prevalente infecties met HPV-types 16 en 18. Tegen infecties met twaalf hrHPV-types bleek de effectiviteit 33% (BI: 20-44%). In beide studies hield de bescherming tenminste zes jaar aan. Ook in andere landen is een hoge mate van effectiviteit aangetoond tegen genitale HPV-infecties, voor zowel het 2-valente als het 4-valente vaccin. In onder andere Noorwegen, Finland, Spanje, Italië, Frankrijk, Schotland, Japan, Australië en de Verenigde Staten werden vergelijkbare resultaten gevonden.<sup>67-75</sup> Er zijn zeer beperkt gegevens beschikbaar over de effectiviteit tegen infecties op andere anatomische locaties. Eerste schattingen wijzen erop dat vaccinatie effectief is tegen anale<sup>76</sup> en orale infecties.<sup>77</sup>

#### Vorstadia van kanker en kanker

In een aantal landen is ook gekeken naar CIN-laesies en in Finland ook naar HPV-gerelateerd kanker. De vaccins bleken effectief tegen zowel CIN1- als CIN2- en CIN3-laesies, hoewel de effectgrootte varieerden van ongeveer 30% tot boven 90%.<sup>78-82</sup> In Finland bleek zeven jaar na vaccinatie geen kanker voor te komen in de gevaccineerde groep, terwijl er 10 HPV-gerelateerde kankergevallen werden gezien in de ongevaccineerde groep. De effectiviteit tegen kanker was 100% (BI: 16-100%), maar het betrouwbaarheidsinterval groot, vanwege de kleine aantallen ziektegevallen.<sup>83</sup>

#### Overige aandoeningen

Vaccinatie met het 4-valente vaccin bleek erg effectief tegen genitale wratten. In een aantal landen bleek de effectiviteit te variëren tussen 76



en 93%.<sup>84</sup> Gegevens over de effectiviteit van vaccinatie tegen larynxpapilomatose zijn niet beschikbaar.

### **Twee doses**

Alle gegevens over effectiviteit zijn verkregen uit studies bij meisjes en vrouwen die drie doses vaccin toegediend kregen. Sinds 2014 zijn de vaccins geregistreerd met een schema met twee doses voor de leeftijdsgroep van 9 tot en met 13 of 14 jaar (afhankelijk van het vaccin). Gegevens over de effectiviteit van een schema met twee doses zijn daarom nog niet beschikbaar. Er zijn wel gegevens over de effectiviteit bij vrouwen die drie doses hadden moeten ontvangen, maar er slechts één of twee ontvangen hebben. Hoewel deze gegevens laten zien dat ook twee doses effectief zijn tegen HPV-gerelateerde uitkomsten (infecties, afwijkingen en wratten),<sup>85</sup> vindt de commissie de gegevens onvoldoende betrouwbaar om uitspraken te doen over de directe effectiviteit van een schema met twee doses. Dat komt omdat er te veel vertekening kan optreden door verschillen tussen de vrouwen die hun vaccinatieschema niet hebben afgemaakt en de meisjes en jongens voor wie het schema met twee doses is geregistreerd. Op basis van de vergelijkbare resultaten van vaccinatie met twee doses versus drie doses, die gebleken zijn uit studies naar de werkzaamheid<sup>28-30,45</sup> en uit de immunrespons<sup>86,87</sup> bij meisjes na vaccinatie in de praktijk, verwacht de commissie dat ook het schema met twee doses effectief zal zijn in het voorkomen van HPV-gerelateerde uitkomsten.

### **Jongens en mannen**

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de directe effectiviteit van HPV-vaccinatie bij jongens en mannen. Dit komt omdat de vaccinatie geïntroduceerd is bij meisjes en vrouwen en de beschikbare gegevens dus betrekking hebben op vaccinatie van deze groepen. De commissie verwacht echter op basis van de immunrespons en werkzaamheid die bij jongens en mannen is vastgesteld dat vaccinatie ook bij hen effectief zal zijn.

### **3.5.2 Impact**

Tot nu toe zijn er nog geen gegevens beschikbaar over de impact van HPV-vaccinatie op de ziektelast (ziekte en sterfte door HPV-gerelateerde kanker). Wel zijn er studies verschenen naar de reductie van een aantal HPV-gerelateerde uitkomsten die een effect van vaccinatie op ziektelast aannemelijk maken.

### **hrHPV-infecties**

In Nederland bleek na invoering van de HPV-vaccinatie (2-valent vaccin, drie doses) dat de prevalentie van infecties met HPV-types 16 en 18 onder 16-24 jarige vrouwen die een centrum voor seksuele gezondheid bezochten daalde van 23% in 2009 naar 15% in 2015.<sup>88</sup> Tegelijkertijd daalde de prevalentie ook onder (niet-gevaccineerde) heteroseksuele mannen (16-24 jaar) van 17% naar 11%. Dit is een aanwijzing voor groepsbescherming.





Wereldwijd is er uit verschillende studies gebleken dat vaccinatie effectief is in het tegengaan van HPV-infecties, CIN-laesies en genitale wratten. Er is een systematische review en meta-analyse uitgevoerd naar het effect op HPV-infecties vier jaar na invoering van vaccinatie in negen landen (Verenigde Staten (VS), Canada, Nieuw-Zeeland, Australië, Engeland, Schotland, Duitsland, Zweden en Denemarken).<sup>89</sup> In die landen werd het 2-valente of het 4-valente vaccin gebruikt bij meisjes en vrouwen tussen 13 en 24 jaar die tenminste één dosis vaccin hadden ontvangen. De deelnamegraad varieerde tussen 34 en 89%. De prevalentie van infecties met HPV-types 16 en 18 nam in de bevolking af met 64% (relatieve risico (RR) 0,36; BI 0,25-0,53)) in meisjes van 13-19 jaar en met 31% (RR 0,69; BI 0,47-1,01) in vrouwen van 20-24 jaar, maar het effect in vrouwen was niet statistisch significant. In meisjes werd een afname van 28% (RR 0,72; BI 0,54-0,96) gezien in de prevalentie van HPV-types 31, 33 en 45, wat duidt op kruisbescherming. Bij een deelnamegraad van minstens 50% waren de effecten groter dan bij een deelnamegraad van minder dan 50%.

Een review naar het effect van het 4-valente vaccin liet zien dat in de bevolking de prevalentie van infecties met HPV-types 16 en 18 afnam met 76-89% bij 14-24 jarige vrouwen uit Australië en de VS, zes jaar na vaccinatie en bij een deelnamegraad van 57-83%.<sup>84</sup> In verschillende andere landen, waaronder Duitsland, Zweden, België, Noorwegen en Spanje, werden vergelijkbare effecten gezien.<sup>68,74,84</sup> Ook in niet-gevaccineerde vrouwen en mannen in VS, Australië, Finland, Schotland en Noorwegen

werd een daling gezien in het voorkomen van HPV-infecties, wat een aanwijzing is voor groepsbescherming.<sup>68,90</sup>

#### Relatief risico

Relatief risico is een statistische term die weergeeft wat het risico op ziekte is in de ene groep ten opzichte van de andere groep. Hier gaat het om het risico op een HPV-infectie of HPV-gerelateerde aandoening in een gevaccineerde groep afgezet tegen een niet-gevaccineerde groep.

#### Vorstadia van kanker en kanker

Diverse studies laten ook een effect zien op CIN-laesies. In een review naar het effect van het 4-valente vaccin werd een reductie in lichte, matige en ernstige afwijkingen gerapporteerd in de VS, Canada, Denemarken en Zweden.<sup>84</sup> In Zweden bleek, bij een vaccinatiegraad boven de 50%, de afname in CIN2- en CIN3-laesies 75% en 84% bij meisjes jonger dan 17 jaar, 46% en 57% bij vrouwen tussen 17 en 19 jaar en 22% en 25% bij vrouwen tussen 20 en 29 jaar.<sup>91</sup> In Australië varieerde de reductie bij lichte afwijkingen tussen 17% en 47% en bij ernstiger afwijkingen tussen 5% en 39%.<sup>84</sup> Over het algemeen werden grotere effecten gezien bij een hogere deelnamegraad, bij jongere leeftijdsgroepen en bij ernstiger afwijkingen. Er is één studie in Schotland uitgevoerd die een aanwijzing geeft dat vaccinatie ook effectief is tegen baarmoederhalskanker. Acht jaar na vaccinatie van meisjes op een leeftijd van 12-13 jaar met het 2-valente



vaccin, werd een reductie van 89% (BI: 81-94%) gezien in CIN3-laesies en kanker.<sup>92</sup>

Op basis van modellering is geschat dat in Nederland bij vaccinatie van 60% van de meisjes 472 per 100.000 kankergevallen in vrouwen en 93 per 100.000 kankergevallen in mannen voorkomen zouden kunnen worden.<sup>93</sup> Worden naast meisjes ook jongens gevaccineerd (met een vaccinatiegraad van 40%), dan zouden er 85 per 100.000 extra gevallen van kanker bij vrouwen en 77 per 100.000 extra gevallen van kanker bij mannen voorkomen kunnen worden.

### Overige aandoeningen

In een aantal landen is een effect van vaccinatie met het 4-valente vaccin op genitale wratten geconstateerd. In de eerder genoemde reviews<sup>84,89</sup> wordt een reductie beschreven in zowel het voorkomen van infecties met HPV-types 6 en 11 als in genitale wratten. In landen met een hoge vaccinatiegraad (>50%) onder vrouwen, was de reductie in het voorkomen van genitale wratten 61% (RR 0,39; BI 0,22-0,71) bij meisjes (15-19 jaar), 32% (RR 0,68; BI 0,51-0,89) bij vrouwen (20-39 jaar) en 34% (RR 0,66; BI 0,47-0,91) bij (niet gevaccineerde) jongens (15-19 jaar). Dat de reductie ook werd gezien bij jongens is nog een aanwijzing dat vaccineren kan leiden tot groepsbescherming. In landen met een lage vaccinatiegraad was de impact van vaccinatie lager en leidde vaccinatie niet tot groepsbescherming.

In Australië is een effect van vaccinatie vastgesteld op het optreden van larynxpapillomatose. Sinds de introductie van vaccinatie nam het aantal gevallen af van 0,16 per 100.000 personen in 2012 naar 0,02 per 100.000 personen in 2016.<sup>94</sup>

### Jongens en mannen

Omdat HPV-vaccinatie bij de introductie aan meisjes en vrouwen werd aangeboden, zijn er tot nu toe geen gegevens over de impact van vaccinatie van jongens en mannen. Er zijn wel modelleringsstudies gedaan. Een meta-analyse van 16 verschillende modelstudies laat zien dat bij vaccinatie van alleen meisjes met een vaccinatiegraad van 40%, de prevalentie van infecties met HPV-type 16 na 70 jaar met 53% daalt bij meisjes en – door groepsbescherming – met 36% bij jongens.<sup>95</sup> Vaccinatie van ook jongens (met een vaccinatiegraad van 40%) resulteert in een extra daling in de prevalentie van 18% bij meisjes en van 35% bij jongens. Zou de deelnamegraad 80% zijn bij meisjes en jongens, dan kunnen op termijn HPV-types 16 en 18 geëlimineerd worden. De impact van HPV-vaccinatie bij jongens en mannen kan dus vergroot worden door ook hen te vaccineren. Deze wordt niet alleen door de directe bescherming groter, maar ook omdat de mate van groepsbescherming dan toeneemt.<sup>95,96</sup> In aanvulling daarop zullen MSM sterker profiteren van groepsbescherming wanneer ook jongens en mannen worden gevaccineerd. Wat de mate van groepsbescherming in praktijk zal zijn hangt van vele factoren af, onder meer de mate en duur van de werkzaamheid van de vaccins, de vaccina-



tiegraad in verschillende groepen, seksueel gedrag en contact tussen verschillende groepen.

