

Quadrivalent vaccine mod humant papillomvirus til forebyggelse af svære celleforandringer på livmoderhalsen – sekundærpublikation

Professor Susanne Krüger Kjær, overlæge Erik Søgård Andersen, forskningschef Henning Djursing, overlæge Tom Hansen, overlæge Jens Jørgen Jørgensen, overlæge Lisbeth Nilas, professor Bent S. Ottesen, overlæge Lone Keld Petersen, overlæge Steen Grove Thomsen & overlæge Kim Toftager-Larsen

Rigshospitalet, Juliane Marie Center, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Aalborg Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Frederiksberg Hospital, Innovacentret, Roskilde Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Kolding Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, og Nordsjællands Hospital i Hillerød, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

Resume

I denne randomiserede, dobbeltblinde undersøgelse indgik der 12.167 kvinder (15-26 år), som modtog tre doser af enten humant papillomvirus (HPV) 6-, HPV 11-, HPV 16- OG HPV 18-vaccine eller placebo (dag 1, måned 2 og måned 6). Kvinderne blev fulgt i gennemsnit i tre år. Vaccinen forebyggede 98% af de svære celleforandringer, der er relateret til HPV 16 eller HPV 18 blandt kvinder, som ikke tidligere var eksponeret for disse HPV-typer. *Efficacy* i per protokol-populationen var 98%. *Efficacy* i analysen blandt alle randomiserede kvinder (dvs. med og uden tidligere HPV-infektion) var 44%. *Efficacy* over for alle svære celleforandringer også dem, der var relateret til nonvaccine HPV-typer, blev estimeret til 17%.

Cervixcancer er som den næsthyppigste cancerform hos kvinder et globalt problem [1]. Humant papillomvirus (HPV) er en nødvendig faktor i udviklingen af livmoderhalskræft, og HPV-typerne 16 og 18 forårsager ca. 70% af alle tilfælde [2]. Da det er uetisk at bruge invasiv cervixcancer som slutmål i *efficacy*-studier, har den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) og verdenssundhedsorganisationen (WHO) anbefalet brugen af svære celleforandringer (cervikal intraepitelial neoplasi (CIN) 2 og 3) som slutmål i undersøgelser af effekten af HPV-vacciner [3].

I dette studie beskrives resultaterne af en fase 3-undersøgelse af en quadrivalent vaccine mod HPV-typerne 6, 11, 16

og 18 med det formål at forebygge CIN2 og CIN3, adenocarcinoma in situ og cervixcancer forårsaget af disse HPV-typer. Det skal nævnes, at HPV 6 og HPV 11 kun sjældent findes i svære celleforandringer, men forårsager hovedparten af kondylomer [4].

Materiale og metoder

Fra 13 lande blev 12.167 kvinder på 15-26 år inkluderet i en dobbeltblind, placebokontrolleret, randomiseret undersøgelse (juni 2002-maj 2003) (heraf 2.242 fra Danmark). Kvinder, der højst havde haft fire seksualpartnere, ikke var gravide og aldrig havde haft en abnorm cervixcytologisk prøve, kunne deltage i undersøgelsen. Deltagerne blev randomiseret til at modtage vaccine (HPV 6, HPV 11, HPV 16 og HPV 18 *virus-like-particle*-vaccine med aluminiumhydroxyfosfat-adjuvans) eller placebo (med aluminiumhydroxyfosfat) på dag 1, måned 2 og måned 6. Alle fik foretaget en gynækologisk undersøgelse, hvor der blev taget *smear* og anogenitale celleskrab til HPV-testning. Opfølgningsbesøg var planlagt til en måned og seks måneder efter tredje vaccinedosis og ved måned 24, måned 36 og måned 48. En gruppe på 916 kvinder (*safety cohort*) blev bedt om at rapportere alle bivirkninger fra dag 1 til dag 15 efter hver vaccination. Undersøgelsen er godkendt af videnskabetisk komite i de respektive lande/undersøgelsescentre, og fra alle deltagere er der indhentet skriftligt informeret samtykke.

En statistisk analyse af effekten af vaccinen blev udført blandt kvinder, der modtog alle tre vaccinationer og var DNA-negative og serologisk negative for HPV 16 eller HPV 18 til og med en måned efter sidste vaccination og i øvrigt fulgte protokollen (per protokol-population). En mindre restriktiv analyse blev foretaget blandt kvinder, som var HPV 16- eller HPV 18-negative og blot havde modtaget mindst en vaccination (*unrestricted* population). Endelig blev der udført en analyse blandt alle randomiserede kvinder, uafhængigt af HPV-status og forekomst af cervikal neoplasi ved inklusion i studiet (*intention to treat*-population). *Intention to treat*-populationen blev benyttet til at evaluere vaccineeffekten over for prævalente og incidente svære celleforandringer på cervix forårsaget af såvel HPV 16/HPV 18 som af en hvilken som helst HPV-type. Bivirkninger blev summeret for alle vaccinationer for hver randomiseringsgruppe. Risikodifferens (RD) og 95% konfidensinterval (KI) blev beregnet ved at sammenligne vaccinegruppen med placebogruppen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Resultater

Kvinderne blev fulgt i gennemsnit i tre år. Karakteristika ved inklusion i studiet såsom alder, seksuel og gynækologisk anamnese samt prævalensen af abnorme cytologiske/histologiske forandringer på cervix var ens i vaccine- og placebo-gruppen. F.eks. var gennemsnitsantallet af partnere to i begge grupper. I alt havde 11,8% og 11,1% abnorm cervixcytologi i henholdsvis vaccinations- og placebo-gruppen.

