

# Bivalente und quadrivalente Impfung gegen das humane Papillomavirus

## Eine ökonomische Modellrechnung

Den beiden heute verfügbaren Impfstoffen gegen das humane Papillomavirus (HPV) sind unterschiedliche Immunogenität und abweichende Auswirkungen auf für die Prophylaxe wichtige Endpunkte eigen. Die Unterschiede schlagen sich auch in Kosteneffektivitätsberechnungen nieder – jedenfalls in dieser Modellrechnung aus Grossbritannien.

### BMJ

Das humane Papillomavirus (HPV) ist eine notwendige Ursache bei Zervixkarzinom und zudem assoziiert mit dem Auftreten anderer anogenitaler Karzinome und anogenitaler Warzen sowie gewisser Tumore im HNO-Bereich. Heute sind in vielen Ländern, so auch der Schweiz, zwei unterschiedliche Impfstoffe verfügbar. Cervarix® ist eine bivalente Vakzine gegen die HPV-Typen 16 und 18, die zusammen für über 70 Prozent der Zervixkarzinome weltweit verantwortlich sind. Gardasil® ist quadrivalent und richtet sich neben den Typen 16 und 18 auch gegen die Typen 6 und 11, welche die meisten anogenitalen Warzen sowie

rezidivierende respiratorische Papillomatosen verursachen. Von der quadrivalenten Vakzine konnte auch gezeigt werden, dass sie vor Vorläuferläsionen von Vulva-, Vagina- und Analkarzinomen schützt. Gegen Analkarzinome scheint der bivalente Impfstoff nach neueren Daten ebenfalls Schutz zu verleihen.

Die Gesundheitsbehörden haben sich den beiden Vakzinen unterschiedlich zugewandt. So benützen etwa Australien, Dänemark und Frankreich die quadrivalente Vakzine, die Niederlande und Grossbritannien den bivalenten Impfstoff (und in der Schweiz sind beide in Impfprogrammen zugelassen, s. unten).

In Ländern mit offiziellen Impfprogrammen für Mädchen und junge Frauen werden die Kosten pro Impfdosis von den zahlenden Instanzen mit den Herstellerfirmen ausgehandelt, was die Kostenberechnungen nicht direkt vergleichbar macht. Diese Studie stellt auf die Bedingungen im Vereinigten Königreich ab, ist aber aufgrund der dabei angestellten Überlegungen doch informativ.

### Methodik

Die Autoren legten ihren Berechnungen ein etabliertes dynamisches Übertragungsmodell von Infektion und Erkrankung für die spezifischen HPV-Typen zugrunde und trugen neuen Daten zur Krankheitslast vor der Impfung Rechnung. Sie gingen dabei von einer Grundimmunisierung der 12-jährigen Mädchen in der Schule aus. Geschätzt wurden die inkrementellen Kosten und Gewinne bei der Lebensqualität (QALY, quality-adjusted life years). Für ein QALY setzten sie als akzeptierten Wert 20 000 bis 30 000 £ ein, entsprechend der Kosteneffektivitätsschwelle des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Für ihre Berechnungen berücksichtigten die Autoren viele

Aspekte sowohl für die onkogenen HPV-Typen als auch für die HPV-Typen 6 und 11, ferner neuere Erkenntnisse zur erreichbaren Durchimpfungsrate, zur Dauer des Impfschutzes und zu Kreuzimmunitäten, und entwickelten daraus verschiedene Szenarien.

### Resultate

Unabhängig vom gewählten Szenario ist von beiden Impfstoffen eine substantielle Abnahme der Häufigkeit von HPV-assoziierten Tumoren zu erwarten. Naturgemäss fällt der Nutzen höher aus, wenn eine lebenslange Schutzwirkung der Vakzinierung angenommen wird. Die Unterschiede in der jährlichen Zahl verhüteter Zervixkarzinome sind zwischen bi- und quadrivalenter Vakzine trotz höherer Kreuzreaktivität mit dem bivalenten Impfstoff nicht gross.

Neben den Zervixkarzinomen verhütet die Impfung mit dem quadrivalenten Impfstoff auch Vulva-, Vagina- und Analkarzinome sowie bis zu 95 Prozent der durch die Vakzintypen verursachten Warzen und rezidivierenden respiratorischen Papillomatosen, sofern von einem lebenslangem Impfschutz ausgegangen wird.

Demgegenüber dürfte nach den Berechnungen der Autoren die bivalente Vakzine hinsichtlich der Prävention krebsbedingter Todesfälle effektiver sein (Verhinderung von 1,1–4,1% mehr Todesfällen).

Als wichtigster wirtschaftlicher Nutzen beider Impfstoffe unter dem Gesichtspunkt der Gesundheitskosten und verlorenen QALY hat die Schutzwirkung gegen Zervixkarzinome und Vorläuferläsionen zu gelten. Einen zusätzlichen wirtschaftlichen Nutzen erzielt die quadrivalente Vakzine über die Prävention anogenitaler Warzen. Im Vergleich zum Schutz vor Zervixkarzinomen fällt die Verhütung anderer Karzinome durch die Impfung wirtschaftlich viel weniger ins Gewicht.