### 3.6 Conclusie

Er zijn drie HPV-vaccins beschikbaar die vanaf een leeftijd van 9 jaar gebruikt kunnen worden. Om de werkzaamheid van de vaccins te bepalen wordt niet gekeken naar HPV-gerelateerde kanker, omdat het te lang duurt voordat deze ziekte ontstaat. In plaats daarvan wordt gekeken naar de immunogeniciteit, HPV-infecties en voorstadia van kanker. Uit vele werkzaamheidstudies bij vrouwen vanaf 16 jaar blijkt dat alle drie de vaccins een sterke immuunrespons opwekken en langdurig werkzaam zijn tegen HPV-infecties en HPV-gerelateerde aandoeningen, met name voorstadia van baarmoederhalskanker. Ook is aangetoond dat de immuunrespons bij meisjes tussen 9 en 16 jaar niet-inferieur is ten opzichte van de immuunrespons bij vrouwen (15-26 jaar), op basis waarvan de werkzaamheid bij meisjes door de EMA is vastgesteld. Door middel van immunogeniciteitstudies en één werkzaamheidstudie is vastgesteld dat de vaccins ook werkzaam zijn bij jongens en mannen.

De effectiviteitsstudies laten zien dat vaccinatie van meisjes en vrouwen met het 2-valente en 4-valente vaccin leidt tot reducties in het voorkomen van HPV-gerelateerde uitkomsten, waaronder HPV-infecties en voorstadia van baarmoederhalskanker. De hoge mate van effectiviteit, het consistente patroon in verschillende landen, de grotere effecten in jongere populaties en bij een hogere vaccinatiegraad, wijzen er sterk op dat reducties in HPV-gerelateerde uitkomsten het gevolg zijn van vaccinatie. Vaccinatie leidde ook tot reducties in HPV-gerelateerde uitkomsten bij niet-gevaccineerde vrouwen en jongens en mannen, wat een sterke aanwijzing is voor groepsbescherming. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit bij jongens en mannen. De commissie verwacht dat vaccinatie ook bij hen effectief zal zijn, omdat de werkzaamheid bij deze groepen vergelijkbaar is met die van vrouwen en de effectiviteit bij vrouwen is aangetoond. Daarnaast kan de totale effectiviteit van vaccinatie worden vergroot wanneer ook jongens en mannen gevaccineerd zouden worden, omdat deze groep dan direct beschermd is en de mate van groepsbescherming toeneemt.

De commissie concludeert dat de vaccins voldoende werkzaam en effectief zijn om vanaf een leeftijd van 9 jaar te vaccineren.



# 04 veiligheid



*De commissie concludeert dat HPV-vaccinatie veilig is voor zowel meisjes als jongens. Direct na de vaccinatie kunnen lokale reacties van voorbijgaande aard optreden, zoals pijn en roodheid. Uit het epidemiologisch onderzoek blijkt geen verband tussen vaccinatie tegen HPV en verschillende aandoeningen of syndromen, zoals chronische vermoeidheid of het optreden van auto-immuunziekten.*

#### 4.1 Beoordeling van de veiligheid

Vaccins worden alleen tot de markt toegelaten als ze door de EMA voldoende veilig zijn bevonden op grond van de resultaten uit klinische trials. Dat neemt niet weg dat vaccins – net als alle geneesmiddelen – bijwerkingen hebben. In navolging van de internationaal gehanteerde terminologie spreekt de commissie bij bijvoorbeeld pijn op de injectieplaats over een *adverse event* (AE) en bij bijvoorbeeld langdurige vermoeidheid over een belastende *adverse event* (belastende AE). Zij merkt hierbij op dat het optreden van een AE of belastende AE na vaccinatie niet hoeft in te houden dat die door de vaccinatie is veroorzaakt.

Uit klinische trials naar de werking van vaccins komen ook gegevens over het optreden van AE in onderzoeksgroep en controlegroep<sup>a</sup>. Hierdoor kan een vergelijking gemaakt worden tussen die twee groepen (en de toegevoegde vaccins). AE die kort na vaccinatie kunnen optreden of die gere-

<sup>a</sup> Bij het 2-valente vaccin en het 4-valente vaccin ontvingen de controlegroepen vaccins gericht tegen andere micro-organismen, bijvoorbeeld het hepatitis A-virus. Het 9-valente vaccin is in een deel van de trials vergeleken met het 4-valente vaccin omdat het toedienen van een placebo gezien de werkzaamheid van het 4-valente vaccin niet ethisch zou zijn.<sup>41</sup>

geld voor kunnen komen, worden op deze manier bekend. Zeldzame AE kunnen in klinische trials echter niet altijd gedetecteerd worden, omdat klinische trials uitgevoerd worden bij relatief kleine groepen (vergeleken met de groepen die het vaccin gaan gebruiken na registratie) en omdat de duur van het onderzoek daarvoor te kort is. Deze AE kunnen wel na de registratie gevonden worden, tijdens het gebruik van de vaccins buiten een onderzoeksetting (bijvoorbeeld in nationale vaccinatieprogramma's). Meldingen van AE worden dan verzameld, via passieve of actieve surveillanceprogramma's. Op basis van deze meldingen kan niet worden vastgesteld of er een verband is tussen vaccinatie en AE, omdat een controlegroep ontbreekt. Wel kunnen de meldingen leiden tot gericht onderzoek, bijvoorbeeld in de vorm van cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek. Op basis daarvan is een uitspraak over een verband tussen vaccinatie en AE wel mogelijk. Bij de beoordeling van de veiligheid heeft de commissie gekeken naar de gegevens uit de klinische trials en onderzoek na registratie van de vaccins.

#### 4.2 Gegevens uit klinische trials

Gegevens over de veiligheid van de drie beschikbare vaccins zijn gebundeld in een systematische review van negen studies met het 2-valente vaccin en 4-valente vaccin en een meta-analyse van drie studies met het 9-valente vaccin.<sup>97,98</sup> Uit die analyses blijkt dat bij elk van de drie vaccins direct na de vaccinatie optredende lokale AE van voorbijgaande aard, bijvoorbeeld pijn en roodheid, vaker worden gerapporteerd in de HPV-



gevaccineerde groep dan in de controlegroepen. Systemische AE, bijvoorbeeld hoofdpijn en spierpijn, traden in gelijke mate op in de HPV-gevaccineerde groep en in de controlegroepen. Ook deze AE verdwijnen vanzelf. Belastende AE en sterfgevallen kwamen eveneens in vergelijkbare mate voor in de HPV-gevaccineerde groep en in de controlegroepen. De sterfgevallen waren vaak het gevolg van een ongeluk of niet-gerelateerde ziekte en werden dan ook beoordeeld als niet gerelateerd aan de vaccinatie.

### 4.3 Gegevens uit trials na registratie en vaccinatieprogramma's

Ook in de trials na registratie en vaccinatieprogramma's worden direct optredende lokale AE vaker gerapporteerd in de HPV-gevaccineerde groep dan in de controlegroepen. Hoofdpijn en vermoeidheid zijn de meest voorkomende systemische AE, blijkt uit een meta-analyse van gegevens over AE bij het 2-valente en het 4-valente vaccin.<sup>99</sup> Uit de analyse blijkt dat belastende AE niet vaker optreden in de tegen HPV gevaccineerde groep dan in de controlegroep.

#### 4.3.1 Situatie in Nederland

In Nederland is na de introductie van vaccinatie tegen HPV de monitoring van AE op verschillende manieren vormgegeven. Zoals altijd bij vaccinatie is er een passief registratiesysteem waarbij AE kunnen worden gemeld bij Bijwerkingencentrum Lareb.<sup>100</sup> In aanvulling daarop is er bij HPV-vaccinatie gekozen voor verschillende systemen van actieve surveillance.

#### Passieve surveillance

Eind 2016 had Lareb 1.436 meldingen van AE na vaccinatie tegen HPV ontvangen, waaronder 346 meldingen van AE met een duur van tenminste twee maanden.<sup>101</sup> Het ging hierbij om tussen de 4 en 8 meldingen per 10.000 gevaccineerde meisjes. De meest voorkomende meldingen waren moeheid en hoofdpijn. In 2012 en vooral in 2015 was er een toename in meldingen, waarbij het niet alleen ging om kortdurende verschijnselen zoals hoofdpijn of duizeligheid, maar ook om langdurende malaise of vermoeidheid. Zoals eerder gemeld kan op basis van passieve meldingen geen uitspraak worden gedaan over een verband tussen AE en de eerder toegediende vaccinatie.

#### Actieve surveillance

Uit de actieve surveillance blijkt dat flauwvallen of bijna flauwvallen de vaakst optredende acute AE waren, met soms verwondingen tot gevolg. Lokale reacties gedurende de eerste zeven dagen na vaccinatie traden op bij tussen de 12 en 22% van de gevaccineerde meisjes. Pijn en verminderd gebruik van de arm werden het meest gemeld. De meest gemelde systemische AE waren spierpijn, vermoeidheid en hoofdpijn. Gedurende het catch-up programma traden AE vaker op bij oudere meisjes dan bij jongere; meisjes die een lokale reactie meldden, rapporteerden vaker een systemische AE dan meisjes zonder lokale reactie.<sup>102,103</sup>



#### 4.4 Specifieke aandoeningen of syndromen

In de afgelopen jaren zijn ernstige AE gerapporteerd waarvan het bestaan mogelijk gerelateerd was aan HPV-vaccinatie of waarvan het sluimerende bestaan door die vaccinatie tot expressie zou kunnen zijn gekomen. Ook is gesuggereerd dat specifieke aandoeningen of syndromen mogelijke bijwerkingen zijn van vaccinatie tegen HPV. Die rapportages of berichten leidden veelal tot nader epidemiologisch onderzoek. Uit dit onderzoek blijkt geen verband tussen vaccinatie tegen HPV en verschillende aandoeningen of syndromen.

##### 4.4.1 Langdurige of chronische vermoeidheid

Klachten van vermoeidheid, vaak gemeld in combinatie met hoofdpijn, duizeligheid of klachten van het bewegingsapparaat, waren voor Lareb aanleiding voor een aparte, meer uitgebreide, analyse.<sup>104</sup> Indien noodzakelijk vroeg Lareb daartoe aanvullende informatie op bij de melders, bij huisartsen en bij medisch specialisten. Uit de analyse komt geen consistent patroon van klachten of combinaties van klachten naar voren. Ook nadere analyse leverde geen oorzaak op voor de gerapporteerde langdurige klachten. Uit het rapport van Lareb blijkt dat de sterke verhoging van meldingen over langdurige vermoeidheid in 2015, in de loop van 2016 afzakte tot waarden van voor de toename.<sup>101</sup>

Naar aanleiding van de meldingen over langdurige vermoeidheid heeft het RIVM epidemiologisch onderzoek verricht naar het optreden van langdurige vermoeidheid bij adolescente meisjes in de jaren voorafgaand aan

en na het moment waarop zij voor HPV-vaccinatie in aanmerking kwamen. Uit dat onderzoek blijkt dat langdurige vermoeidheid bij hen regelmatig voorkomt, maar niet vaker optreedt in de periode na vaccinatie in vergelijking met de periode daarvoor.<sup>105</sup>

In het Verenigd Koninkrijk is bij de introductie van HPV-vaccinatie met het 2-valente vaccin voor een aantal aandoeningen een registratiesysteem opgezet om te onderzoeken of deze aandoeningen na introductie van de vaccinatie vaker gemeld zouden worden dan voorheen.<sup>106</sup> Vaccinatie tegen HPV was niet gerelateerd aan het optreden van chronische vermoeidheid. Ook uit Noors onderzoek blijkt geen verband tussen vaccinatie tegen HPV en chronische vermoeidheid.<sup>107</sup>

