



## Legemiddelanmeldelse - Gardasil

### Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering

**Gardasil** er en ny vaksine som skal forhindre sykdommer forbundet med infeksjon med humant papillomavirus (HPV)-type 6, 11, 16 og 18. Sykdommene inkluderer kreft i livmorhalsen, forstadium til kreft i kvinnelige kjønnsorganer (inkludert livmorhals og ytre kjønnsorganer) og kjønnsvorter. HPV er en av de viktigste risikofaktorene for utvikling av kreft i livmorhalsen. Hvert år får i underkant av 300 kvinner i Norge diagnosen livmorhalskreft og rundt 3 000 kvinner behandles hvert år for forstadier til kreft i livmorhalsen. Masseundersøkelse av celleprøver er det viktigste tiltak som benyttes for å forebygge livmorhalskreft. HPV-typene 16 og 18 er relatert til ca 70% av tilfellene av livmorhalskreft, mens andre høyrisiko HPV-typer er assosiert til de resterende tilfellene. En antar at det er en sammenheng mellom vedvarende infeksjon med høyrisiko HPV-typer, og forstadier til kreft (CIN 2+) som i enkelte tilfelle utvikler seg til kreft. Beskyttelse mot forstadiene til kreft (CIN 2+) er anerkjent som et surrogatmål for effekt av vaksiner mot livmorhalskreft. Kjønnsvorter skyldes i ca. 90 % av tilfellene HPV-type 6 eller 11.

Effekten av Gardasil baserer seg på kliniske undersøkelser og antistoffrespons hos voksne kvinner fra 16 til 26 år, samt antistoffrespons hos 9 til 15 år gamle barn og ungdom. Totalt har over 20 000 kvinner deltatt i kliniske studier av effekt og sikkerhet. I de to største studiene er analyser gjort etter ca 2 års oppfølging, mens i to mindre studier er forsøkspersonene fulgt opp i 3 og 5 år.

#### *Beskyttende effekt:*

- Tre doser av Gardasil gir meget god beskyttelse mot forstadier av livmorhalskreft (CIN 2+) assosiert med HPV-type 16 og 18. Vaksineeffekten var på 100 % i hovedstudien. Tilsvarende god beskyttelse ble oppnådd mot kjønnsvorter og høygradige vulvadysplastiske lesjoner (VIN 2/3).
- Vaksinen beskytter ikke mot HPV-16 og 18 assosierte forstadier til kreft hvis en er infisert med de samme HPV-typene ved vaksinasjonstidspunktet. Vaksinen anbefales å gis før seksuell debut for å minske sannsynligheten for at personen er infisert med HPV.
- Vaksinen beskytter ikke mot andre høyrisiko HPV-typer som også er assosiert med forstadier til kreft og livmorhalskreft.

#### *Varighet av beskyttelse:*

- Varigheten av beskyttelsen og behovet for revaksinering er ikke tilstrekkelig undersøkt. Mindre studier har påvist beskyttelse mot vedvarende infeksjon med vaksintypene av HPV over 5 år. Produsenten har forpliktet seg til å følge opp sikkerhet og effekt i langtidsstudier.

#### *Bivirkninger:*

- De vanligste bivirkninger er: feber, samt reaksjoner på injeksjonsstedet som rødhet, smerte og hevelse

Gardasil er ikke anbefalt til bruk hos barn under 9 år på grunn av utilstrekkelig datagrunnlag. Beskyttelseseffekt er ikke undersøkt hos menn.