Über alle Szenarien gesehen erscheint die quadrivalente Vakzine bei einer Schwelle von 30 000 £ pro QALY kosteneffektiv zu sein. Nach den hier präsentierten Berechnungen ist die bivalente Vakzine unter pessimistischen Annahmen für die Dauer des Impfschutzes und das Spektrum der verhüteten Endpunkte beim derzeitigen Preis pro Impfdosis in Grossbritannien nicht kosteneffektiv.

## Merksätze ....

- ❖ In einer ökonomischen Modellrechnung ergab sich für den quadrivalenten HPV-Impfstoff (Gardasil®) ein Vorteil bei Gesundheitskosten und Kosten für ein QALY.
- ❖ Die bivalente Vakzine (Cervarix®) könnte aber einen Vorteil in der Prävention von Krebstodesfällen bieten.
- ❖ Noch bestehen jedoch erhebliche Unsicherheiten in der Abschätzung der unterschiedlichen Nutzen der beiden HPV-Impfstoffe.

### Schlussfolgerungen

«Unsere Analyse zeigt, dass beträchtliche Unsicherheit beim differentiellen Nutzen der beiden erhältlichen HPV-Impfstoffe bleibt, sowohl hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen nicht in der Vakzine enthaltene HPV-Typen als auch hinsichtlich der Verhütung von Nicht-Zervixkarzinomen, Warzen und rezidivierenden respiratorischen Papillomatosen und der Dauer der Schutzwirkung», resümieren die Autoren, und sie fordern: «Klinische und sozialmedizinische Entscheidungen zur Wahl der HPV-Vakzine müssen das ganze Spektrum der Unterschiede zwischen den Impfstoffen und die diesbezügliche Unsicherheit berücksichtigen.»

### Zur Einschätzung in der Schweiz

Die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) hat sich wiederholt zu den HPV-Impfstoffen geäußert. In einem Vergleich der beiden Vakzinen stellte sie fest: «Beim heutigen Stand kann davon ausgegangen werden, dass Gardasil und Cervarix bezüglich Wirksamkeit gegenüber HPV-16- und -18-assoziierten Läsionen gleich effektiv

sind (2).» BAG und EKIF sahen entsprechend keine wesentlichen Argumente, die eine Bevorzugung des einen oder anderen rechtfertigen würden. Die EKIF vermutete weiter, dass die beiden Impfstoffe aufgrund von Kreuzreaktionen sogar eine höhere Wirksamkeit aufweisen könnten als zuvor angenommen. Cervarix wies im Direktvergleich eine stärkere Immunogenität auf und bewirkt daher möglicherweise einen leicht höheren Kreuzschutz gegen nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen.

Im Direktvergleich zeigte sich nach Cervarix eine erhöhte Rate vor allem lokaler Nebenwirkungen. Dies könnte die Compliance einschränken, wofür in einer Vergleichsstudie laut EKIF aber keine Hinweise gefunden wurden. Gardasil deckt neben den beiden HPV-Risikotypen 16 und 18 auch noch zwei weitere Typen ab, die für rund 90 Prozent der Genitalwarzen verantwortlich sind (Typen 11 und 6). Für Gardasil besteht zudem eine längere Postmarketingerfahrung als für Cervarix.

Im Herbst 2010 schrieb die EKIF in einem Bericht zur Postmarketingüberwachung vier Jahre nach Einführung

des ersten Impfstoffs: «Bei Swissmedic sind seit 2007 zu Gardasil 117 Meldungen von unerwünschten Impfereignissen bei jungen Frauen zwischen 12 und 35 Jahren eingegangen. Zu Cervarix gingen noch keine Meldungen ein, was sich damit erklären lässt, dass die Zulassung von Gardasil bereits 2006 erfolgte und diejenige von Cervarix erst im Frühjahr 2010 (3).» Gleichzeitig wies die EKIF darauf hin, dass sich aus einem Spontanmeldesystem keine Inzidenzen der unerwünschten Wirkungen ableiten lassen, da immer nur ein Teil der Ereignisse gemeldet werde und auch die präzisen Expositionsdaten fehlten. ❖

### Halid Bas

#### Quellen:

1. Mark Jit et al.: Comparing bivalent and quadrivalent human papillomavirus vaccines: economic evaluation based on transmission model. *BMJ* 2011; 343: d5775 doi: 10.1136/bmj.d5775
2. Stellungnahme zum Wirksamkeitsvergleich und damit der Einsatzlegitimation von Gardasil® und Cervarix® in der Schweiz. BAG Bulletin 26, 28. Juni 2010, S. 644–647.
3. Pharmacovigilance der Impfung gegen humane Papillomaviren – Rückblick vier Jahre nach Marktzulassung. BAG Bulletin 41, 11. Oktober 2010, S. 880–881.

Interessenkonflikte: keine deklariert