##### 4.4.2 Migraine

Na introductie van HPV-vaccinatie kwam uit de surveillance in Nederland het optreden van migraine als belastende AE naar voren.<sup>108</sup> Het gaat hierbij om relatief kleine aantallen: in de jaren 2009 en 2010 werden na toediening van 800.000 doses 2-valent HPV-vaccin 52 meldingen van hoofdpijn na HPV-vaccinatie gedaan, waarvan 8 met migraine.<sup>109</sup> Naar aanleiding van deze meldingen is op drie manieren onderzoek gedaan naar het bestaan van een verband tussen HPV-vaccinatie en migraine.<sup>108</sup> Het bleek dat in de periode na de introductie van vaccinatie (de jaren 2009 en 2010) de incidentie van migraine bij meisjes van 12 tot 16 jaar oud niet statistisch significant hoger was dan voor die introductie (2008). Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden bij de – niet gevaccineerde –



jongens. Daarnaast was in de maanden na vaccinatie het risico op migraine bij gevaccineerde meisjes niet groter dan dat risico in een vergelijkbare periode bij niet-gevaccineerde meisjes. Tot slot bleek het optreden van migraine in gevaccineerde meisjes niet te koppelen aan de periodes die waren gedefinieerd als hoog-risico. De auteurs concluderen dat er geen statistisch significante samenhang tussen HPV-vaccinatie en de incidentie van migraine was aangetoond, maar tekenden daar bij aan dat de aantallen relatief klein waren.<sup>108</sup>

#### 4.4.3 POTS en CRPS

Vanaf 2013 is er in Denemarken een aantal meldingen gedaan van *postural orthostatic tachycardia syndrome* (POTS) waarvan het ontstaan in verband werd gebracht met HPV-vaccinatie met het 4-valente vaccin. POTS is een syndroom waarbij het overeind komen uit een liggende positie een (te) grote toename van de hartslagfrequentie veroorzaakt, die gepaard kan gaan met symptomen zoals duizeligheid, licht in het hoofd zijn, moeite met nadenken, wazig zicht of gevoel van slapte.<sup>110</sup>

In vooral Japan verschenen er berichten over een relatie in de tijd tussen vaccinatie tegen HPV (met het 2-valente vaccin of 4-valente vaccin) en het ontstaan van *complex regional pain syndrome* (CRPS).<sup>111</sup> CRPS is een syndroom met continue diffuse pijn in een ledemaat, vaak een brandend gevoel, meestal na een letsel of schadelijke prikkel, en inactiviteit, vaak gepaard gaand met atrofie en variërende veranderingen in gevoel, spierwerking en doorbloeding.<sup>112</sup>

De berichten over POTS en CRPS werden opgepakt door de EMA. Na bestudering van de wetenschappelijke literatuur concludeerde de EMA eind 2015 dat er geen verband was tussen de vaccinatie tegen HPV en het ontstaan van POTS en CRPS.<sup>113</sup> Ook recente publicaties laten geen verband zien tussen vaccinatie tegen HPV en het ontstaan van POTS.<sup>114</sup> Meldingen van POTS na HPV-vaccinatie in de Verenigde Staten waren zeer zeldzaam (één per meer dan zes miljoen gegeven doses vaccin).<sup>115</sup> In 20 van de in totaal 29 meldingen ging het om personen die voor de vaccinatie tegen HPV met chronische medische condities bekend waren.

#### 4.4.4 Veneuze trombo-embolie

Uit een analyse van AE na toediening van meer dan 600.000 doses van het 4-valente vaccin bleek in de Verenigde Staten bij de gevaccineerden in vergelijking met een historische controlegroep een niet statistisch significante toename in het relatieve risico op veneuze trombo-embolie.<sup>116</sup> Van de acht meldingen waarop deze toename was gebaseerd, was bij vijf de diagnose definitief te stellen. Bij elk van hen werden risicofactoren voor veneuze trombo-embolie gevonden. Ook uit ander onderzoek kwam niet naar voren dat er een toename was in het risico op veneuze trombo-embolie.<sup>117</sup>

#### 4.4.5 Auto-immuunziekten

Er zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd naar het verband tussen vaccinatie tegen HPV en het optreden van auto-immuunziekte, met soms





zeer grote onderzoeksgroepen. Onderzoek uit de Verenigde Staten bij bijna 190.000 vrouwen die gevaccineerd werden met het 4-valente vaccin, liet zien dat auto-immuunziekten niet vaker optraden na vaccinatie.<sup>118</sup> Bij onderzoek bij bijna een miljoen vrouwen uit Denemarken en Zweden werd geen associatie gevonden tussen vaccinatie met het 4-valente vaccin en het optreden van AE die duiden op auto-immuunziekte.<sup>117,119</sup> In een van deze studies werd bij gevaccineerde vrouwen een toename gevonden in het optreden van drie auto-immuunziekten (syndroom van Behçet, ziekte van Raynaud en diabetes mellitus type 1).<sup>117</sup> Op basis van de geringe grootte van de toename en het ontbreken van een tijdsassociatie concludeerden de auteurs echter dat er geen aanwijzingen waren voor een causaal verband. In onderzoek bij ruim 3,1 miljoen vrouwen uit Denemarken en Zweden werd het optreden van 45 ernstige chronische aandoeningen (waaronder auto-immuunziekten) in HPV-gevaccineerde vrouwen vergeleken met het optreden in niet gevaccineerde vrouwen.<sup>120</sup> Na analyse bleek een verband tussen vaccinatie en coeliakie bij alleen de Deense vrouwen. Omdat er sprake is van onderdiagnose van coeliakie in Denemarken, achten de onderzoekers het waarschijnlijk dat het bij het vaststellen van coeliakie na vaccinatie ging om al voor de vaccinatie bestaande, maar nog niet eerder vastgestelde ziektegevallen. Grimaldi en anderen publiceerden over onderzoek naar auto-immuunziekte en vaccinatie tegen HPV in een case-controleonderzoek, waarbij 211 patiënten met auto-immuunziekte en 875 controles zonder auto-

immuunziekte werden geworven in 113 Europese medische centra.<sup>121</sup> Uit het onderzoek bleek dat het hebben van auto-immuunziekte geen verband hield met vaccinatie. Het onderzoek had onvoldoende power om een uitspraak te doen over de individuele auto-immuunziekten. Een in 2017 gepubliceerde uitbreiding van dit onderzoek, met nu 510 patiënten en 1.869 controles, versterkte de eerder gepubliceerde resultaten: auto-immuunziekten kwamen minder vaak voor bij gevaccineerde personen dan bij niet-gevaccineerde.<sup>122</sup> De auteurs opperen dat deze negatieve associatie tussen vaccinatie en het optreden van auto-immuunziekte mede kan worden veroorzaakt doordat vrouwen met een familiegeschiedenis van auto-immuunziekte van vaccinatie tegen HPV afzien.

Uit een cohortonderzoek in Frankrijk naar het optreden van 14 auto-immuunziekten na vaccinatie tegen HPV bleek alleen een toegenomen risico op Guillain-Barré syndroom.<sup>123</sup> De auteurs concluderen dat, onder de aanname van een causale relatie, dit zou betekenen dat per 100.000 gevaccineerde meisjes er 1 of 2 gevallen van Guillain-Barré syndroom zouden ontstaan. In ander onderzoek, uit Canada en het Verenigd Koninkrijk, werd geen toename in Guillain-Barré syndroom na vaccinatie tegen HPV gevonden.<sup>124,125</sup>

In een systematische review van vijftien publicaties over onderzoek naar een samenhang tussen vaccinatie tegen HPV en multiple sclerose bleken geen aanwijzingen voor het bestaan van een dergelijk verband.<sup>126</sup>



#### 4.4.6 Onderzoek bij jongens

Er is weinig onderzoek naar vaccinatie van jongens en mannen tegen HPV en het risico op chronische aandoeningen. Op basis van een groep gevaccineerde jongens (7.384) concluderen onderzoekers uit Denemarken dat vaccinatie tegen HPV niet geassocieerd is met een toegenomen risico op auto-immuunziekte, neurologische aandoeningen of veneuze trombo-embolie.<sup>127</sup> Daarnaast heeft de commissie geen redenen om te veronderstellen dat HPV-vaccinatie bij jongens en mannen vaker tot chronische aandoeningen zou leiden dan bij meisjes en vrouwen.

#### 4.5 Aanvullend onderzoek bij meisjes en vrouwen die zich melden met AE

Er zijn verschillende Deense publicaties over onderzoek naar klachten en zorgconsumptie van meisjes en vrouwen die na vaccinatie tegen HPV AE of belastende AE meldden.<sup>128,129</sup> Uit het eerste onderzoek bleek dat de meisjes en vrouwen die na vaccinatie belastende AE meldden, in de twee jaar voorafgaand aan de vaccinatie vaker hulpverleners bezochten en meer klachten hadden (bijvoorbeeld als gevolg van sporten op een hoog niveau) dan gevaccineerde meisjes en vrouwen die na vaccinatie geen AE meldden.<sup>128</sup> De auteurs stellen dat niet is uit te sluiten dat HPV-vaccinatie bij een kwetsbare subgroep leidt tot verergering van al bestaande symptomen en concluderen dat bij onderzoek naar (belastende) AE de morbiditeit voorafgaand aan de vaccinatie betrokken moet worden. In het tweede onderzoek bleek dat vrouwen die zich met AE meldden, in de vijf jaar voor-

afgaand aan de vaccinatie vaker de huisarts bezochten en vaker wegens psychische aandoeningen waren opgenomen of werden behandeld.<sup>129</sup> In een Zweeds onderzoek bij meisjes en vrouwen bij wie al voor vaccinatie auto-immuunziekte was vastgesteld bleek vaccinatie met het 4-valente vaccin niet samen te hangen met het optreden van een voor hen nieuwe auto-immuunziekte.<sup>130</sup>

#### 4.6 Vaccinatie tegen HPV rond de zwangerschap

Vaccinatie tegen HPV tijdens de zwangerschap wordt afgeraden.<sup>28-30</sup> Vrouwen kunnen echter (onwetend) zwanger zijn op het moment van vaccinatie of dat kort na vaccinatie worden. Er zijn daarom wel gegevens over HPV-vaccinatie en zwangerschap. In de Verenigde Staten is een retrospectief observationeel cohort onderzoek uitgevoerd naar de zwangerschapsuitkomst bij vrouwen die waren opgenomen in de *Vaccine Safety Datalink*, een registratiesysteem dat is opgezet om onderzoek te kunnen doen naar bijwerkingen van vaccinaties.<sup>131</sup> 720 vrouwen die waren gevaccineerd in de periode rond de conceptie en 638 vrouwen die waren gevaccineerd gedurende de zwangerschap werden vergeleken met 8.196 vrouwen die waren gevaccineerd 4 tot 18 maanden voor de start van de zwangerschap. Vaccinatie tegen HPV vlak voor of tijdens de zwangerschap bleek niet samen te hangen met complicaties bij die zwangerschap of bij het pasgeboren kind. In een Deens onderzoek gebaseerd op alle zwangerschappen in Denemarken in de periode tussen oktober 2006 en december 2014 (n=522.705) bleek vaccinatie tegen HPV eveneens niet



samen te hangen met een verhoogd risico op spontane abortus, doodgeboorte of sterfte van het kind gedurende het eerste levensjaar.<sup>132</sup>

#### 4.7 Gelijktijdige toediening met anders vaccins

Er zijn relatief weinig gegevens over de gelijktijdige toediening van de vaccins tegen HPV met andere vaccins, bijvoorbeeld vaccins tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio of tegen hepatitis.<sup>28-30</sup> Meestal had gelijktijdige toediening geen relevante klinische interferentie tot gevolg. In sommige gevallen leidde gelijktijdige toediening tot verlaagde antistoftiters tegen de antigenen uit de HPV-vaccins of de andere vaccins. De klinische relevantie van die daling is niet bekend.

#### 4.8 Conclusie

De commissie concludeert dat vaccinatie tegen HPV veilig is voor meisjes en jongens vanaf 9 jaar. Na vaccinatie treden tijdelijke lokale verschijnselen op, op de plaats van de injectie, bijvoorbeeld pijn en roodheid. Er zijn geen aanwijzingen voor een verband tussen HPV-vaccinatie en verschillende (chronische) aandoeningen of syndromen. Vaccinatie tegen HPV tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Uit de gegevens over vrouwen die (onwetend) zwanger waren op het moment van vaccinatie of dat kort na vaccinatie werden komen geen aanwijzingen naar voren voor een risico op complicaties tijdens de zwangerschap of bij het pasgeboren kind.