## Godkjent indikasjon

Gardasil er en vaksine som skal forhindre høygradig cervikal intraepitelial neoplasi (CIN 2/3), cervixcancer, høygradige vulvadysplastiske lesjoner (VIN 2/3) og kjønnsvorter (condyloma acuminata) som har årsakssammenheng med humant papillomavirus (HPV) av typene 6, 11, 16 og 18. Indikasjonen er basert på effekt av Gardasil hos voksne kvinner fra 16 til 26 år og påvist immunogenisitet hos 9 til 15 år gamle barn og ungdom. Beskyttelseeffekten er ikke undersøkt hos menn. Bruken av Gardasil skal følge offentlige anbefalinger. (1, 2)

## Hvem kan vaksineres?

Jenter og kvinner fra 9 år. Ettersom studier har vist effekt hos unge kvinner i alderen 16 til 26 år, antar man at det er en lignende effekt hos jenter fra 9 til 15 år basert på sammenlignende studier av immunrespons (antistoff mot HPV). Gardasil er ikke anbefalt til jenter under 9 år. Vaksinen gir ikke beskyttelse hos personer som allerede er infisert med HPV-16, HPV-18 eller andre høyrisiko HPV-typer. Det anses derfor som mest fordelaktig å vaksinere før seksuell debut. Imidlertid vil en person som er infisert med HPV-18 ha beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV-16, og omvendt, etter vaksinerings.

Immunrespons mot HPV-typene i vaksinene er like god hos gutter som hos jenter, men effekten mot forekomsten av kjønnsvorter og kreft er ikke kjent. (2)

## Dosering og administrasjonsmåte

Primærvaksinasjon består av 3 separate doser på 0,5 ml gitt i henhold til følgende vaksinasjonsplan: 0, 2, 6 måneder. Dersom det blir nødvendig med en alternativ vaksinasjonsplan, må den andre dosen gis minst 1 måned etter den første dosen, og den tredje dosen må gis minst 3 måneder etter den andre dosen. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Behovet for revaksinerings er ennå ikke etablert.

Vaksinen skal gis intramuskulært. For detaljer, se preparatomtalen (1).

## Klinisk effekt

Vaksinen beskytter personer som ikke tidligere er infisert med HPV-typene i vaksinen. Derfor anbefales vaksinerings før seksuell debut (før smitte med HPV).

### *Kliniske studier*

Over 20 000 personer deltok i kliniske forsøk i hele utprøvningsprogrammet for Gardasil (3-7). Effekten av Gardasil ble vurdert i 4 placebokontrollerte, dobbeltblinde, randomiserte kliniske studier som inkluderte kvinner i alderen 16 til 26 år. De ble vaksinert uten at status for HPV-infeksjon var kjent, men prøver ble tatt for senere påvisning av HPV-typer og antistoff mot HPV i blod. De primære endepunktene for beskyttende effekt i studiene inkluderte blant annet:

- Forskjellige grader av forstadier til kreft (CIN - cervikal intraepitelial neoplasi) og adenocarcinoma in situ (AIS) samt livmorhalskreft
- HPV 6-, 11-, 16- eller 18-relaterte kjønnsvorter og vevsforandringer i vagina og ytre kjønnsorganer (vulva)
- Vedvarende infeksjon med HPV. I protokollene var vedvarende infeksjon definert som lenger enn 4 måneder. Dette anses som for kort tid til å være relevant i forhold til videre utvikling til forstadier av kreft. Senere analyser er derfor gjort for vedvarende infeksjon lenger enn 6 måneder og lenger enn 12 måneder.

I og med at personene som ble vaksinert hadde variabel status med hensyn på HPV-smitte og celleforandringer (cytologi), ble effekten målt i flere forskjellige populasjoner. Primæranalyse av beskyttende effekt ble utført for de som fulgte protokollen: 1) Alle tre doser gitt innen ett år, 2) Ikke påvist HPV eller antistoff mot HPV i blod overfor de fire HPV-typene i vaksinen i tidsperioden fra første dose til en måned etter tredje dose. Ved vaksinasjonstidspunktet var 73 % av deltakerne uten påvist HPV- 6,11,16,18, eller antistoff mot disse.

