

Kvinnor som tidigare exponerats för en eller flera av de fyra virustyper som Gardasil® skyddar mot fick upp till 100 % skydd mot sjukdomar orsakade av de övriga typerna

Solna, 29 november 2007 – När livmoderhalscancervaccinet Gardasil®, som skyddar mot sjukdom orsakad av fyra typer av humant papillomvirus (typ 6, 11, 16 och 18), gavs till kvinnor som redan hade exponerats för någon eller några dessa fyra virustyper, uppnåddes en effekt på 100 %* när det gällde att förebygga allvarliga cellförändringar i livmoderhalsen (CIN[†] 2/3 eller AIS[‡]) orsakade av de virustyper som respektive kvinna inte tidigare hade exponerats för. Den motsvarande effekten var 94 %§ när det gällde att förebygga allvarliga cellförändringar i vulva och vagina** samt kondylom.

Detta är de viktigaste resultaten från en analys av två stora fas III-prövningar som publiceras i det senaste numret av *Journal of Infectious Diseases*.¹ I analysen ingick 4 722 kvinnor i åldern 15–26 år som innan de vaccinerades med Gardasil hade visat ett positivt testresultat för en, två eller tre av de fyra typer av humant papillomvirus (6, 11, 16 och 18) som Gardasil® skyddar mot. Effekten bedömdes utifrån antal fall av genital sjukdom, orsakade av de virustyper som kvinnorna inte tidigare var smittade med.

– Att vaccinera unga flickor innan de exponeras för humant papillomvirus i sexuella sammanhang är det som gör allra mest nytta. Dock visar dessa resultat att även flickor och unga kvinnor som redan har exponerats för några av de virustyper som det fyrvalenta vaccinet ger skydd mot har nytta av att bli vaccinerade. De får nämligen skydd mot flera allvarliga sjukdomar, bl.a. livmoderhalscancer^{††}, som orsakas av de andra typer av humant papillomvirus som de inte smittats med, och som vaccinet har effekt mot säger Daron Ferris från Medical College of Georgia i USA, en av forskarna bakom studien.

Författarna till studien konstaterade att i den typiska populationen av 15–26-åriga kvinnor som undersöktes var det väldigt få (0,1 %) som vid vaccineringsstidpunkten hade exponerats för alla de fyra virustyper som vaccinet skyddar mot. Däremot hade i genomsnitt 27 % av kvinnorna exponerats för minst en av dessa fyra virustyper.

Mot bakgrund av dessa uppgifter och den effekt på upp till 100 % som Gardasil® uppvisade drar författarna slutsatsen att man utöver rutinmässig vaccination av flickor före puberteten även bör överväga program för att vaccinera flickor och unga kvinnor som inte tidigare vaccinerats.

– De här spännande resultaten bekräftar igen att vi gjorde rätt i att utveckla ett vaccin mot livmoderhalscancer som skyddar mot fyra olika virustyper, eftersom fler typer innebär större fördelar för den individuella kvinnan och för folkhälsan. De här goda resultaten, som visar på upp till 100 % effekt, är ett tydligt bevis för att vi var rätt ute när vi försökte maximera värdet av vaccinering genom att göra skyddet brett, säger docent Cecilia Young, medicinsk chef vid Sanofi Pasteur MSD i Sverige.

* KI 95 %: 79–100.

† Intraepitelial neoplasi i cervix (livmoderhalsen).

‡ Adenocarcinom in situ.

§ KI 95 %: 81–99.

** Intraepitelial neoplasi i vulva (VIN grad 1 till 3) och intraepitelial neoplasi i vagina (VaIN grad 1 till 3).

†† Orsakas av typerna 16 och 18.

