

Gardasil (vaccin mot humant papillomvirus)

Gardasil är ett nytt vaccin för prevention av framför allt livmoderhalscancer orsakad av HPV 16 och 18, men också av genitala vårtor orsakade av HPV 6 och 11.

Sammanfattning

Gardasil är ett vaccin för prevention av höggradig Cervical Intraepitelial Neoplasi (CIN 2/3), cervixcancer, höggradiga dysplastiska lesioner i vulva (VIN 2/3) och externa genitala vårtor orsakad av humant papillomvirus (HPV) typ 6, 11, 16 och 18. HPV är idag den över hela världen vanligaste sexuellt överförda infektionen. HPV är associerad med olika typer av anogenital cancer och anses vara den primära orsaken till livmoderhalscancer. HPV 16 och 18 är vanligast bland de onkogen virusstyperna och beräknas orsaka ~70 % av all cervixcancer, medan HPV 6 och HPV 11 orsakar ~90 % av alla fall av genitala vårtor.

Gardasil är ett tetravalent vaccin innehållande s.k. viruslika partiklar (VLP) uppbyggda av rekombinant L1-kapsidprotein från HPV typ 6, 11, 16 och 18. Den primära vaccinations-serien utgörs av 3 doser (0, 2, 6 månader).

Skyddseffekten utvärderades i fyra randomiserade placebokontrollerade, dubbelblinda fas II/III-studier inkluderande totalt 20 541 kvinnor i åldern 16 till 26 år, som alla vaccinerades utan pre-screening för HPV-infektion. Primära effektvariabler i de två centrala fas III-studierna (Future I och II) var histologiskt konfirmerade HPV 6/11/16/18-relaterade CIN/externa genitala lesioner (EGL) respektive HPV 16/18-relaterad CIN 2/3. CIN 2/3 användes i studierna som en surrogatmarkör för cervixcancer.

I den kombinerade analysen av de fyra studierna var skyddseffekten mot HPV 16/18-relaterad CIN 2/3 och adenocarcinom in situ (AIS) 100 % (95 % konfidensintervall (KI): 92,9; 100,0) och mot HPV 6/11/16/18-relaterade genitala vårtor 98,9 % (95 % KI: 93,7; 100,0) i per-protokoll populationen (HPV-naiva kvinnor vaccinerade med 3 doser). I den modifierade ITT-analysen, inkluderande alla kvinnor oavsett HPV-status som fick åtminstone en vaccindos, var skyddseffekten betydligt lägre; 39 % (95 % KI: 23,3; 51,7) mot CIN 2/3/AIS och 68,5 % (95 % KI 57,5; 77,0) mot genitala vårtor, vilket indikerar att Gardasil inte har någon terapeutisk effekt mot redan pågående HPV-infektion.

Eftersom skyddseffekten inte kan studeras hos sexuellt naiva individer utvärderades immunogenicitet av vaccinet hos ungdomar och barn i syfte att överbrygga resultaten till vuxna kvinnor. I kliniska studier visades att antikroppssvaret efter tre vaccindoser hos 9- till 15-åriga pojkar och flickor var jämförbart med det hos 16- till 26-åriga kvinnor för vilka effekt visats i fas III-studierna.

Gardasil tolererades väl. Trots att antikonception var föreskriven i studierna, vaccinerades 2 266 kvinnor som visades vara tidigt i graviditeten. Ingen ökad risk för

missbildning eller missfall identifierades, men på grund av de begränsade data rekommenderas inte Gardasil till gravida kvinnor.

Uppföljningstiden efter primärvaccination i effektstudierna är ännu begränsad (4,5 år till 1,5 år i fas III-studierna) och durationen av skyddseffekten och behovet av eventuell boosterdos är okänd. Postmarketing studier av säkerheten kommer att utföras för att bedöma biverkningsprofilen på lång sikt. Viktigt är också att utvärdera om utbredd vaccination med Gardasil resulterar i förändringar i sjukdomspanoramata med ökad förekomst av andra HPV typer än de som ingår i vaccinet. Vaccinering med Gardasil kan inte ersätta gynekologisk cellprovscreening eftersom vaccinet inte skyddar mot cirka 30 % av cervixcancer orsakad av HPV typer som inte ingår i vaccinet.