Effekten av Gardasil mot CIN 2/3 assosiert med HPV-16 eller -18 samt HPV-6,11,16,18-relaterte kjønnsvorter er vist i tabellen under for hovedstudien (i henhold til forsøksprotokollen) (3). Gjennomsnittelig tid for oppfølging var 1,5 år:

Future II studie	Gardasil		Kontroll		Effekt (95% CI)
	N	n	N	n	
<b>CIN 2/3 (primært endepunkt) per HPV-type</b>					
HPV-16 og/eller -18	5301	0	5258	21	100 (75,8; 100)
HPV-16	4552	0	4405	16	100 (74,8; 100)
HPV-18	5051	0	4968	8	100 (42,3; 100)
<b>CIN 2/3 (primært endepunkt) per kategori av lesjon</b>					
CIN 2	5301	0	5258	15	100 (72,3; 100)
CIN 3/ AIS	5301	0	5258	16	100 (74,2; 100)
Livmorhalskreft	5301	0	5258	0	-
<b>HPV-6,11,16,18-relaterte kjønnsvorter</b>					
	5401	1	5387	59	98,3 (90,2; 100)
N = antall deltakere inkludert i hver gruppe n = antall tilfeller					

Tilsvarende resultater ble også oppnådd i en annen studie (Future I -studien) med halvparten så mange inkludert, men med litt lengre oppfølgingstid (1,5 år). Fordi analysen er gjort etter så kort tid (18 mnd) er det få tilfelle av forstadier til kreft, men alle endepunktene nådde statistisk signifikans for både HPV-16 og -18.

Det ble ikke vist beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV-typer som deltakerne var HPV-positive for ved starten i studien.

Beskyttende effekt mot HPV-type 6, 11, 16 eller 18-relatert høygradig vulvalesjoner (VIN 2/3) var på 100 % for data fra tre studier. Det var ingen tilfelle i vaksinert gruppe og åtte i placebogruppen.

Vaksinens beskyttende effekt mot høygradige vaginale lesjoner (VaIN 2/3) nådde ikke statistisk signifikans. Til sammen var det 5 tilfeller av VaIN 2/3, og alle forekom i placebogruppen.

Resultatene viser at Gardasil har beskyttende effekt på HPV-type 16- og 18-relaterte forstadier til kreft som CIN 2/3 (moderat til høygradig dysplasi) og AIS og HPV-type 6, 11, 16 og 18-relaterte ytre kjønnsvorter. Siden studier har vist klinisk effekt hos unge kvinner, antar man at det er lignende klinisk effekt hos jenter mellom 9 og 15 år basert på studier av antistoffrespons i begge grupper.

Gardasil vil bare beskytte mot sykdom forårsaket av HPV-type 6, 11, 16 og 18.

### *Antistoffrespons*

Man antar at vaksinen beskytter ved å indusere nøytraliserende, virustype-spesifikke antistoffer. Det er ikke identifisert et minimum beskyttende antistoffnivå ved bruk av HPV-vaksinen. Det er vist at vaksinen også stimulerer cellemediert respons. Over 99 % av personer som fikk Gardasil, fikk antistoffer mot alle fire HPV-typene innen 1 måned etter tredje dose i alle aldersgrupper som ble undersøkt. Antistoffnivået sank i løpet av et år etter vaksinasjon for så å holde seg på et lavere nivå i opp til 5 år.

I kliniske studier ble antistoffresponsen hos jenter og gutter mellom 9 og 15 år sammenlignet med responsen hos ungdom og unge kvinner fra 16 til 23 år. Antistoffresponsen varierte med alder og var høyest hos de under 12 år. Responsen hos gutter og jenter var lik, mens den var lavere for kvinner mellom 16 til 26 år.

### **Hvor lenge varer beskyttelsen?**

I hovedstudien ble det gjort en analyse av effekt (interimanalyse) etter kun 1,4 års gjennomsnittlig oppfølging, noe som er for kort til å konkludere vedrørende varighet av beskyttelse. En mindre studie har påvist antistoffer mot HPV-16 og -18 og beskyttelse mot vedvarende infeksjon med vaksinetypene av HPV over 5 år. En undergruppe av vaksinerte personer som fikk en ny dose 5 år etter vaksinasjon, viste hurtig og sterk antistoffrespons som lå høyere enn antistoffnivået etter primærvaksinasjonen. Produsenten har forpliktet seg til å følge opp sikkerhet og effekt i langtidsstudier, deriblant forekomsten av forskjellige HPV-typer for å se om en nedgang i HPV-type 16 og 18 kan medføre en økning av andre høyrisikotyper.

