



## Legemiddelanmeldelse – Cervarix

### Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering

**Cervarix** er en ny vaksine som skal forhindre sykdommer forbundet med infeksjon med humant papillomavirus (HPV)-type 16 og 18. Sykdommene inkluderer kreft og forstadier til kreft i livmorhalsen. 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.

Effekten av Cervarix er undersøkt i flere kliniske studier hos kvinner fra 15 -25 år, og immunrespons (antistoff) mot HPV-type 16 og 18 er undersøkt hos jenter fra 10-14 år. Totalt har ca 20 000 kvinner deltatt i studier av effekt og sikkerhet. Hovedstudien er analysert etter ca 15 måneders varighet ved en interimanalyse, mens mindre studier har data opp til ca 5 år. Det er en svakhet ved hovedstudien at data fra lenger tid ikke foreligger.

#### *Beskyttende effekt:*

- Tre doser av Cervarix gir meget god beskyttelse mot vedvarende infeksjoner (12 mnd) med HPV-type 16 og 18 og mot forstadier av livmorhalskreft (CIN 2+) assosiert med HPV-type 16 og 18. I hovedstudien var vaksineeffekten på 76% for vedvarende infeksjon og 90 % for forstadier av livmorhalskreft.
- 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 immunrespons (antistoffer) mot HPV-16 og -18 og beskyttelse mot vedvarende infeksjon med vaksinetypene av HPV i opp til 5,5 år etter første dose. Produsenten har forpliktet seg til å følge opp sikkerhet og effekt i langtidsstudier.

#### *Bivirkninger:*

- De vanligste bivirkninger observert etter vaksinasjon er hodepine, muskelsmerter, tretthet, samt reaksjoner på injeksjonssted som smerte, rødhet og hevelse.

Cervarix er ikke anbefalt til bruk hos barn under 10 år på grunn av utilstrekkelig datagrunnlag.

## Godkjent indikasjon

Cervarix er en vaksine som skal forhindre livmorhalskreft og forstadier til livmorhalskreft (høygradig cervikal intraepitelial neoplasi CIN 2/3) forårsaket av infeksjon med humant papillomavirus (HPV) av typene 16 og 18. Vaksinen er testet i kliniske forsøk hvor beskyttelse mot forstadier til kreft og vedvarende infeksjon med HPV er brukt som mål på effekt. Effekten er studert i kvinner i alderen 15-25 år, mens for unge jenter i aldersgruppen 10-14 år er kun antistoffrespons mot HPV undersøkt (1).

## Hvem kan vaksineres?

Jenter og kvinner fra 10 år. Ettersom studier har vist effekt hos unge kvinner i alderen 15 til 25 år, antar man at det er en lignende effekt hos jenter fra 10 til 14 år basert på sammenlignende studier av immunrespons (antistoff mot HPV). Cervarix er ikke anbefalt til jenter under 10 år da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt for denne gruppen. Vaksinen gir ikke beskyttelse hos personer som allerede er infisert med HPV-16, HPV-18 eller andre høyrisiko HPV-typer. Derfor anses det som mest fordelaktig å gi den 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.

## Dosering og administrasjonsmåte

Primærvaksinasjonen består av 3 separate doser på 0,5 ml gitt med følgende intervall: 0, 1 og 6 måneder. Alle tre dosene må gis innenfor en periode på ett år. Behovet for revaksinerings er ennå ikke avklart. Cervarix skal gis intramuskulært i deltoide regionen (1).

## Klinisk effekt

Vaksinen gir beskyttelse hos personer som ikke er infisert med vaksinetypene av HPV ved vaksinasjonstidspunktet. Cervarix vil bare beskytte mot sykdom forårsaket av HPV-typene 16 og 18, og disse er assosiert med ca 70% av tilfellene av livmorhalskreft.

### *Kliniske studier*

Effekten av Cervarix ble vurdert i to kontrollerte, dobbelt-blinde og randomiserte kliniske studier som inkluderte totalt 19 778 kvinner i alderen 15 til 25 år (2-4).

