



## Legemiddelanmeldelse – Indikasjonsutvidelse for Gardasil

### Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering

**Gardasil** er en vaksine mot sykdommer forbundet med infeksjoner av humant papillomavirus (HPV)-type 6, 11, 16 og 18. Vaksinen er nå blitt godkjent til beskyttelse mot forstadier til kreft i *vagina (skjeden)* assosiert med HPV-typene 16 og 18. Fra tidligere er den vist å beskytte mot forstadier til kreft i *livmorhals* og *ytre kjønnsorgan (vulva)*, samt *kjønnsvorter*. Forstadier til kreft i vagina er i høy grad assosiert med smitte av HPV, men vaginalkreft er sjeldent forekommende. I Norge var det 15 tilfelle av kreft i vagina og 57 tilfelle av kreft i vulva i 2004, mens det var 269 tilfeller av livmorhalskreft.

Oppfølging av voksne kvinner fra 16 til 26 år som enten ble vaksinert med Gardasil (ca 8000 kvinner) eller som fikk narrevaksine (ca 8000 kvinner) for 3 år siden, bekrefter effekt av vaksinen på forstadier til kreft i livmorhals, vulva, vagina, samt kjønnsvorter.

Varigheten av beskyttelsen og behovet for revaksinering utover 3 år er ikke tilstrekkelig undersøkt. Mindre studier har vist beskyttelse mot vedvarende infeksjon med vaksinetypene av HPV over 5 år. 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. Det er mer enn 100 ulike typer papillomavirus, men kun ca 15 er assosiert med kreftutvikling og karakteriseres derfor som "høyrisikotyper".

De vanligste bivirkningene av vaksinen er feber og reaksjoner på injeksjonsstedet som rødhet, smerte og hevelse.

Det har vært presseoppslag om dødsfall i forbindelse med vaksinering mot HPV. I USA er det gitt 16 millioner doser HPV-vaksine og det er innrapportert 20 dødsfall. Rapportering av alvorlige hendelser inkludert dødsfall i forbindelse med legemiddelbruk (vaksinering) skjer uavhengig av om de er forårsaket av legemidlet eller ikke. Det gjøres derfor en særskilt vurdering om det er sammenheng mellom den alvorlige hendelsen og bruken (vaksinering). Ved en gjennomgang av dødsfallene er det ingen ting som tyder på at noen av dem er knyttet til vaksinen.

### 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. Vaksinering er heller ingen erstatning for regelmessige screeningundersøkelser av livmorhalsen (celleprøver). Vaksinen beskytter personer som ikke tidligere er infisert med HPV-typene i vaksinen. En eventuell vaksinering anbefales derfor før seksuell debut (før smitte med HPV).

### Godkjent ny indikasjon (1, 2)

Gardasil er en vaksine som skal forhindre premaligne genitale lesjoner (cervikale, i vulva og vaginale), cervixcancer og kjønnsvorter (condyloma acuminata) som har årsakssammenheng med humant papillomavirus (HPV) av typene 6, 11, 16 og 18 (se pkt. 5.1).

Indikasjonen er basert på effekt av Gardasil hos voksne kvinner fra 16 til 26 år og påvist immunogenitet hos 9 til 15 år gamle barn og ungdom. Beskyttelseeffekt er ikke undersøkt hos menn (se pkt. 5.1).

Bruken av Gardasil skal følge offentlige anbefalinger.