# 05 aanvaardbaarheid



*De commissie vindt HPV-vaccinatie van meisjes en jongens vanaf 9 jaar aanvaardbaar, omdat de vaccinaties voldoende werkzaam en veilig zijn. HPV-vaccinatie is ook bij adolescenten en (jong) volwassenen voldoende werkzaam en veilig en daarom eveneens aanvaardbaar. De commissie oordeelt dat bij handhaving van de vaccinatie de belasting van het RVP als geheel voor meisjes aanvaardbaar blijft. Dat geldt ook voor jongens als voor hen vaccinatie wordt ingevoerd.*

De aanvaardbaarheid van vaccinatie tegen HPV wordt bepaald door de verhouding tussen de gezondheidswinst (het nut) van die vaccinatie en de last die een individu ondervindt als gevolg van de afzonderlijke vaccinatie (het risico). De commissie beoordeelt deze nut-risicoverhouding voor ieder van de groepen die op basis van de ziektelast voor vaccinatie in aanmerking komen: meisjes, jongens, en adolescenten en (jong) volwassenen. Een tweede onderdeel van de aanvaardbaarheid bestaat uit de verhouding tussen het nut en de last die een individu kan ondervinden van het vaccinatieprogramma (het RVP) als geheel, indien de vaccinatie daaraan wordt toegevoegd. Voor (jong) volwassenen hoeft deze beoordeling niet meer gemaakt te worden.

### 5.1 Meisjes

De commissie beoordeelt de vaccinatie bij meisjes als werkzaam en effectief: vaccinatie leidt tot een sterke en langdurig aanhoudende immuunrespons, tot een vermindering in HPV-infecties en tot een verminderd

optreden van de voorloperstadia van baarmoederhalskanker. De vaccins zijn veilig en geven weinig bijwerkingen. De nut-risicoverhouding is dus gunstig en HPV-vaccinatie is daarmee voor meisjes aanvaardbaar.

Aangezien deze vaccinatie al is opgenomen in het RVP, is er bij meisjes geen sprake van een toename van de belasting door dat RVP als geheel. Ook in dat opzicht is vaccinatie tegen HPV dus aanvaardbaar.

### 5.2 Jongens

De commissie heeft bij het beoordelen van de verhouding tussen nut en risico van vaccinatie van jongens tegen HPV minder wetenschappelijke gegevens tot haar beschikking. De immuunrespons na vaccinatie van jongens is vergelijkbaar met die van meisjes. Daarnaast duiden de beschikbare gegevens op een vermindering in HPV-infecties en op een verminderd optreden van voorloperstadia van door HPV veroorzaakte kanker als gevolg van vaccinatie. Hoewel verreweg de meeste gegevens omtrent de veiligheid van vaccinatie tegen HPV afkomstig zijn van onderzoek bij meisjes, is de commissie van oordeel dat ook vaccinatie van jongens veilig is. De commissie oordeelt dan ook dat de verhouding tussen nut en risico bij jongens gunstig is. HPV-vaccinatie is daarmee ook voor hen aanvaardbaar.

Opname van HPV-vaccinatie van jongens in het RVP leidt voor hen tot twee extra vaccinaties, indien de huidige vaccinatieleeftijd van meisjes



ook voor jongens wordt gehanteerd. Jongens komen daarmee op eenzelfde aantal vaccinaties als meisjes. De commissie vindt dit een aanvaardbare toename van de belasting door het RVP als geheel.

### 5.3 Adolescenten en (jong) volwassenen

#### 5.3.1 Vrouwelijke adolescenten en (jong) volwassenen

De commissie beschouwt HPV-vaccinatie bij vrouwelijke adolescenten en (jong) volwassenen als voldoende werkzaam en effectief, ondanks dat er sprake kan zijn van een verminderde werkzaamheid door een eerder doorgemaakte HPV-infectie. Vaccinatie tegen HPV is voor hen veilig. De nut-risicoverhouding is dus gunstig en HPV-vaccinatie is daarmee voor vrouwelijke adolescenten en (jong) volwassenen aanvaardbaar. De belas-

ting van deze vaccinatie beschouwt de commissie ook als aanvaardbaar, ondanks het feit dat er vanaf 14- of 15-jarige leeftijd drie doses vaccin nodig zijn.<sup>a</sup> Ten tijde van het eerdere advies over vaccinatie tegen HPV<sup>1</sup>, toen de vaccinatie voor alle leeftijdsgroepen nog uit drie doses bestond, beoordeelde de Gezondheidsraad de belasting ook als aanvaardbaar.

#### 5.3.2 Mannelijke adolescenten en (jong) volwassenen

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens, die erop wijzen dat vaccinatie werkzaam, effectief en veilig is, oordeelt de commissie dat ook bij oudere jongens en mannen de verhouding tussen nut en risico gunstig is en HPV-vaccinatie daarmee aanvaardbaar is.

<sup>a</sup> Die leeftijd is afhankelijk van het vaccin. Bij het 4-valente vaccin bestaat het vaccinatieschema vanaf 14 jaar uit drie doses, bij het 2-valente en het 9-valente vaccin vanaf 15 jaar.



# 06 kosteneffectiviteit



*Vaccinatie van alleen meisjes en sekseneutrale vaccinatie op jonge leeftijd heeft onder de huidige omstandigheden een gunstige kosteneffectiviteitsratio. Op basis van de beschikbare gegevens concludeert de commissie dat vaccinatie van meisjes en vrouwen tot 25 jaar waarschijnlijk ook een gunstige kosteneffectiviteitsratio heeft. Over de kosteneffectiviteit van sekseneutrale vaccinatie op latere leeftijd kan de commissie door een gebrek aan gegevens geen uitspraak doen.*

### 6.1 Beoordeling van de kosteneffectiviteit

Sinds de invoering van HPV-vaccinatie voor meisjes is er een fors aantal publicaties over de kosteneffectiviteit van die vaccinatie verschenen, zowel van Nederlandse onderzoeksgroepen als van groepen uit het buitenland.<sup>2</sup> De commissie heeft bij bestudering van deze analyses vooral gekeken naar onderzoek dat gericht is op Nederland, omdat de situatie in het buitenland anders is, en daarmee samenhangend ook beslissingen over modelkeuze en -input. Ook systematische reviews over kosteneffectiviteit, waarin veelal de analyses van verschillende landen worden gebundeld, vindt de commissie om die reden minder geschikt.

De commissie bespreekt in de volgende paragrafen de gegevens over kosteneffectiviteit van vaccinatie van alleen meisjes, van vaccinatie van meisjes en jongens, en van sekseneutrale vaccinatie van adolescenten en (jong) volwassenen.

#### Referentiewaarde kosteneffectiviteitsratio (ICER)

De *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER), of kosteneffectiviteitsratio, geeft het verschil weer tussen de kosten van twee mogelijke interventies (of tussen een interventie en niets doen) gedeeld door het verschil in effecten. De ICER wordt uitgedrukt als een bedrag per gewonnen levensjaar in goede gezondheid (QALY, *quality-adjusted life year*).

Er is geen formele grens voor wat een vaccinatie mag kosten. Voor preventieve interventies wordt vaak een ICER van €20.000 per QALY als referentiewaarde aangehouden. Kost een interventie meer, dan wordt de kosteneffectiviteit als ongunstig beschouwd. Dat hoeft op zichzelf geen reden te zijn om niet te vaccineren: of een ongunstige kosteneffectiviteit als acceptabel beschouwd wordt, is afhankelijk van de ernst en de maatschappelijke impact van de ziekte en de effectiviteit en veiligheid van beschikbare vaccins.

### 6.2 Kosteneffectiviteit van vaccinatie van alleen meisjes

In de periode rond de invoering van vaccinatie van meisjes tegen HPV zijn verschillende Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyses (KEA's) verricht. Ten opzichte van de vaak gehanteerde referentiewaarde voor de kosteneffectiviteitsratio (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) van € 20.000 per QALY (zie kader) bleek de vaccinatie tegen HPV toen marginaal kosteneffectief (€ 24.000/QALY<sup>133</sup>, € 19.500 /QALY<sup>134</sup>, € 22.700/QALY<sup>135</sup>) of niet kosteneffectief (€ 53.500/QALY).<sup>136</sup> Met de kennis van nu plaatst de commissie bij deze publicaties verschillende kanttekeningen. Zo werd, overeenkomstig met het doel waarvoor de vaccinatie destijds is geïntroduceerd, in de analyses alleen baarmoederhalskanker meegenomen en werd er, analoog aan de stand van wetenschap, geen rekening gehouden met kruisbescherming of groepsbescherming na vaccinatie. Voor de vaccinprijs werd de zogeheten apothekersprijs aangehouden, terwijl inmiddels de





aanbestedingsprijzen voor het vaccin in vaccinatieprogramma's sterk zijn gedaald.<sup>137</sup> In de publicatie waaruit de hoogste ICER bleek, werd gerekend met andere zogeheten disconteringspercentages<sup>a</sup> dan Zorginstituut Nederland gebruikt; aanpassing naar de gebruikelijke percentages leverde een ICER op die vergelijkbaar is met de andere analyses. Vooral het al dan niet meenemen van andere door HPV veroorzaakte aandoeningen en de vaccinkosten blijken van belang voor de ICER.<sup>138</sup> Analyses waarin naast baarmoederhalskanker ook andere HPV-gerelateerde aandoeningen waren meegenomen leverden een ICER op die gemiddeld 2,85 keer gunstiger is dan analyses met alleen baarmoederhalskanker als eindpunt.<sup>138</sup> In de Europese landen die bij de introductie van de HPV-vaccinatie een aanbestedingsprocedure hanteerden, daalden de gemiddelde kosten voor het 2-valente en 4-valente vaccin van € 101,8 per dosis in 2007 naar € 28,4 per dosis in 2017.<sup>137</sup> Aanvullend daarop had de overstap in Nederland in 2014 van een schema met drie doses naar een schema met twee doses ook een gunstig financieel effect.

In later uitgevoerd Nederlands onderzoek, waarin (sommige van) de hierboven beschreven veranderingen zijn doorgevoerd, bleek een gunstiger kosteneffectiviteitsratio. Het meenemen van andere HPV-gerelateerde vormen van kanker naast baarmoederhalskanker en kruisbescherming resulteerde in een ICER van € 5.815 /QALY<sup>139</sup>; het meenemen van kruis-

bescherming en bescherming tegen genitale wratten in een ICER van € 17.600/QALY.<sup>140</sup>

In een 2017 gepubliceerd onderzoek zijn veel recente inzichten verwerkt.<sup>93</sup> Zo zijn in de analyse alle HPV-gerelateerde vormen van kanker betrokken en waren de aannames voor de kosten van vaccinatie gebaseerd op de gepubliceerde kostprijzen voor de jaren 2012 tot 2014. Ook is rekening gehouden met groepsbescherming. Uit die publicatie blijkt dat vaccinatie van alleen meisjes op 12-jarige leeftijd een zeer gunstige kosteneffectiviteitsratio heeft: bij een vaccinatiegraad van 60% was de ICER € 2.146 per QALY wanneer alle HPV-gerelateerde kanker werd meegenomen (en € 4.214 wanneer alleen baarmoederhalskanker werd meegenomen). Bij de huidige vaccinatiegraad in ons land (minder dan 50% van de meisjes laat zich vaccineren) zijn deze ICER's naar verwachting van vergelijkbare grootte.