I den første studien (fase II) deltok bare kvinner som: 1) ble testet negative for høyrisiko HPV-typer, 2) var seronegative for HPV-16 og HPV-18 (ikke tidligere infisert), og 3) hadde normal cytologi (celleprøver). Det primære endepunkt for effekt var ny infeksjon med HPV-16 og/eller HPV-18, eller 12-måneders vedvarende infeksjon. 1 113 kvinner ble vaksinert og fulgt opp til 27 måneder og en undergruppe av 776 kvinnene ble fulgt videre opp til 5,5 år etter første dose. I forlengelsesstudien gav Cervarix en beskyttelseseffekt på 100% mot 12-måneders vedvarende infeksjon forårsaket av HPV-16/18. Det var 10 tilfeller av vedvarende infeksjon med HPV-16 og fire tilfeller av vedvarende infeksjon med HPV-18, alle i kontrollgruppen.

I hovedstudien (fase III) deltok kvinner med ukjent status mht HPV-infeksjon og -cytologi (2). Prøver ble imidlertid tatt og analysert senere. Det primære endepunktet for effekt var CIN2+ assosiert med HPV-16 og/eller HPV-18. Sekundært endepunkt inkluderte blant annet 12-måneders vedvarende infeksjon.

74% av kvinnene som deltok i studien var uten HPV-type 16- og 18- infeksjon ved forsøksstart. Kvinner med høygradig eller manglende cytologi (0,5%) ble ekskludert fra analysen. Effekten ble målt hos kvinner som var HPV-type 16- og 18-negative ved starten av studien og som hadde fått minst én dose med Cervarix eller kontrollvaksine.

Effekten av Cervarix mot CIN 2+ assosiert med HPV-16 og/eller HPV-18 vurdert 15 måneder etter siste dose med vaksine eller kontrollvaksine, samt hyppigheten av 12-måneders vedvarende infeksjon, er angitt i tabellen nedenfor (i henhold til forsøksprotokollen)(2):

Fase III studie	Cervarix		Kontroll		Effekt (97,9% CI)
	N	n	N	n	
<b>CIN2+ (primært endepunkt)</b>					
HPV-16 og/eller -18	7788	2	7838	21	90,4 (53,4; 99,3)
HPV-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0; 99,9)
HPV-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0; 99,9)
<b>12-måneders vedvarende infeksjon (sekundært endepunkt)</b>					
HPV-16 og/eller -18	3386	11	3437	46	75,9 (47,7; 90,2)
HPV-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3; 93,8)
HPV-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0; 94,0)
N = antall deltakere inkludert i hver gruppe n = antall tilfeller					

I og med at analysen er gjort etter så kort tid (15 måneder) er det få tilfelle av forstadier til kreft, men alle endepunktene nådde statistisk signifikans for HPV-16. For HPV-18 var forskjellen mellom vaksinegruppen og kontrollgruppen ikke signifikant for CIN2+ og 12-måneders vedvarende infeksjon. I en tilleggsanalyse utenom protokollen for studien ble tre CIN2+ tilfeller, to i vaksinert gruppe og en i placebo, vurdert til ikke å skyldes HPV-16 eller 18. Grunnen var at det ikke ble påvist HPV-16 eller 18 i perioden før lesjonene ble observert, men andre høyrisiko-HPV. Legges denne tilleggsanalysen til grunn var effekten 100% mot CIN2+ forårsaket av HPV-16og/eller 18.

Det ble ikke vist beskyttelse mot sykdom forårsaket av HPV-typer, inkludert 16 og 18, som deltakerne var positive for ved starten i studien. Likevel ble deltakere som allerede var infisert med en av de vaksinerelaterte HPV-typene før vaksinasjon, beskyttet mot klinisk sykdom forårsaket av den andre HPV-typen.