### **Sammendrag av kliniske data**

Effekten av Gardasil på forstadier til kreft, samt kjønnsvorter, er bekreftet ved oppdaterte data fra kliniske forsøk som inkluderte ca 16 000 voksne kvinner fra 16 til 26 år (3, 4). Med forstadier til kreft menes intraepitelial neoplasie grad 2 og 3 (CIN 2/3) som kan utvikle seg videre til kreft. Nye data fra 3 års oppfølging av ca 8000 kvinner som ble vaksinert med Gardasil og ca 8000 kvinner som fikk placebo, bekrefter effekten av vaksinen. Effekten mot forstadier av livmorhalskreft assosiert med HPV-16/18 er høy og vedvarende over 3 år. Totalt ble det registrert 86 tilfeller av høygradig cervikal intraepitelial neoplasie (CIN 2/3), hvorav 85 i placebogruppen (av ca 8000) og én i vaksinegruppen (av ca 8000). Det ene tilfellet i vaksinegruppen skyltes antagelig en HPV-type som ikke er i vaksinen (HPV-52). Videre ble det registrert 11 tilfeller av forstadier i vulva og 8 tilfeller av vaginale forstadier (VaIN 2/3), hvorav alle i placebogruppen. Det er vist statistisk signifikant effekt av vaksinen mot forstadier til kreft både i vulva og vagina. Nytt er også at det er vist effekt av vaksinen på antall behandlinger av celleforandringer på livmorhalsen. Gardasil reduserte antall inngrep for å fjerne vev med celleforandringer med 40 %. Effekten mot kjønnsvorter assosiert med HPV 6 og 11 er også meget god med 160 tilfelle i placebogruppen og to tilfelle i gruppen vaksinert med Gardasil.

De vanligste bivirkningene av vaksinen er feber og reaksjoner på injeksjonsstedet som rødhet, smerte og hevelse. Se preparatomtalen for ytterligere detaljer (1, 2).

Det har vært presseoppslag om dødsfall i forbindelse med vaksinering mot HPV. I USA er det gitt 16 millioner doser HPV-vaksine og det er innrapportert 20 dødsfall, i EU er 1,5 million doser gitt og to dødsfall er rapportert. Ved en gjennomgang av de rapporterte dødsfallene i forbindelse med HPV-vaksinering i USA og EU er det ingen ting som tyder på noen årsakssammenheng med vaksineringen. Legemiddelmyndighetene overvåker kontinuerlig sikkerheten til Gardasil og andre legemidler/vaksiner (5, 6).

Folkehelseinstituttet og Nasjonalt råd for kvalitet og prioriteringer i helsevesenet har anbefalt innføring av HPV-vaksine i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet (7, 8). Folkehelseinstituttet er det offentlige organ i Norge som har ansvar for å gi råd om vaksinasjonsprogrammer (9).

For mer detaljert informasjon om Gardasil, se også tidligere legemiddelanmeldelse (10).

### **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 hydroksyfosfatsulfatadjuvans (225 mikrogram Al).

**Legemiddelform:** Injeksjonsvæske, suspensjon

**Legemiddelfirma:** Sanofi Pasteur MSD

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

**Pris:** Endosesprøyte med to kanyler og sikkerhetsmekanisme, pakn.str 1 x 0,5 ml kr 1 181,10.

## Dokumentasjonsgrunnlag

Vurderingen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

### Litteratur

1. [Preparatomtale på engelsk for Gardasil](#)
2. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Gardasil (*for tiden ikke oppdatert*)
3. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Gardasil med [Scientific discussion for indikasjonsutvidelsen](#)
4. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Gardasil med [sammendrag for allmennheten \(Summary for the public\)](#)
5. [Informasjon om sikkerheten til vaksinen Gardasil](#). Food and Drug Administration, USA, 2008
6. [Uttalelse om sikkerheten til Gardasil](#). Det europeiske legemiddelkontoret (EMA), 2008
7. [Vaksine mot humant papillomavirus \(HPV\)](#). Rapport 2007:9. Nasjonalt folkehelseinstitutt
8. [Innføring av HPV-vaksine i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet, 2008](#). Nasjonalt råd for kvalitet og prioriteringer i helsevesenet.
9. [HPV-vaksine \(Humant papillomavirus\)](#) (med relaterte lenker), Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2008
10. [Legemiddelanmeldelse Gardasil, 2007](#)

### 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