Immunogenicitet och säkerhet av Gardasil hos 9- till 15-åriga pojkar har undersökts i kliniska studier. Däremot finns ännu inga effektdata på vuxna män, men studier pågår.

Maximal effekt av vaccinet uppnås hos HPV-naiva individer, varför barn och ungdomar före sexualdebut utgör den primära målpopulationen för vaccination. Nationella rekommendationer för användande av Gardasil kommer att utarbetas av ansvarig myndighet.

Godkännandedatum: 2006-09-20.

Läkemedelsverket värdering

Gardasil är ett nytt vaccin för prevention av framför allt livmoderhalscancer orsakad av HPV 16 och 18, men också av genitala vårtor orsakade av HPV 6 och 11. Gardasil är det första profylaktiska vaccinet i sitt slag och bedöms vara ett mycket värdefullt tillskott. Uppföljningstiden av skyddseffekten är dock ännu begränsad.

Verksam beståndsdel

En dos (0,5 mL) innehåller cirka:

Humant papillomvirus1 Typ 6 L1 protein^{2,3} 20 mikrogram
Humant papillomvirus1 Typ 11 L1 protein^{2,3} 40 mikrogram
Humant papillomvirus1 Typ 16 L1 protein^{2,3} 40 mikrogram
Humant papillomvirus1 Typ 18 L1 protein^{2,3} 20 mikrogram

1 Humant papillomvirus = HPV.

2 L1-protein i form av viruslika partiklar framställda i jästceller (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C 5 (stam 1895)) med hjälp av rekombinant-DNA-teknik.

3 adsorberat på amorft aluminiumhydroxifosfatsulfat-adjuvans (225 mikrogram Al).

Indikationer

Gardasil är ett vaccin för prevention av höggradig cervixdysplasi (CIN 2/3), cervixcancer, höggradiga dysplastiska lesioner i vulva (VIN 2/3) och externa genitala vårtor (condyloma acuminata) orsakad av humant papillomvirus (HPV) typ 6, 11, 16 och 18.

Indikationen är baserad på visad effekt av Gardasil hos vuxna kvinnor 16 till 26 år gamla och visad immunogenicitet av Gardasil hos 9 till 15 år gamla barn och ungdomar. Skyddseffekten har inte utvärderats hos män.

Gardasil bör användas i enlighet med officiella rekommendationer.

Dosering

Den primära vaccinationsserien består av tre separata doser om 0,5 mL som ges enligt följande schema; 0, 2, 6 månader.

Om ett alternativt vaccinationsschema måste användas, bör den andra dosen ges minst en månad efter den första dosen och den tredje dosen ges minst tre månader efter den andra dosen. Alla tre doserna bör ges inom en ettårsperiod.

Behovet av påfyllnadsdos är inte fastställt.

Barn: Gardasil rekommenderas inte för barn under nio års ålder beroende på otillräckliga data avseende immunogenicitet, säkerhet och effekt (se avsnitt 5.1 i produktresumén).

Vaccinet ges som intramuskulär injektion, helst i deltoideusområdet på överarmen eller lårets anterolaterala del.

Gardasil får ej injiceras intravaskulärt. Subkutan och intradermal administrering har inte utvärderats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 6.6 i produktresumén).

Klinik

Bakgrund

Humant papillomvirus (HPV) är ett dubbelsträngat DNA-virus som överförs sexuellt och med preferens infekterar differentierade epitelceller i hud eller slemhinna (1). HPV anses vara den primära orsaken till livmoderhalscancer och återfinns i 99 % av alla cancerfall (2). HPV är även starkt relaterat till vaginal- och analcancer och till viss del av cancrar i vulva, penis och orofarynx. Icke-cancerogena HPV-typer orsakar genitala vårtor (kondylom).