#### *Antistoffrespons*

For HPV-vaksinene er det ikke identifisert et minste antistoffnivå som ansees å gi beskyttelse mot CIN 2/3 eller mot vedvarende infeksjon av HPV-typene i vaksinen. Immunogenisiteten induert etter tre doser med Cervarix har blitt evaluert hos 5 303 unge jenter og kvinner i alderen 10 til 55 år.

Etter tredje dose med vaksine var antistofftitrene langt høyere enn titrene observert hos kvinner som tidligere hadde vært infisert (naturlig infeksjon) og blitt fri for HPV-infeksjonen. Antistoffene mot HPV-16 og HPV-18 nådde maksimum ved måned 7 og sank deretter til et platå som holdt seg fra måned 18 til slutten av oppfølgingsperioden ved måned 64 (5,3 år).

I to kliniske studier med jenter i alderen 10 til 14 år fikk alle deltakerne nivåer av antistoff mot både HPV-16 og HPV-18 etter tredje dose (ved måned 7) som var minst dobbelt så høye som kvinner i alderen 15 til 25 år. På bakgrunn av dette kan man trekke slutningen at Cervarix også har effekt i alderen 10 til 14 år.

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

I hovedstudien ble det gjort en analyse av effekt (interimanalyse) etter kun 15 måneder, noe som er for kort til å konkludere vedrørende varighet av beskyttelse. Mindre studier har påvist antistoffer mot HPV-type 16 og 18 og beskyttelse mot vedvarende infeksjon med vaksinetypene av HPV i opptil 5,5 år etter første dose. 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**

I alt 16 142 personer i kliniske studier (11 studier) som fikk minst en dose Cervarix er grunnlaget for vurdering av sikkerhet av vaksinen. Studiene er gjennomført på flere kontinenter og inkluderte unge jenter og kvinner i alderen fra 10 år til 72 år, median alder 21 år. For de som er fulgt lengst etter vaksinasjon er det data opp til ca 5 år, mens noen av studiene er pågående.

- Den vanligste bivirkningen observert etter vaksinasjon var smerte på injeksjonsstedet og forekom etter 78 % av alle dosene. 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 vaksinstudier med gravide kvinner. Der er rapportert om 1 737 graviditeter i løpet av det kliniske utviklingsprogrammet, hvorav 870 kvinner hadde fått Cervarix. 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 (Cervarix 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 Cervarix under graviditet.

Det foreligger ikke data for samtidig administrasjon av Cervarix og andre vaksiner.

### **OBS! Unngå falsk trygghet**

Cervarix kan bare beskytte mot sykdommer forårsaket av HPV-typene 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 16 L1 protein 20 mikrogram

Humant papillomavirus type 18 L1 protein 20 mikrogram.

Vaksinen er tilsatt adjuvans:

- 50 mikrogram 3-*O*-desacyl-4'-monofosforyl lipid A (MPL) som er en del av lipopolysakkarid fra den gram-negative bakterien *Salmonella minnesota*
- aluminiumhydroksid Al(OH)<sub>3</sub>, tilsvarende 0,5 milligram Al<sup>3+</sup>

**Legemiddelform:** Injeksjonsvæske, suspensjon

**Legemiddelfirma:** GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

**Dato for markedsføringstillatelse:** 20. september 2007

**Pris for:** Ferdigfylt sprøyte med kanyle, pakn. str. 10 x 0,5 ml kr 12 285,10

Ferdigfylt sprøyte med kanyle, pakn. str 1 x 0,5 ml kr 1 259,40

## Dokumentasjonsgrunnlag

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i EUs sentrale godkjenningsprosedyre: EPAR (European Public Assessment Report), spesielt preparatomtalen (SPC, Summary of Product Characteristics) og Scientific Discussion.

## Litteratur:

1. Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Cervarix
2. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Cervarix med [Scientific discussion](#).
3. [European Public Assessment Report \(EPAR\)](#) for Cervarix med sammendrag for allmennheten ([Summary for the public](#))
4. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.

## Kontaktpersoner:

Christian Syvertsen

Forsker, dr.scient.

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

Randi Winsnes

Seksjonssjef, dr.philos

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

Vaksineseksjonen