Om studien

I de ovannämnda analyserna användes den kombinerade databasen för två stora fas III-effektstudier (FUTURE I och FUTURE II) av det fyrvalenta (typ 6, 11, 16 och 18) vaccinet mot humant papillomvirus. Mellan december 2001 och maj 2003 rekryterades 17 622 kvinnor i åldern 15–26 år till dessa båda randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar. Deltagarna fick tre doser av Gardasil® eller placebo dag 1, månad 2 och månad 6. Den aktuella efterhandsanalysen avser dock en subpopulation bestående av 4 722 deltagare som vid rekryteringstidpunkten visade tecken på att vara eller tidigare ha varit smittade med en, två eller tre av de fyra aktuella typerna av humant papillomvirus (typ 6, 11, 16 och 18) och hade fått åtminstone en vaccindos. Var och en av dessa kvinnor bedömdes sedan med avseende på i vilken mån cellförändringar uppstod i livmoderhals, vulva eller vagina eller kondylom orsakade av någon eller några av de typer av humant papillomvirus för vilka hon vid rekryteringstidpunkten var seronegativ och PCR-negativ för. Fall av sjukdom började räknas 30 dagar efter den första vaccindosen. Effekten mot sjukdom mättes efter i genomsnitt tre års uppföljning.

Fakta

Sedan det första godkännandet år 2006 har Gardasil® nu godkänts i 86 länder över hela världen (och lanserats i 72 av dem), och drygt 13 miljoner doser har distribuerats.

I Sverige är Gardasil det enda vaccinet som ingår i högkostnadsskyddet. Gardasil subventioneras för flickor 13–17 år, vilket innebär en total kostnad på maximalt 1 800 kronor för de tre vaccindoserna. Läkemedelsförmånsnämnden, LFN, tog beslutet om subvention för Gardasil i maj 2007, och Gardasil blev därmed det första vaccinet någonsin att omfattas av högkostnadsskyddet för läkemedel.

Om livmoderhalscancer och andra sjukdomar orsakade av humant papillomvirus

Trots screening för tidig upptäckt är livmoderhalscancer fortfarande den näst vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken (efter bröstcancer) bland unga kvinnor (15–44 år) i Europa.^{††,2} Varje år får ungefär 33 500 kvinnor diagnosen livmoderhalscancer, och 15 000 avlider till följd av sjukdomen.³

Dessutom får hundratusentals kvinnor diagnos på andra genitala sjukdomar orsakade av humant papillomvirus som börjar innan livmoderhalscancer uppstår och som kan drabba andra delar av genitalorganen än livmoderhalsen. Dessa sjukdomar omfattar allvarliga och tidiga cellförändringar i livmoderhalsen^{4,5,6}, vulva- och vaginalcancer^{7,8,9}, allvarliga cellförändringar i vulva och vagina^{10, 11,12,13} och kondylom.¹⁴

Det uppskattas att typ 6, 11, 16 och 18 orsakar 75 % av fall av livmoderhalscancer i Europa,¹⁵ 70 % av fall av vulva- och vaginalcancer^{17, 18}, 70 % av fall av allvarliga cellförändringar^{14,16} och 35–50 % av fall av tidiga cellförändringar i livmoderhalsen¹⁵, 70 % av fall av allvarliga cellförändringar i vulva och vagina^{17,18,20,21} och 90 % av fall av kondylom.^{17,18}

I Europa uppskattas humant papillomvirus typ 6 och 11 varje år orsaka¹⁹ 10 % av tidiga cellförändringar i livmoderhalsen (80 000 fall) förutom 25 % av tidiga cellförändringar i livmoderhalsen orsakade av typ 16 och 18 (20 000 fall).^{15,16} Virustyperna 6/11 uppskattas orsaka²⁰ 90 % av fall av kondylom (225 000 fall^{§§}).^{24,27,21}

Även om tidiga cellförändringar i livmoderhalsen orsakade av typ 6/11 ytterligt sällan leder till cancer, kan screening inte skilja dem från cellförändringar orsakade av typ 16/18 som kan utvecklas till cancer. Dessa lätta cellförändringar kräver samma uppföljning^{***} och kan medföra samma oro hos drabbade kvinnor.

Kondylom leder inte sällan till en stigmatisering av den drabbade, och orsakar betydande oro som kan inverka på individens intima och personliga förhållanden. Och även om behandling kan vara effektiv på kort sikt, är behandlingar genom fysiskt avlägsnande av kondylomen smärtsamma. Återfallsfrekvens kan vara hög, eftersom endast den synliga förändringen skärs bort medan virusinfektionen kvarstår.^{22,23,24}

†† Europeiska unionens medlemsstater (utom Rumänien och Bulgarien) plus Island, Norge & Schweiz

§§ Enbart hos kvinnor, pojkar och män ännu inte beaktade.