Cervixcancer är den näst efter bröstcancer vanligaste orsaken till dödsfall i cancer bland kvinnor globalt sett med uppskattningsvis 493 000 nya fall och 274 000 dödsfall år 2002 (3). I i-länder har program med gynekologisk cellprovscreening reducerat cancerincidensen med upp till 75 % (4,5). Excision av alla fall av höggradiga genitala dysplasier innan cancer utvecklats ligger bakom framgången med screeningprogrammen. I Sverige rapporterades 477 nya fall av cervixcancer år 2003 och 159 dödsfall i cervixcancer år 2002. I u-länder däremot medför frånvaron av screeningprogram att man har en fortsatt hög incidens av cervixcancer (5). Över 80 % av dödsfallen orsakade av cervixcancer inträffar i u-länder.

Infektion med humant papillomvirus (HPV) är för närvarande den vanligaste sexuellt överförda sjukdomen i världen. Mer än 50 % av sexuellt aktiva män och kvinnor blir smittade med HPV under sin livstid, medan endast 0,8-3 % av kvinnorna beräknas utveckla cervixcancer (3, 6). Majoriteten av HPV-infektioner (90 %) är tysta, övergående och självläker. Hos vissa kvinnor utvecklas lindriga cellförändringar (cervikal intraepitelial neoplasia grad 1 (CIN 1)) som i cirka 60 % av fallen läker spontant utan behandling (7). Kvarstående HPV-infektion, som är en viktig riskmarkör för progressiv sjukdom, kan efter många år resultera i måttlig eller grav dysplasi och i förlängningen leda till invasiv cancer (8).

Medelsvår (CIN 2) till grav dysplasi och cervixcancer in situ (CIN 3/AIS) är obligata prekursorer till cervixcancer och utgör idag indikation för excision av förändringen över hela världen (9). Intervallet mellan förvärvandet av smitta med HPV-infektion och cancerutveckling överskrider vanligen 15-20 år. HPV är en nödvändig, men inte tillräcklig orsak till cervixcancer; andra bidragande faktorer krävs (10). Långtidsbruk av hormonell kontraception, många graviditeter, tobaksrökning och samtidig infektion med HIV har identifierats som etablerade co-faktorer, medan immunosuppression och samtidig infektion med klamydia och herpesvirus är andra möjliga bidragande faktorer. Genetiska faktorer har också visats associerade med ökad cancerrisk.

HPV klassificeras som högrisk- respektive lågrisktyper med avseende på cancerrisk (11). Av de idag cirka 100 identifierade HPV typerna, infekterar cirka 40 typer genitalslemhinnan och av dessa är cirka 13 typer associerade med cancerutveckling (12). Av högrisktyperna har HPV 16 visats vara den mest cancerogena, följd av HPV 18. Epidemiologiska studier har visat att över hela världen är majoriteten (70 %) av fall av cervixcancer relaterade till HPV 16 (55 %) och HPV 18 (15 %) (13). Av lågrisktyper är HPV 6 och HPV 11 vanligast och anses orsaka cirka 90 % av alla fall av genitala vårtor.

Immunsvaret mot naturlig HPV-infektion är oftast svagt och utvecklas först efter flera månader. Detekterbara antikroppar mot HPV induceras endast hos 50-70 % av infekterade kvinnor, men tycks vara förenade med utläkning (14, 15). Anledningen till de relativt låga antikroppssvaren är sannolikt att infektionen är begränsad till epitelet och inte leder till viremi. Immunsvaret kvarstår under lång tid, men det är oklart om antikropparna skyddar mot reinfektion. Det finns dock vissa belägg för att risken för HPV-infektion minskar med ökande ålder bland kvinnliga prostituerade, vilket tyder

på förvärvad immunitet. Det cellmedierade immunsvaret är ofullständigt undersökt, men svårighetsgraden av HPV-infektion hos immunsupprimerade patienter antyder att även det cellulära försvaret är viktigt.