### 6.3 Kosteneffectiviteit van vaccinatie van meisjes en jongens

In de zojuist besproken KEA is ook gekeken naar vaccinatie van meisjes en jongens (sekseneutrale vaccinatie) op 12-jarige leeftijd.<sup>93</sup> Uitgaande van een vaccinatiegraad van 60% bij meisjes en 40% bij jongens resulteerde sekseneutrale vaccinatie in een ICER van € 9.134 per QALY als alle vormen van HPV-gerelateerde kanker worden meegenomen.<sup>93</sup> Uit de uitgevoerde sensitiviteitsanalyses bleek dat de ICER van sekseneutrale vaccinatie onder de meeste scenario's lager was dan € 20.000 per QALY. Alleen bij een veel hogere vaccinatiegraad bij meisjes bleek de ICER

<sup>a</sup> Met het disconteringspercentage wordt het percentage aangeduid waarmee kosten en gezondheidseffecten van maatregelen, bijvoorbeeld vaccinaties, afgewaardeerd worden over de tijd.<sup>3</sup>



ongunstig: bij een vaccinatiegraad van 90% was de ICER € 36.361/QALY. Dat wordt veroorzaakt doordat het gunstige effect van groepsbescherming bij een hogere vaccinatiegraad onder meisjes kleiner wordt.

#### **6.4 Kosteneffectiviteit van vaccinatie van adolescenten en (jong) volwassenen**

Er zijn twee Nederlandse publicaties over de kosteneffectiviteit van vaccinatie op adolescenten en (jong) volwassenen – vaccinatie van meisjes en vrouwen van 12 tot 25 jaar<sup>141</sup> en van 17 tot 25 jaar.<sup>142</sup> Uit die publicaties blijkt dat vaccinatie van de betreffende groepen ICER's hebben van € 26.900/QALY<sup>141</sup> en € 22.526/QALY.<sup>142</sup> De analyses zijn uitgevoerd onder relatief ongunstige aannames, zoals het hanteren van de zogeheten apothekersprijs voor de kosten van het vaccin<sup>141</sup> en het uitsluiten van kruisbescherming.<sup>141,142</sup> Verlaging van de vaccinprijs of het includeren van kruisbescherming leiden tot ICER's onder de € 20.000/QALY.<sup>141,142</sup> Er zijn de commissie geen Nederlandse KEA's bekend over vaccinatie van mannen of seksneutrale vaccinatie van adolescenten en (jong) volwassenen.

#### **6.5 Conclusie**

De commissie concludeert dat vaccinatie van alleen meisjes en seksneutrale vaccinatie op jonge leeftijd onder de huidige omstandigheden een gunstige kosteneffectiviteitsratio heeft. Op basis van de beschikbare gegevens geldt dat waarschijnlijk ook voor vaccinatie van adolescenten en (jong) volwassenen van het vrouwelijk geslacht. Over de kosteneffectiviteit van het aanbieden van seksneutrale vaccinatie op latere leeftijd kan de commissie door een gebrek aan gegevens geen uitspraak doen.



# 07 advies



*De commissie adviseert om vaccinatie tegen HPV te behouden binnen het RVP. De vaccinatie zou volgens de commissie voortaan aangeboden moeten worden aan zowel meisjes als jongens, zo dicht mogelijk bij de leeftijd van 9 jaar. De commissie adviseert tevens een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar. In aanvulling hierop adviseert de commissie onderzoek te doen naar manieren om de vaccinatiegraad te verhogen.*

### **7.1 Sekseneutrale HPV-vaccinatie binnen het RVP**

De commissie vindt op basis van de analyse van de ziektelast dat meisjes en jongens beschermd moeten worden tegen een HPV-infectie, met als doel de door HPV veroorzaakte kanker te voorkomen. Er is sprake van een publiek belang, omdat kanker veroorzaakt door HPV ernstig is en, in het geval van baarmoederhalskanker, ook veel voorkomt bij vrouwen jonger dan 50 jaar.

De commissie constateert dat vaccinatie tegen HPV voldoet aan de criteria van het beoordelingskader voor vaccinaties (Bijlage A). Vaccinatie biedt bescherming tegen een HPV-infectie bij meisjes en is effectief in het tegengaan van voorstadia van baarmoederhalskanker bij vrouwen. De beschikbare gegevens over vaccinatie van jongens tonen aan dat vaccinatie ook bij hen bescherming biedt tegen een HPV-infectie. Op basis van deze gegevens en de effecten die gezien worden bij meisjes, verwacht de commissie dat vaccinatie ook bij jongens effectief zal zijn tegen (voor-

stadia van) door HPV veroorzaakte kanker. Naast directe bescherming zal vaccinatie ook leiden tot een zekere mate van groepsbescherming. De vaccins zijn voor zowel meisjes als jongens veilig. Gegeven dat de vaccins werkzaam en veilig zijn, is de nut-risicoverhouding van vaccinatie gunstig en daarmee aanvaardbaar voor het individu. De belasting van het RVP als geheel vindt de commissie eveneens aanvaardbaar. De kosten-effectiviteitsratio van het vaccineren van meisjes en jongens is lager dan de veelgebruikte referentiewaarde van € 20.000 per QALY. De commissie adviseert dan ook om HPV-vaccinatie van meisjes in het RVP te behouden en HPV-vaccinatie van jongens aan het RVP toe te voegen.

De vaccins tegen HPV zijn geregistreerd voor gebruik vanaf 9 jaar. Bij de introductie van HPV-vaccinatie werd gekozen voor 13 jaar, omdat destijds onvoldoende duidelijk was hoe lang de bescherming door vaccinatie zou aanhouden. Inmiddels is gebleken dat de vaccinatie langdurige bescherming biedt, waardoor vaccinatie eerder aangeboden kan worden. De commissie adviseert om de vaccinatie in het RVP te vervroegen en het moment van aanbieden zo dicht mogelijk bij de leeftijd van 9 jaar te leggen. Door het verlagen van de vaccinatieleeftijd zullen (nog) minder kinderen ten tijde van de vaccinatie hun seksueel debuut al hebben gehad, waardoor zij zo goed mogelijk worden beschermd tegen HPV-infecties en het effect van de vaccinatie zo groot mogelijk is.



Ten aanzien van HPV-vaccinatie in Caribisch Nederland adviseert de commissie om niet af te wijken van de situatie in Nederland. De vaccinatie zou ook daar binnen het RVP aangeboden moeten worden aan zowel meisjes als jongens.

## 7.2 Aanvullend vaccinatieprogramma

De commissie adviseert om, naast HPV-vaccinatie binnen het RVP, een aanvullend vaccinatieprogramma op te zetten voor mensen tot en met 26 jaar oud. Er is volgens de commissie veel gezondheidswinst te behalen, gezien de ernst en omvang van de door HPV veroorzaakte kanker. Er is daarom sprake van een publiek belang. De commissie stelt vast dat wordt voldaan aan de criteria uit het beoordelingskader voor vaccinaties (Bijlage A), met uitzondering van het doelmatigheidscriterium. De commissie kan dat criterium onvoldoende beoordelen vanwege een gebrek aan gegevens, maar ziet dat niet als doorslaggevend nadeel.

De commissie verwacht dat er veel gezondheidswinst te behalen is door jongens en mannen die tot nog toe buiten het RVP vielen de mogelijkheid te bieden zich te laten vaccineren, en door meisjes en vrouwen die zich in het huidige RVP niet hebben laten vaccineren, de mogelijkheid te bieden dat alsnog te doen. In de toekomst zou vaccinatie ook mogelijk moeten blijven voor jongens en meisjes die via het dan geldende RVP in eerste instantie niet zijn gevaccineerd, maar dat op latere leeftijd alsnog willen. De commissie heeft verschillende redenen om voor de leeftijdsgrens tot

en met 26 jaar te kiezen. In de meeste klinische trials naar de werkzaamheid van de vaccins werd deze leeftijdsgrens gehanteerd. Daarnaast verwacht de commissie dat vaccinatie op hogere leeftijd niet doelmatig is.

Vanwege de huidige lage vaccinatiegraad bij meisjes (rond de 40%) en het beschikbaar stellen van de vaccinatie voor jongens en mannen, verwacht de commissie dat er voldoende gezondheidswinst te behalen valt om het aanvullende programma in ieder geval gedurende een aantal jaar in stand te houden. De commissie stelt voor om het programma na een periode van vijf jaar te evalueren. Belangrijke beoordelingspunten bij die evaluatie zijn de vaccinatiegraad bij de vaccinatie in het kader van het RVP en de deelname aan het aanvullende programma zelf.

## 7.3 Aanvullende aanbevelingen

### 7.3.1 Modelleringsonderzoek om vaccinkeuze te onderbouwen

De commissie kan op basis van de beschikbare gegevens geen voorkeur uitspreken voor één van de vaccins. Om een dergelijke uitspraak wel te kunnen doen is modelleringsonderzoek noodzakelijk, waarin onder meer seksneutrale vaccinatie meegenomen zou moeten worden. De commissie adviseert om dat onderzoek te laten uitvoeren. Voorlopig kan vaccinatie van meisjes worden gecontinueerd en vaccinatie van jongens worden geïmplementeerd met het vaccin dat nu wordt gebruikt.



### 7.3.2 Opkomst bevorderende maatregelen

In Nederland is de opkomst bij de HPV-vaccinatie laag en, ten opzichte van de start van het programma, afgenomen.<sup>143</sup> De commissie vindt het daarom van groot belang dat de opkomst bij de vaccinatie tegen HPV wordt vergroot. In andere Europese landen waar de opkomst laag is of was (Denemarken, Ierland), zijn maatregelen genomen waarna de vaccinatiegraad is toegenomen.<sup>144</sup> Die maatregelen waren uiteenlopend van aard en het is voor de commissie niet mogelijk de stijging in de vaccinatiegraad in die landen aan een specifieke maatregel toe te schrijven. Daarbij komt dat sommige van die maatregelen, bijvoorbeeld het vaccineren op scholen, in Nederland lastig zijn te implementeren, zeker wanneer dat op korte termijn zou moeten. De commissie adviseert om ook in Nederland initiatieven te nemen om de vaccinatiegraad bij HPV-vaccinatie te laten toenemen. De commissie raadt daarbij aan de opkomst bevorderende maatregelen uit te voeren in een onderzoeksetting, zodat duidelijk kan worden wat het effect is van de verschillende onderdelen.

### 7.3.3 Vaccinatie tegen HPV en screening op baarmoederhalskanker

In 2023 zullen de eerste vrouwen die als meisje tegen HPV zijn gevaccineerd een oproep ontvangen voor het landelijk bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker. Dat heeft volgens de commissie verschillende consequenties.

Vaccinatiegegevens worden in Nederland vijftien jaar bewaard. Dat betekent dat, bij het vaccinatieprogramma en het landelijke bevolkingsonderzoek in de huidige vorm, de gegevens over vaccinatie niet meer zullen bestaan op het moment dat een vrouw voor de eerste keer voor het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker wordt uitgenodigd. De commissie adviseert de bewaartermijn zodanig te verlengen dat de gegevens van de gevaccineerde vrouwen bewaard blijven zolang zij voor het bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker in aanmerking komen. Dat maakt het mogelijk op individueel niveau te onderzoeken op welke manier de vaccinatie tegen HPV het bevolkingsonderzoek beïnvloedt, ook op de langere termijn. Om de gegevens over gevaccineerde vrouwen goed te kunnen duiden is ook informatie nodig over vrouwen uit de geboortecohorten voorafgaand aan het eerste cohort dat voor vaccinatie in aanmerking kwam. De commissie adviseert om het mogelijk te maken die gegevens bij het onderzoek te betrekken.