*** omfattande upprepad testning, kolposkopi (visuell undersökning av livmoderhalsen för att fastställa orsaken till avvikelserna) och diagnostiska biopsier (vävnadsprov från livmoderhalsen) för undersökning under mikroskop för att underlätta diagnos).

Nuvarande EU-indikation för Gardasil®

Gardasil®, som är ett vaccin mot humant papillomvirus typ 6, 11, 16 och 18 (rekombinant, adsorberat), kan ges till barn och ungdomar mellan 9 och 15 år och till vuxna kvinnor mellan 16 och 26 år, och är indicerat för prevention av livmoderhalscancer, höggradig livmoderhalsdysplasi CIN2/3 (allvarliga cellförändringar i livmoderhalsen), höggradiga dysplastiska lesioner i vulva VIN2/3 (allvarliga cellförändringar i vulva) och kondylom orsakade av humant papillomvirus typ 6, 11, 16 och 18.

Om Sanofi Pasteur MSD

Sanofi Pasteur MSD är det företag i Europa som har störst kunskap om och erfarenhet av vacciner. Vårt utbud består av ett omfattande sortiment för barn, ungdomar och vuxna.

För att vaccination ska fungera som ett bra skydd för hela befolkningen måste det vara ett tryggt alternativ för alla. Därför är det viktigt för oss att erbjuda vacciner som har så lång verkningstid och så få biverkningar som möjligt.

Kontakt och frågor:

Företagsövergripande:

Einar Vollan, vd, Sanofi Pasteur MSD Sverige, tel: 0703-163 136

Medicinska:

Docent Cecilia Young, medicinsk chef, Sanofi Pasteur MSD Sverige, tfn: 0703-161 031

Referenser

- 1 Ferris D G for the FUTURE II Study Group. Prophylactic Efficacy of a Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine in Women with Virological Evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196: 1438-1446.
- 2 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 1.0. IARC Press, Lyon 2001.
- 3 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al, editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 4 Clifford GM, Smith JS, Aguado T et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-105.
- 5 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S et al. Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-1164.
- 6 Insinga RP, Glass AG and Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105-113.
- 7 Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263-270.
- 8 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ et al. Cofactors with Human Papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516-1523.
- 9 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents (GIS). Volume VIII. p606-611.
- 10 van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL et al. Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active Human Papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879-2884.
- 11 Hording U, Junge J, Poulson H et al. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276-279.
- 12 Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-369.
- 13 Jones RW. Vulval intraepithelial neoplasia: Current perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:393-402.
- 14 UK Health Protection Agency. CDR Weekly 2003;3(44)
- 15 Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human Papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
- 16 Sotlar K, Diemer D, Dethleffs A et al. Detection and typing of Human Papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176-3184.
- 17 Wieland U, Pfister H. papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncologic role. In: Gross, Barasso EDS. Human Papillomavirus Infection: A clinical atlas. Ullstein Mosby 1997; p1-18.
- 18 Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598-603.
- 19 Beräkning baserad på amerikanska data från 1998 och populationsdata som erhållits från www.PopulationData.net. Beräkning av HPV-relaterade cellförändringar bestäms enligt följande: årlig incidens av cellförändringar multiplicerat med kvinnlig population i EU och prevalens av virustyper.

-
- ²⁰ Beräkning baserad på brittiska data från 2002 och populationsdata erhållna från www.PopulationData.net. Antal fall av genitala vårtor hos kvinnor i EU bestäms enligt följande: fall av genitala vårtor hos brittisk kvinnlig population multiplicerat med kvinnlig EU-population delat med den brittiska kvinnliga populationen.
- ²¹ Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598–603.
- ²² Beutner KR and Wiley DR. Recurrent external genital warts: A literature review. *Papillomavirus Rep* 1997;8:69–74.
- ²³ Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). National guideline for the management of anogenital warts. (last visit 18.08.06).
- ²⁴ McMillan A. The management of difficult anogenital warts. *Sex Transm Dis* 1999;75:192–194.