Vaccinutveckling: HPV infekterar endast människa, men djurstudier med analoga papillomvirus tyder på att skyddseffekten av vacciner baserat på L1 viruslika partiklar (VLP) förmedlas via ett specifikt antikroppssvar (16). Prekliniska experiment med passiv överföring av immunserum har demonstrerat att HPV-antikroppar skyddar mot infektion. Hypotesen för protektion hos människa är att vaccininducerade antikroppar interfererar med HPV-transmission genom att binda till och neutralisera virus innan inträdet i basalcellen (17). Gardasil är därför avsett som ett profylaktiskt vaccin.

Gardasil är ett tetravalent vaccin bestående av L1 kapsidproteiner från fyra HPV-typer; 6, 11, 16 och 18. L1 proteinerna är rekombinant framställda i jästceller. L1 bildar spontant viruslika partiklar, som renas och sedan adsorberas på ett aluminium-innehållande adjuvans. L1 är det kapsidprotein som bär på virus immunodominanta neutraliserande epitoper. Vaccinet innehåller inget DNA och kan inte föröka sig eller infektera celler.

Klinisk effekt

Skyddseffekt

Skyddseffekten av Gardasil har utvärderats i fyra placebokontrollerade, dubbelblinda, randomiserade fas II- och III-studier, inkluderande totalt 20 541 kvinnor i åldern 16 till 26 år, vilka rekryterades och vaccinerades utan föregående screening med avseende på förekomst av HPV-infektion. Den första fas II-studien evaluerade HPV 16 komponenten av Gardasil (Protokoll 005, n=2 391) medan den andra studien evaluerade det tetravalenta vaccinet (Protokoll 007, n=551) (18, 19). Fas III-studierna Protokoll 013 (Future I) och Protokoll 015 (Future II) inkluderade 5 442 respektive 12 157 kvinnor. Uppföljningstiden efter primärvaccinationen varierar från 4,5 år i protokoll 007 till 1,5 år i fas III-studierna.

Den allvarligaste sjukdom som orsakas av HPV är cervixcancer (livmoderhalscancer). Det är dock inte möjligt att göra kliniska studier som utvärderar skyddseffekten på cancer eftersom tiden mellan infektion och uppkomst av cancer i regel är 20 år och man idag kirurgiskt avlägsnar medel- till höggradiga genitala dysplasier. I utvecklingsprogrammet för Gardasil användes därför histologiskt verifierade CIN 2/3 och adenocarcinom in situ (AIS) som surrogatmarkörer för cervixcancer.

Ett omfattande och protokollspecifiserat testprogram användes för att diagnostisera HPV-relaterad sjukdom. Alla försökspersoner kolposkoperades varje halvår (Protokoll 005; 007; 013) eller varje år (Protokoll 015) och standardiserade undersökningar av yttre genitalia företogs vid varje besök. Formaliserade riktlinjer för kolposkopi vid avvikande cellprovresultat (Pap-test) förelåg. Alla misstänkta genitala lesioner biopsierades och hanterades på ett enhetligt sätt. En blindad extern expertkommitté av

fyra patologer användes för att fastställa primära histologiska endpoints. För att uppfylla fallkriterierna måste HPV DNA detekteras i samma vävnadsprov.

Säkerhetsvärdering

Säkerhetsprofilen för Gardasil utvärderades i fem kliniska studier. Säkerhetspopulationen omfattade sammanlagt 11 778 individer vilka fick Gardasil och 9 686 individer som fick placebo. Av dessa ingick 6 160 i Gardasilgruppen och 4064 i placebogrupperna i en detaljerad säkerhetsuppföljning där deltagarna lämnade rapportkort för en uppföljningstid på 14 dagar efter varje vaccinationstillfälle. I studierna ingick kvinnor i åldrarna 16 till 26 år och flickor och pojkar 9 till 15 år.