Een belangrijke vraag bij dergelijk onderzoek is volgens de commissie of het bevolkingsonderzoek bij gevaccineerde vrouwen anders kan worden ingericht dan bij niet gevaccineerde vrouwen – bijvoorbeeld met minder screeningsrondes. De commissie geeft in overweging de Gezondheidsraad te zijner tijd opnieuw om advies te vragen over het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Vaccinatie tegen baarmoederhalskanker*. Gezondheidsraad, Den Haag, 2008; publicatienr. 2008/08.
- <sup>2</sup> Bogaards H, Donken R, Kemmeren J, King A, van der Klis F, Lehmann B, e.a. *HPV vaccination: Background information for the Dutch Health Council*. Bilthoven: RIVM, 2017; 2017-0020.
- <sup>3</sup> Gezondheidsraad. *De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden*. Den Haag, 2007; 2007/02.
- <sup>4</sup> Gezondheidsraad. *Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie*. Gezondheidsraad, Den Haag, 2013; 2013/21.
- <sup>5</sup> Villiers EM de, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. *Classification of papillomaviruses*. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
- <sup>6</sup> Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, Dillner J, Clifford G. *A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types*. *Virology* 2013; 445(1-2): 224-31.
- <sup>7</sup> Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. *Human papillomavirus and cervical cancer*. *The Lancet* 2007; 370(9590): 890-907.
- <sup>8</sup> RIVM-Cib. *Richtlijn Humaanpapillomavirusinfectie - cervixkanker*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-cervixkanker>. Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>9</sup> Mollers M, Scherpenisse M, van der Klis FR, King AJ, van Rossum TG, van Logchem EM, e.a. *Prevalence of genital HPV infections and HPV serology in adolescent girls, prior to vaccination*. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(6): 519-24.
- <sup>10</sup> Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: *HPV in the etiology of human cancer*. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/1-10.
- <sup>11</sup> RIVM-Cib. *Richtlijn Humaanpapillomavirusinfectie - anogenitale wratten*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/humaanpapillomavirusinfectie-anogenitale-wratten>. Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>12</sup> Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. *Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer*. *Journal of Infection* 2013; 66(3): 207-17.
- <sup>13</sup> Lenselink CH, Melchers WJ, Quint WG, Hoebbers AM, Hendriks JC, Massuger LF, e.a. *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.
- <sup>14</sup> Malagón T, Louvanto K, Wissing M, Burchell AN, Tellier P-P, El-Zein M, e.a. *Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study*. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19(3): 317-26.
- <sup>15</sup> Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. *The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States*. *Sex Transm Dis* 2014; 41(11): 660-4.
- <sup>16</sup> Alberts CJ, Vos RA, Borgdorff H, Vermeulen W, van Bergen J, Bruisten SM, e.a. *Vaginal high-risk human papillomavirus infection in a cross-sectional study among women of six different ethnicities in Amsterdam*,





- the Netherlands: the HELIUS study*. Sex Transm Infect 2016; 92(8): 611-8.
- <sup>17</sup> Mollers M, Boot Hein J, Vriend Henrike J, King Audrey J, van den Broek Ingrid VF, van Bergen Jan EA, e.a. *Prevalence, incidence and persistence of genital HPV infections in a large cohort of sexually active young women in the Netherlands*. Vaccine 2013; 31(2): 394-401.
- <sup>18</sup> Schmeink CE, Massuger LF, Lenselink CH, Quint WG, Witte BI, Berkhof J, e.a. *Prospective follow-up of 2,065 young unscreened women to study human papillomavirus incidence and clearance*. Int J Cancer 2013; 133(1): 172-81.
- <sup>19</sup> Vriend HJ, Boot HJ, van der Sande MA. *Type-specific human papillomavirus infections among young heterosexual male and female STI clinic attendees*. Sex Transm Dis 2012; 39(1): 72-8.
- <sup>20</sup> Vriend HJ, Bogaards JA, van der Klis FR, Scherpenisse M, Boot HJ, King AJ, e.a. *Patterns of human papillomavirus DNA and antibody positivity in young males and females, suggesting a site-specific natural course of infection*. PLoS One 2013; 8(4): e60696.
- <sup>21</sup> 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): 646-51.
- <sup>22</sup> Rijn VM van, Mooij SH, Mollers M, Snijders PJ, Speksnijder AG, King AJ, e.a. *Anal, penile, and oral high-risk HPV infections and HPV seropositivity in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men*. PLoS One 2014; 9(3): e92208.
- <sup>23</sup> Mooij SH, van Santen DK, Geskus RB, van der Sande MA, Coutinho RA, Stolte IG, e.a. *The effect of HIV infection on anal and penile human papillomavirus incidence and clearance: a cohort study among MSM*. AIDS 2016; 30(1): 121-32.
- <sup>24</sup> IKNL. *Cijfers over kanker*. Cijfers over kanker: <https://www.cijfersoverkanker.nl>. Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>25</sup> *Bevolkingsonderzoek Baarmoederhalskanker Monitor 2017*. Erasmus MC - PALGA, 2017.
- <sup>26</sup> Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsagué X, Laporte L, e.a. *HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Oncology 2014; 15(12): 1319-31.
- <sup>27</sup> Visser M, van Aar F, van Oeffelen AMM, van den Broek IVF, op de Coul ELM, Hofstraat SHI, e.a. RIVM Centre for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment. *Sexually transmitted infections including HIV, in the Netherlands in 2016*. Bilthoven: RIVM, 2017; 2017-0003.
- <sup>28</sup> European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Cervarix*. European Medicines Agency, 2009.
- <sup>29</sup> European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Gardasil*. 2009.



- <sup>30</sup> European Medicines Agency. *Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor Gardasil 9*. 2015.
- <sup>31</sup> Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, e.a. *Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial*. *Vaccine* 2014; 32(39): 5087-97.
- <sup>32</sup> Konno R, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. *Efficacy of human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: final analysis of a phase 2 double-blind, randomized controlled trial*. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(5): 847-55.
- <sup>33</sup> Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, e.a. *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*. *The Lancet Oncology* 2012; 13(1): 89-99.
- <sup>34</sup> Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, e.a. *Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine*. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 10(8): 2147-62.
- <sup>35</sup> Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, e.a. *Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study*. *The Lancet* 2014; 384(9961): 2213-27.
- <sup>36</sup> Zhu FC, Chen W, Hu YM, Hong Y, Li J, Zhang X, e.a. *Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial*. *Int J Cancer* 2014; 135(11): 2612-22.
- <sup>37</sup> Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, e.a. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1928-43.
- <sup>38</sup> Group FIS. *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
- <sup>39</sup> Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonogo J, Ault K, e.a. *End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age*. *Br J Cancer* 2011; 105(1): 28-37.
- <sup>40</sup> Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, e.a. *A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women*. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 711-23.
- <sup>41</sup> Brotherton JML, Bloem PN. *Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 47: 42-58.



- <sup>42</sup> Delere Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, e.a. *The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis*. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(35-36): 584-91.
- <sup>43</sup> Harper DM, DeMars LR. *HPV vaccines - A review of the first decade*. *Gynecol Oncol* 2017; 146(1): 196-204.
- <sup>44</sup> Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, e.a. *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis*. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12(10): 781-9.
- <sup>45</sup> Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. *A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines*. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F123-38.
- <sup>46</sup> Skinner SR, Apter D, De Carvalho N, Harper DM, Konno R, Paavonen J, e.a. *Human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for the prevention of cervical cancer and HPV-related diseases*. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15(3): 367-87.
- <sup>47</sup> Guevara A, Cabello R, Woelber L, Moreira ED, Jr., Joura E, Reich O, e.a. *Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine*. *Vaccine* 2017; 35(37): 5050-7.
- <sup>48</sup> Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, e.a. *Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial*. *The Lancet Oncology* 2011; 12(9): 862-70.
- <sup>49</sup> Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Gonzalez P, Kreimer AR, e.a. *Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica*. *Cancer Discov* 2011; 1(5): 408-19.
- <sup>50</sup> Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, e.a. *Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women*. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 325-39.
- <sup>51</sup> Szarewski A, Skinner SR, Garland SM, Romanowski B, Schwarz TF, Apter D, e.a. *Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against low-risk HPV types (PATRICIA randomized trial): an unexpected observation*. *J Infect Dis* 2013; 208(9): 1391-6.
- <sup>52</sup> Woestenberg PJ, King AJ, van der Sande MA, Donken R, Leussink S, van der Klis FR, e.a. *No evidence for cross-protection of the HPV-16/18 vaccine against HPV-6/11 positivity in female STI clinic visitors*. *J Infect* 2017; 74(4): 393-400.
- <sup>53</sup> Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, e.a. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males*. *N Engl J Med* 2011; 364(5): 401-11.



- <sup>54</sup> Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Aranda C, Jessen H, e.a. *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1576-85.
- <sup>55</sup> Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, e.a. *Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women*. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2135-45.
- <sup>56</sup> Castellsague X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM, e.a. *Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men*. *Vaccine* 2015; 33(48): 6892-901.
- <sup>57</sup> Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, e.a. *Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study*. *Vaccine* 2015; 33(42): 5640-6.
- <sup>58</sup> Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Vardas E, e.a. *Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old*. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(2): 261-7.
- <sup>59</sup> Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, e.a. *Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women*. *JAMA* 2016; 316(22): 2411-21.
- <sup>60</sup> Petaja T, Keranen H, Karppa T, Kawa A, Lantela S, Siitari-Mattila M, e.a. *Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years*. *J Adolesc Health* 2009; 44(1): 33-40.
- <sup>61</sup> Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, Isaacs-Soriano K, Ingles D, Abrahamsen M, e.a. *Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Induces HPV-Specific Antibodies in the Oral Cavity: Results From the Mid-Adult Male Vaccine Trial*. *J Infect Dis* 2016; 214(8): 1276-83.
- <sup>62</sup> Damme P van, Meijer C, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, e.a. *A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men*. *Vaccine* 2016; 34(35): 4205-12.
- <sup>63</sup> Damme P van, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, e.a. *Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine*. *Pediatrics* 2015; 136(1): e28-39.
- <sup>64</sup> Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Jr., Vardas E, e.a. *Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males*. *Vaccine* 2013; 31(37): 3849-55.
- <sup>65</sup> Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenberg PJ, Meijer C, de Melker HE. *High Effectiveness of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Incident and Persistent HPV Infections up to 6*



- Years After Vaccination in Young Dutch Women.* J Infect Dis 2018; 217(10): 1579-89.
- <sup>66</sup> Woestenbergh PJ, King AJ, van Benthem BHB, Donken R, Leussink S, van der Klis FRM, e.a. *Bivalent Vaccine Effectiveness Against Type-Specific HPV Positivity: Evidence for Cross-Protection Against Oncogenic Types Among Dutch STI Clinic Visitors.* J Infect Dis 2018; 217(2): 213-22.
- <sup>67</sup> Carozzi F, Puliti D, Ocello C, Anastasio PS, Moliterni EA, Perinetti E, e.a. *Monitoring vaccine and non-vaccine HPV type prevalence in the post-vaccination era in women living in the Basilicata region, Italy.* BMC Infect Dis 2018; 18(1): 38.
- <sup>68</sup> Feiring B, Laake I, Christiansen IK, Hansen M, Stalcrantz J, Ambur OH, e.a. *Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway.* J Infect Dis 2018; 218(12): 1900-10.
- <sup>69</sup> Heard I, Tondeur L, Arowas L, Demazoin M, Falguieres M, Parent Du Chatelet I, e.a. *Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination on Prevalence of Vaccine Genotypes in Young Sexually Active Women in France.* J Infect Dis 2017; 215(5): 757-63.
- <sup>70</sup> Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, e.a. *Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study.* The Lancet Infectious Diseases 2017; 17(12): 1293-302.
- <sup>71</sup> Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, e.a. *Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population: High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection.* J Infect Dis 2019; 219(3): 382-90.
- <sup>72</sup> Lehtinen M, Soderlund-Strand A, Vanska S, Luostarinen T, Eriksson T, Natunen K, e.a. *Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I).* Int J Cancer 2018; 142(5): 949-58.
- <sup>73</sup> Oliver SE, Unger ER, Lewis R, McDaniel D, Gargano JW, Steinau M, e.a. *Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003-2014.* The Journal of Infectious Diseases 2017; 216(5): 594-603.
- <sup>74</sup> Purrinos-Hermida MJ, Santiago-Perez MI, Trevino M, Dopazo R, Canizares A, Bonacho I, e.a. *Direct, indirect and total effectiveness of bivalent HPV vaccine in women in Galicia, Spain.* PLoS One 2018; 13(8): e0201653.
- <sup>75</sup> Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, e.a. *Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study.* The Lancet Infectious Diseases 2014; 14(10): 958-66.