### **Sikkerhet og bivirkninger**

Sikkerheten ved bruk av Gardasil ble målt i 5 kliniske studier der ca 12 000 personer fikk Gardasil (1, 2). I studiene inngikk kvinner i alderen 16 til 26 år og jenter og gutter 9 til 15 år. Studiene var placebokontrollerte, og antallet bivirkninger var høyere blant de som fikk Gardasil, men bivirkningene skyldtes hovedsakelig reaksjoner på injeksjonsstedet.

- De vanligste bivirkninger observert etter vaksinasjon var smerte, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet. Flertallet av disse reaksjonene var av mild til moderat/alvorlig karakter og var kortvarige. For detaljer, se preparatomtalen (SPC) (1).

Det er ikke utført spesifikke vaksinestudier med gravide kvinner. Det er rapportert om 2 266 graviditeter i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet hvorav 1 151 kvinner hadde fått Gardasil. Generelt var andelen av gravide kvinner med spesifikke utfall (f.eks. normalt spedbarn, unormalt spedbarn inkludert medfødte misdannelser, for tidlig fødsel og spontan abort) lik mellom behandlingsgruppene (Gardasil og placebo). Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet, svangerskap, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Disse dataene er ikke tilstrekkelige til å kunne anbefale Gardasil under graviditet.

Det foreligger ikke data for samtidig administrasjon av Gardasil og andre vaksiner enn mot hepatitt B. Antistoffresponsen mot hepatitt B virus ble ikke påvirket og heller ikke andel personer med beskyttende nivå av antistoff mot hepatitt B.

## OBS! Unngå falsk trygghet

Gardasil kan bare beskytte mot sykdommer forårsaket av HPV-typene 6,11,16 og 18 og ikke mot andre høyrisiko HPV-typer eller andre seksuelt overførbare sykdommer. Vaksinasjon er heller ingen erstatning for regelmessige screeningundersøkelser av livmorhalsen (celleprøver).

## Legemiddelfakta:

**ATC-kode:** J 07BM01

**Virkestoff:** Hver dose (0,5 ml) inneholder ca.:

- Humant papillomavirus type 6 L1 protein 20 mikrogram
- Humant papillomavirus type 11 L1 protein 40 mikrogram
- Humant papillomavirus type 16 L1 protein 40 mikrogram
- Humant papillomavirus type 18 L1 protein 20 mikrogram

Vaksinen er tilsatt adjuvans:

- Aluminium hydroksyfosfatadjuvans (225 mikrogram Al).

**Legemiddelform:** Injeksjonsvæske, suspensjon

**Legemiddelfirma:** Sanofi Pasteur MSD

**Dato for markedsføringstillatelse:** 20. september 2006

**Pris:** Èndosesprøyte med to kanyler og sikkerhetsmekanisme, pakn.str 1 x 0,5 ml kr 1 259,40.

## Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningsprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report) spesielt Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics) og Scientific Discussion.

## Litteratur

1. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Gardasil
2. [Vaksine mot humant papillomavirus \(HPV\)](#). Rapport fra en arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt for å vurdere bruk av HPV-vaksine i Norge, 12.4.07. (18.12.2007)
3. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Gardasil med [Scientific discussion](#).
4. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Gardasil med [sammendrag for allmennheten \(Summary for the public\)](#)
5. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007; 356: 1915-27.
6. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med 2007; 356: 1928-43.
7. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combines analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007; 369: 1639-702.

## Kontaktpersoner

Christian Syvertsen

Forsker, dr.scient.

[Christian.syvertsen@legemiddelverket.no](mailto:Christian.syvertsen@legemiddelverket.no)

Vaksineseksjonen

Randi Winsnes

Seksjonssjef, dr.philos

[Randi.winsnes@legemiddelverket.no](mailto:Randi.winsnes@legemiddelverket.no)

Vaksineseksjonen