Antalet rapporterade oönskade reaktioner efter vaccination var totalt sett något högre i Gardasilgruppen än i placebogrupperna. De vanligast förekommande reaktionerna var smärta, rodnad och svullnad vid injektionsstället av mild eller måttlig grad och förekom i något högre frekvens i vaccingruppen (82,9 %) jämfört med placebo (73,3 %). De vanligaste systemiska vaccinerelaterade reaktionerna som rapporterades var feber, huvudvärk och illamående som förekom i obetydligt högre frekvens i gruppen som fått Gardasil. Säkerhetsdata för vaccinerade pojkar och unga män var jämförbara med dem hos kvinnliga studiedeltagare.

Ingen skillnad i reaktogenicitet och/eller säkerhet observerades hos studiedeltagare som fått samtidig injektion med hepatit B-vaccin mellan Gardasil och placebogrupperna. Samtidig administration med andra vacciner har däremot inte studerats.

Trots att antikonception var föreskriven i studierna, vaccinerades 2 266 kvinnor som visades vara tidigt i graviditeten. Totalt rapporterades 2 516 graviditeter med ett något lägre antal i gruppen som fick Gardasil (n=1 244) jämfört med dem som fick placebo (n=1 272). Utgången av graviditeten var känd för 2 014 (88,9 %) av samtliga gravida kvinnor. Antalet levande födda barn var något högre i Gardasilgruppen. Inga skillnader mellan grupperna påvisades vad gäller frekvens av prematuritet, neonatal RDS (respiratory distress syndrome) och neonatal icterus. Antalet levande födda barn med missbildningar var lågt och väl inom den 3-4 % gräns som rapporteras i andra graviditetsstudier. Om såväl döda som levande födda barn med missbildningar inkluderas inträffade dessa vid 13 graviditeter i Gardasilgruppen och 12 graviditeter hos mödrar som fått placebo. Vid graviditeter med beräknad konception inom 30 dagar från vaccinationstillfället observerades fem fall av missbildningar i Gardasilgruppen men 0 fall i placebogrupperna. Däremot, vid graviditeter med beräknad konception senare än 30 dagar från vaccinationstillfället inträffade 10 fall av missbildningar i Gardasilgruppen jämfört med 16 fall i placebogrupperna. Det fanns ingen överrepresentation av specifika missbildningar i någon av grupperna.

I det upprättade riskuppföljningsprogrammet skall effekten av vaccination under graviditet, långtidseffekten av vaccination och behovet av en boosterdos samt

oväntade säkerhets- signaler följas. Denna uppföljning skall ske bl.a. via de nordiska cancerregistren inom vilka Norge upprättar ett nationellt HPV-register som kan samköras med de medicinska födelseregistren. Vidare genomförs en observationsstudie via en korttids databas i USA.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Gardasil bedöms vara gynnsam och metoderna för säkerhetsbedömning är etablerade och tillfredsställande. Observationstiden är dock ännu kort och långtidsdata önskvärda för att ytterligare utvärdera säkerhetsprofilen hos Gardasil.

Litteratur-referenser

1. Lowry DR, Howley PM. Fields Virology. In Knipe DM, Howley PM, editors. Papillomaviruses. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p.2231-64.
2. Walboomers JM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12-9.
3. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5 version, 2.2. Lyon: IARC Press; 2004.
4. Cain J et al. Preventing cervical cancer. Science 2000;288 :1753-4.
5. World Health report 2004: Changing History. Statistical annex. World Health Organization, <http://www.who.int/whr/2004/en/index.htm>.
6. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102 (5A):3-8.
7. Ho GY, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1993;338:423-8.
8. Schlecht NF, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2003;95:1336-43.
9. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol pathol 1993;12:186-92.
10. Munoz N, et al. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006; 24, Suppl 3:S1-10.
11. Munoz N, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518-27.

12. Cogliano V, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
13. Clifford GM, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide; a metanalysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
14. Carter JJ et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18 and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000;181:1911-9.
15. Dillner J. The serological response to papillomaviruses. *Semin Cancer Biol* 1999;9:423-30.
16. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S16-22. Review.
17. Suzich JA, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11553-7.
18. Stanley M, et al. prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006;24, Suppl 3: S106-113.
18. Koutsky LA, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;357:1645-51.
19. Villa LL, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
20. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004;23:569-78.
21. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6:21-31.