- <sup>76</sup> Woestenbergh PJ, King AJ, van Bethem BH, De Geest B, Leussink S, Van der Sande MA, e.a. *Bivalent HPV vaccine effectiveness against anal HPV positivity among female Dutch STI clinic visitors*. Eurogin. 2018. International Multidisciplinary HPV Congress: 2018.
- <sup>77</sup> Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, e.a. *Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States*. J Clin Oncol 2018; 36(3): 262-7.
- <sup>78</sup> Dehlendorff C, Sørensen P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlstrøm L, Ploner A, e.a. *Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions*. Vaccine 2018; 36(43): 6373-8.
- <sup>79</sup> Kim J, Bell C, Sun M, Kliwer G, Xu L, McInerney M, e.a. *Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta*. CMAJ 2016; 188(12): E281-8.
- <sup>80</sup> Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, e.a. *A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries*. Clin Infect Dis 2018; 66(3): 339-45.
- <sup>81</sup> Ozawa N, Ito K, Tase T, Shibuya D, Metoki H, Yaegashi N. *Lower Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia among Young Women with Human Papillomavirus Vaccination in Miyagi, Japan*. Tohoku J Exp Med 2017; 243(4): 329-34.
- <sup>82</sup> Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, e.a. *Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland*. Br J Cancer 2014; 111(9): 1824-30.
- <sup>83</sup> Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, e.a. *Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers*. Int J Cancer 2018; 142(10): 2186-7.
- <sup>84</sup> Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, e.a. *Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience*. Clin Infect Dis 2016; 63(4): 519-27.
- <sup>85</sup> Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. *Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs*. Vaccine 2018; 36(32 Pt A): 4806-15.
- <sup>86</sup> Donken R, Schurink-Van't Klooster TM, Schepp RM, van der Klis FR, Knol MJ, Meijer CJ, e.a. *Immune Responses After 2 Versus 3 Doses of HPV Vaccination up to 4(1/2) Years After Vaccination: An Observational Study Among Dutch Routinely Vaccinated Girls*. J Infect Dis 2017; 215(3): 359-67.
- <sup>87</sup> Schurink-van 't Klooster TM, Donken R, Schepp RM, van der Klis FRM, de Melker HE. *Persistence of immune response following bivalent HPV vaccination: A follow-up study among girls routinely vaccinated with a two-dose schedule*. Vaccine 2018; 36(49): 7580-7.



- <sup>88</sup> Woestenbergh PJ, Bogaards JA, King AJ, Leussink S, van der Sande MA, Hoebe CJ, e.a. *Assessment of herd effects among women and heterosexual men after girls-only HPV16/18 vaccination in the Netherlands: A repeated cross-sectional study*. *Int J Cancer* 2019; 144: 2718-27.
- <sup>89</sup> Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, e.a. *Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis*. *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15(5): 565-80.
- <sup>90</sup> Malagon T, Laurie C, Franco EL. *Human papillomavirus vaccination and the role of herd effects in future cancer control planning: a review*. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(5): 395-409.
- <sup>91</sup> Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnöo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. *Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study*. *Int J Cancer* 2016; 138(12): 2867-74.
- <sup>92</sup> Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, e.a. *Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study*. *BMJ* 2019; 365: l1161.
- <sup>93</sup> Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. *Health and Economic Impact of a Tender-Based, Sex-Neutral Human Papillomavirus 16/18 Vaccination Program in the Netherlands*. *J Infect Dis* 2017; 216(2): 210-9.
- <sup>94</sup> Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, e.a. *A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program*. *J Infect Dis* 2018; 217(2): 208-12.
- <sup>95</sup> Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S, e.a. *Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models*. *The Lancet Public Health* 2016; 1(1): e8-e17.
- <sup>96</sup> Qendri V, Schurink-Van 't Klooster TM, Bogaards JA, Berkhof J. *Ten years of HPV vaccination in the Netherlands: current evidence and future challenges in HPV-related disease prevention*. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(12): 1093-104.
- <sup>97</sup> Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. *Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials*. *CMAJ* 2007; 177(5): 469-79.
- <sup>98</sup> Costa APF, Cobucci RNO, da Silva JM, da Costa Lima PH, Giraldo PC, Goncalves AK. *Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3736201.
- <sup>99</sup> Lu B, Kumar A, Castellsague X, Giuliano AR. *Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases*



- among women: a systematic review & meta-analysis*. BMC Infect Dis 2011; 11: 13.
- <sup>100</sup> Lareb. <https://www.lareb.nl/nl/>. Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>101</sup> *Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix®. Update 2016*. Lareb: [https://www.lareb.nl/media/2999/cervarix\\_31102016.pdf](https://www.lareb.nl/media/2999/cervarix_31102016.pdf). Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>102</sup> Klooster TM van 't, Kemmeren JM, de Melker HE, van der Maas NAT, RIVM. *Human papillomavirus vaccination catch-up campaign in 2009 for girls born in 1993 to 1996 in the Netherlands. Results of the post-marketing safety surveillance*. Bilthoven: RIVM, 2011.
- <sup>103</sup> Klooster TM van 't, Kemmeren JM, Vermeer-de Bondt PE, Oostvogels B, Phaff T, de Melker HE, e.a. RIVM. *Adverse events following vaccination against human papillomavirus. Results of the 2010 campaign in the Netherlands*. Bilthoven: RIVM, 2011; report 210012002/2011.
- <sup>104</sup> *Long-lasting adverse events following immunization with Cervarix*. 's-Hertogenbosch: bijwerkingencentrum Lareb, 2015. [https://www.lareb.nl/media/2990/lareb\\_rapport\\_hpv\\_dec15\\_03.pdf](https://www.lareb.nl/media/2990/lareb_rapport_hpv_dec15_03.pdf). Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>105</sup> Schurink-van 't Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NAT, van de Putte EM, Ter Wolbeek M, Nijhof SL, e.a. *No evidence found for an increased risk of long-term fatigue following human papillomavirus vaccination of adolescent girls*. Vaccine 2018; 36(45): 6796-802.
- <sup>106</sup> Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. *Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK*. Vaccine 2013; 31(43): 4961-7.
- <sup>107</sup> Feiring B, Laake I, Bakken IJ, Greve-Isdahl M, Wyller VB, Haberg SE, e.a. *HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway*. Vaccine 2017; 35(33): 4203-12.
- <sup>108</sup> Schurink-van 't Klooster TM, de Ridder MA, Kemmeren JM, van der Lei J, Dekker F, Sturkenboom M, e.a. *Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands*. Eur J Pediatr 2015; 174(5): 641-9.
- <sup>109</sup> Vermeer-de Bondt P, Moorer-Lanser N, Phaff T, Oostvogels B, Wesselo C, Van der Maas NA. *Adverse events in the Netherlands vaccination programme. Reports in 2010 and review 1994-2010*. Bilthoven: RIVM, 2011; Report 205051004/2011.
- <sup>110</sup> Fedorowski A. *Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management*. J Intern Med 2019; 285(4): 352-66.
- <sup>111</sup> Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI. *Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan*. Drug Saf 2017; 40(12): 1219-29.





- <sup>112</sup> Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, e.a. *Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome*. Lancet Neurol 2011; 10(7): 637-48.
- <sup>113</sup> European Medicines Agency. *Review concludes evidence does not support that HPV vaccines cause CRPS or POTS*. European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/news/review-concludes-evidence-does-not-support-hpv-vaccines-cause-crps-pots>. Geraadpleegd: mei 2019.
- <sup>114</sup> Butts BN, Fischer PR, Mack KJ. *Human Papillomavirus Vaccine and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Review of Current Literature*. J Child Neurol 2017; 32(11): 956-65.
- <sup>115</sup> Arana J, Mba-Jonas A, Jankosky C, Lewis P, Moro PL, Shimabukuro TT, e.a. *Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System*. J Adolesc Health 2017; 61(5): 577-82.
- <sup>116</sup> Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, e.a. *Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink*. Vaccine 2011; 29(46): 8279-84.
- <sup>117</sup> Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. *Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study*. BMJ 2013; 347: f5906.
- <sup>118</sup> Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, e.a. *Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine*. J Intern Med 2012; 271(2): 193-203.
- <sup>119</sup> Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, e.a. *Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system*. JAMA 2015; 313(1): 54-61.
- <sup>120</sup> Hviid A, Svanstrom H, Scheller NM, Gronlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L. *Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases*. J Intern Med 2018; 283(2): 154-65.
- <sup>121</sup> Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, e.a. *Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects*. J Intern Med 2014; 275(4): 398-408.
- <sup>122</sup> Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Kone-Paut I, Krivitzky A, Lebrun-Frenay C, Clet J, e.a. *Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance*. J Autoimmun 2017; 79: 84-90.
- <sup>123</sup> Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. *Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France*. Vaccine 2017; 35(36): 4761-8.



- <sup>124</sup> Deceuninck G, Sauvageau C, Gilca V, Boulianne N, De Serres G. *Absence of association between Guillain-Barre syndrome hospitalizations and HPV-vaccine*. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17(1): 99-102.
- <sup>125</sup> Andrews N, Stowe J, Miller E. *No increased risk of Guillain-Barre syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England*. *Vaccine* 2017; 35(13): 1729-32.
- <sup>126</sup> Meggiolaro A, Migliara G, La Torre G. *Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review*. *Hum Vaccin Immunother* 2018: 1-9.
- <sup>127</sup> Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Molbak K, Hviid A. *Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism*. *Int J Epidemiol* 2018; 47(2): 634-41.
- <sup>128</sup> Molbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. *Pre-Vaccination Care-Seeking in Females Reporting Severe Adverse Reactions to HPV Vaccine. A Registry Based Case-Control Study*. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162520.
- <sup>129</sup> Lutzen TH, Bech BH, Mehlsen J, Hostrup Vestergaard C, Krogsgaard LW, Olsen J, e.a. *Psychiatric conditions and general practitioner attendance prior to HPV vaccination and the risk of referral to a specialized hospital setting because of suspected adverse events following HPV vaccination: a register-based, matched case-control study*. *Clin Epidemiol* 2017; 9: 465-73.
- <sup>130</sup> Gronlund O, Herweijer E, Sundstrom K, Arnheim-Dahlstrom L. *Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study*. *J Intern Med* 2016; 280(6): 618-26.
- <sup>131</sup> Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NP, e.a. *Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2017; 130(3): 599-608.
- <sup>132</sup> Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Tatla MK, Munk C, Kjaer SK. *Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy*. *Vaccine* 2019; 37(2): 265-71.
- <sup>133</sup> Boot HJ, Wallenburg I, de Melker HE, Mangen MJ, Gerritsen AA, van der Maas NA, e.a. *Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands*. *Vaccine* 2007; 25(33): 6245-56.
- <sup>134</sup> Coupé VM, van Ginkel J, de Melker HE, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J. *HPV16/18 vaccination to prevent cervical cancer in The Netherlands: model-based cost-effectiveness*. *Int J Cancer* 2009; 124(4): 970-8.
- <sup>135</sup> Rogoza RM, Westra TA, Ferko N, Tamminga JJ, Drummond MF, Daemen T, e.a. *Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer:*



- adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands. Vaccine 2009; 27(35): 4776-83.*
- <sup>136</sup> Kok IM de, van Ballegooijen M, Habbema JD. *Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. J Natl Cancer Inst 2009; 101(15): 1083-92.*
- <sup>137</sup> Qendri V, Bogaards JA, Berkhof J. *Pricing of HPV vaccines in European tender-based settings. Eur J Health Econ 2019; 20:*
- <sup>138</sup> Suijkerbuijk AW, Donken R, Lugner AK, de Wit GA, Meijer CJ, de Melker HE, e.a. *The whole story: a systematic review of economic evaluations of HPV vaccination including non-cervical HPV-associated diseases. Expert Rev Vaccines 2017; 16(4): 361-75.*
- <sup>139</sup> Luttjeboer J, Westra TA, Wilschut JC, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ. *Cost-effectiveness of the prophylactic HPV vaccine: an application to the Netherlands taking non-cervical cancers and cross-protection into account. Vaccine 2013; 31(37): 3922-7.*
- <sup>140</sup> Westra TA, Stirbu-Wagner I, Dorsman S, Tutuhaturunewa ED, de Vrij EL, Nijman HW, e.a. *Inclusion of the benefits of enhanced cross-protection against cervical cancer and prevention of genital warts in the cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in the Netherlands. BMC Infect Dis 2013; 13: 75.*
- <sup>141</sup> Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM, Nijman HW, Daemen T, Postma MJ, e.a. *Until which age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. J Infect Dis 2011; 204(3): 377-84.*
- <sup>142</sup> Bogaards JA, Coupé VMH, Meijer CJLM, Berkhof J. *The clinical benefit and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination for adult women in the Netherlands. Vaccine 2011; 29(48): 8929-36.*
- <sup>143</sup> Lier EA van, Geraedts JLE, Oomen PJ, Giesbers H, van Vliet JA, Drijfhout IH, e.a. *Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2017. Bilthoven: RIVM, 2018; 2018-0008.*
- <sup>144</sup> Mollema L, Antonise-Kamp L, Van Vliet JA, de Melker HE. *Organisatorische en communicatieve interventies die de opkomst voor HPV-vaccinatie kunnen verhogen. Tijdschr Jeugdgezondheidsz 2019: 1-5.*



# bijlage



## A beoordelingskader

De verwachte of vereiste overheidsbemoeienis neemt toe naarmate vaccinatie een duidelijker volksgezondheids- of maatschappelijk belang dient. De overheidsbemoeienis bij vaccinatie is gebaseerd op twee uitgangspunten. Ten eerste heeft de overheid de taak om de bevolking en het maatschappelijk leven te beschermen. Ten tweede streeft ze naar een rechtvaardige verdeling van zorg. In tabel A.1 zijn deze uitgangspunten uitgewerkt voor het gehele spectrum van de vaccinatiezorg.<sup>6</sup> De tabelindeling in kolommen van links naar rechts met individueel, collectief en publiek belang heeft een duidelijke basis in het niveau van overheidsbemoeienis, maar kent geen harde grenzen. Essentieel is dan ook de constatering dat het spectrum een continuüm vormt.

In de tabel wordt in de kolommen onbedoeld grote nadruk gelegd op de financiering van vaccinatie. Overheidssteun ligt bij vaccinatie binnen het individuele domein niet direct voor de hand, terwijl het RVP compleet wordt gefinancierd door de overheid. Daartussen zijn er in principe meer financieringsmogelijkheden (waaronder de rijksbegroting, (aanvullende) zorgverzekering of een eigen bijdrage) te overwegen. De term collectieve financiering in de middelste kolom moet niet worden uitgelegd als 'de zorgverzekering'. Daarvan kan sprake zijn als vaccinatie door het Zorginstituut kan worden uitgelegd als 'geïndiceerde preventie'.<sup>133</sup>

### Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma

De bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven is des te nadrukkelijker een taak van de overheid naarmate, door het besmettelijke karakter van een infectie, het maatschappelijk leven meer kan belemmeren of zelfs ontwrichten en naarmate individuen zelf minder in staat zijn om zich te beschermen. Dit geldt in het bijzonder bij infectieziekten en vooral wanneer het gevaar van besmetting dreigt. Een infectieziekte kan de gezondheid van individuen ondermijnen die op hun beurt onbedoeld de gezondheid van anderen kunnen schaden. Als een gevaarlijk micro-organisme zich snel verspreidt in een gemeenschap, kunnen ziektelast en angst voor besmetting het maatschappelijk leven verlammen. De commissie spreekt van een publiek belang als dit aan de orde is. De Gezondheidsraad hanteert zeven criteria om te kunnen beoordelen of er goede redenen zijn om een vaccinatie op te nemen in een publiek programma (tabel A.2).<sup>6</sup>



**Tabel A.1.** Het spectrum van vaccinatiezorg en gerelateerde taken van de overheid

	Individuele gezondheidszorg	Essentiële zorg, collectief te financieren	Publieke gezondheidszorg
	Zorg voor eigen rekening (individu of bedrijf)		Publieke programma's
Motivering van overheidsbetrokkenheid	Beschikbaar maken van vaccins voor de bescherming van individuen	Bevorderen van gelijke bereikbaarheid van essentiële zorg	Bescherming van de bevolking en het maatschappelijk leven tegen ernstige infectieziekten
Overheidstaken in betreffende deel van de vaccinatiezorg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toelating vaccins tot de markt</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Bewaking potentiële schadelijkheid (bijwerkingenregistratie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besluit over uitvoering en financiering: opname in collectief pakket, al dan niet programmatisch, financiering via Zorgverzekeringswet of rijksbegroting, eigen bijdrage</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Monitoring of het beoogde effect (gelijke toegang, in geselecteerde gevallen ook effectiviteit) bereikt wordt; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besluit over uitvoering en financiering: inhoud van het programmatische aanbod, praktische organisatie, financiering via rijksbegroting</li> <li>• Publieksvoorlichting</li> <li>• Wet- en regelgeving en toezicht op gezondheidszorg</li> <li>• Monitoring of de beoogde effecten (hoge vaccinatiegraad/ groepsimmunitet, effectiviteit) bereikt worden; monitoring ongewenste effecten op individueel en populatieniveau</li> </ul>
Beoordelingskader	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beoordeling kwaliteit, werkzaamheid en potentiële schadelijkheid door geneesmiddelenautoriteiten</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria voor collectieve financiering</li> <li>• Overwegingen voor een programmatische uitvoering: urgentie, effectiviteit, doelmatigheid, kwaliteit</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma</li> <li>• Standpunten van WHO en andere internationale organisaties voor publieke gezondheid</li> <li>• Internationale context</li> <li>• Richtlijnen voor medisch handelen</li> </ul>
Voorbeelden	<p>Reizigersvaccinatie</p> <p>Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van werknemers)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccinatie van personen met een omschreven aandoening waardoor zij een hogere kans lopen op infectie of complicatie, tegen hepatitis A, hepatitis B, pneumokokkenziekte en rabiës</li> <li>• Programmatische vaccinatie voor kwetsbare groepen, bijv.:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ouderen en medische risicogroepen tegen seizoensgriep</li> <li>- Bepaalde patiëntengroepen tegen Q-koorts</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rijksvaccinatieprogramma</li> <li>• BCG-vaccinatie van kinderen van ouder(s) uit risicolanden</li> <li>• Vaccinatie tegen hepatitis B van personen uit risicogroepen (homoseksuele mannen, injecterende druggebruikers)</li> <li>• Vaccinatie bij volksgezondheids crisis, zoals griep pandemie</li> <li>• Vaccinatie in het kader van bedrijfsgezondheidszorg (voor zover bescherming van derden)</li> </ul>



**Tabel A.2.** Criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma*Ernst en omvang van de ziektelast*

1. De infectieziekte leidt tot een aanmerkelijke ziektelast in de bevolking:
  - de infectieziekte is ernstig voor individuen, en
  - de infectieziekte treft (potentieel) een omvangrijke groep.

*Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie*

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast in de bevolking:
  - het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen;
  - de benodigde vaccinatiegraad (als uitbannen van de ziekte of groepsimmunitet het doel is) wordt gehaald.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst in de bevolking.

*Aanvaardbaarheid van de vaccinatie*

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

*Doelmatigheid van de vaccinatie*

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

*Prioritering van de vaccinatie*

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

De criteria van tabel A.2 bieden in principe een hiërarchisch kader voor systematische bespreking van argumenten voor of tegen opname in een publiek programma. Elke vraag veronderstelt dat de voorgaande vraag al een positief antwoord heeft gekregen. Het is echter vrijwel nooit zo zwart-wit en de oordelen zijn altijd gekwalificeerd. De criteria vereisen een gedegen weging van de wetenschappelijke kennis, voordat een gewogen uitspraak gedaan kan worden over de sterke en zwakke punten van vaccinatie. Het wordt nog complexer als er meerdere vaccinatieopties te overwegen zijn met elk hun sterke en zwakke punten.

**Wanneer is met vaccinatie een collectief belang gemoeid?**

Bij de bepaling van een collectief belang moet de vaccinatie kunnen worden aangemerkt als *essentiële* zorg. Daarbij is belangrijk dat die groepen beschermd worden voor wie bescherming het meest urgent is. Dan kan het de verantwoordelijkheid van de overheid zijn om gelijke toegankelijkheid en een rechtvaardige verdeling van vaccinatie te bevorderen (met vaak ook een vorm van collectieve financiering).

Bij beoordeling van de vraag of met een vaccinatie een collectief belang gemoeid is, hanteert de Gezondheidsraad de criteria van tabel A.3 (een wat minder uitgebreide vorm van tabel A.2). In het Gezondheidsraadadvies 'Het individuele, collectieve en publieke belang van vaccinatie' uit 2013 wordt dit minder uitgebreide beoordelingskader en het onderscheid tussen een publiek en collectief programma besproken.



**Tabel A.3. Criteria om een vaccinatie als essentiële zorg aan te kunnen merken<sup>a</sup>***Ernst en omvang van de ziektelast*

1. De (infectie)ziekte leidt tot een aanmerkelijke individuele ziektelast.

*Effectiviteit en veiligheid van de vaccinatie*

2. De vaccinatie leidt tot een aanmerkelijke vermindering van de ziektelast: het vaccin is effectief in het voorkomen van ziekte of reduceren van symptomen.
3. Eventuele nadelige gezondheidseffecten van de vaccinatie (bijwerkingen) doen geen belangrijke afbreuk aan de gezondheidswinst.

*Doelmatigheid van de vaccinatie*

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

<sup>a</sup> De nummering van de criteria is overeenkomstig met de nummering van de criteria voor opname van een vaccinatie in een publiek programma (tabel A.2).





## Commissie

### Samenstelling commissie Vaccinatie tegen HPV:

- prof. dr. G.G. Kenter, emeritus hoogleraar gynaecologische oncologie, Amsterdam UMC en AVL/ NKI, Amsterdam, *voorzitter*
- dr. M.C.G. Bleeker, patholoog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- dr. M.C.W. Feltkamp, medisch viroloog, LUMC, Leiden
- dr. M.J. Kagie, gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag
- prof. dr. B. Kremer, hoofd afdeling KNO en directeur oncologie centrum, Maastricht UMC+
- prof. dr. B.J. Kullberg, hoogleraar interne geneeskunde & infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen
- dr. R.H.M. Pierik, universitair hoofddocent rechtsfilosofie, Universiteit van Amsterdam
- prof. dr. M. Rovers, hoogleraar evidence-based surgery, Radboudumc, Nijmegen
- dr. M.F. Schim van der Loeff, senior epidemioloog, GGD, Amsterdam
- prof. dr. C.A. Uyl-de Groot, hoogleraar health technology assessment; directeur institute for medical technology assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam
- prof. dr. H.C. de Vries, academisch dermatoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam; SOA poli, GGD, Amsterdam
- prof. dr. J. Berkhof, afdelingshoofd epidemiologie en biostatistiek, Amsterdam UMC, Amsterdam, *structureel geraadpleegd deskundige*

### Waarnemers:

- A. Nakched MSc, VWS, Den Haag (tot april 2019)
- drs. J.A. van Vliet, RIVM, Bilthoven
- drs. S.N. Wiessenhaan (vanaf april 2019)

### Secretarissen:

- dr. J.D. van der Berg, Gezondheidsraad, Den Haag (vanaf november 2018)
- dr. K. Groeneveld, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. L.G.M. van Rossum, Gezondheidsraad, Den Haag (tot augustus 2018)
- P.J. Woestenberg MSc, Gezondheidsraad, Den Haag (van oktober tot en met december 2018)

### Incidenteel geraadpleegde deskundige:

Tijdens het adviesproces is de volgende deskundige geraadpleegd uit het netwerk van de Gezondheidsraad en de centrale en decentrale overheid:

- dr. L. Mollema, RIVM, Bilthoven

### Hoorzittingen:

Tijdens het adviesproces heeft de commissie hoorzittingen gehouden met verschillende organisaties:

- Soa Aids Nederland
- De Nederlandse Vereniging Kritisch Prikken)
- Stichting Olijf
- Patiëntenvereniging HOOFD-HALS
- COC



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

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

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

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen HPV. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/09.

Auteursrecht voorbehouden