Vaccinen forebyggede 98% af HPV 16/HPV 18-relaterede svære celleforandringer i per protokol-populationen (n = 10.565; 86,8% af de randomiserede). Én kvinde i vaccinegruppen mod 42 kvinder i placebo-gruppen fik CIN2, CIN3 eller adenocarcinoma in situ associeret med HPV 16 og/eller HPV

18 (Tabel 1). Blandt de i alt 11.508 kvinder (94,6% af de randomiserede), som indgik i *unrestricted* populationen, var effekten af vaccinen stadig høj (95%). Det skal bemærkes, at 99% af kvinderne i denne population efterhånden modtog alle tre vaccinedoser.

For at få et præliminært mål for den quadrivalente vaccines effekt på svære celleforandringer, der er relateret til HPV 16/HPV 18 blandt kvinder med og uden prævalent CIN og HPV-infektion forårsaget af vaccine- og nonvaccine-HPV-typerne ved indgang i undersøgelsen, blev der gennemført *intention to treat*-analyser af alle de 12.167 randomiserede kvinder. I den første analyse blev effekten over for HPV 16- eller HPV 18-relaterede celleforandringer undersøgt, og

Tabel 1. Effekt af vaccinen i relation til cervikal intraepitelial neoplasia (CIN)2, CIN3 eller adenocarcinoma in situ associeret med humant papillomvirus (HPV) 16 eller HPV 18^a.

Slutmål	Vaccinegruppen (n = 6.087)			Placebogruppen (n = 6.080)			Vaccineeffekt (efficacy) % (95% KI)
	total n	antal cases	rate ^b	total n	antal cases	rate ^b	
<i>Celleforandringer associeret med HPV 16 eller HPV 18</i>							
Per protokol-population	5.305	1	<0,1	5.260	42 ^c	0,3	98 (86-100) ^d
Type af celleforandringer							
CIN 2	5.305	0	0	5.260	28	0,2	100 (86-100)
CIN 3	5.305	1	<0,1	5.260	29	0,2	97 (79-100)
AC in situ	5.305	0	0	5.260	1	<0,1	100 (<0-100)
HPV-type							
HPV 16	4.559	1	<0,1	4.408	35	0,3	97 (84-100)
HPV 18	5.055	0	0	4.970	11	0,1	100 (61-100)
<i>Unrestricted-population</i>							
Per protokol-population	5.865	3	<0,1	5.863	62 ^e	0,4	95 (85-99)
Type af celleforandringer							
CIN 2	5.865	1	<0,1	5.863	40	0,2	97 (85-100)
CIN 3	5.865	2	<0,1	5.863	43	0,3	95 (82-99)
AC in situ	5.865	0	0	5.863	4	<0,1	100 (<0-100)
HPV-type							
HPV 16	5.054	3	<0,1	5.043	51	0,3	94 (82-99)
HPV 18	5.602	0	0	5.602	16	0,1	100 (74-100)
<i>Intention to treat-population</i>							
Per protokol-population	6.087	83	0,5	6.080	148	0,8	44 (26-58)
Type af celleforandringer							
CIN 2	6.087	41	0,2	6.080	96	0,5	57 (38-71)
CIN 3	6.087	57	0,3	6.080	104	0,6	45 (23-61)
AC in situ	6.087	5	<0,1	6.080	7	<0,1	28 (<0-82)
HPV-type							
HPV 16	6.087	77	0,4	6.080	132	0,8	42 (22-56)
HPV 18	6.087	6	<0,1	6.080	29	0,2	79 (49-93)
<i>Celleforandringer associeret med hvilken som helst HPV-type</i>							
Per protokol-population	6.087	219	1,3	6.080	266	1,5	17 (1-31)
Type af celleforandringer							
CIN 2	6.087	149	0,9	6.080	192	1,1	22 (3-38)
CIN 3	6.087	127	0,7	6.080	161	0,9	21 (<0-38)
AC in situ	6.087	5	<0,1	6.080	8	<0,1	37 (<0-84)

KI = Konfidensinterval; AC in situ = Adenocarcinoma in situ

a) Per protokol-populationen var negativ for HPV 16 og HPV 18 ved polymerasekædereaktion (PCR) og var seronegativ for den relevante HPV-type ved indgang i undersøgelsen, den forblev PCR-negativ for den samme type indtil en måned efter den tredje vaccination og modtog alle tre doser af vaccine eller placebo inden for et år. *Unrestricted*-populationen var PCR-negativ og serologisk negativ for HPV 16 eller HPV 18 ved indgang i undersøgelsen.

Intention to treat-populationen omfattede alle kvinder, der var blevet randomiseret, inklusive kvinder med prævalente celleforandringer, HPV 16- eller HPV 18-infektion og infektioner forårsaget af andre onkogene HPV-typer før vaccination.

b) Raten er antallet af kvinder med det relevante slutmål pr. 100 personår under risiko.

c) Den værste histologiske diagnose blandt de 42 cases i placebo-gruppen (i per protokol-populationen) var CIN2 (12 kvinder), CIN3 (29 kvinder) og adenocarcinoma in situ (en kvinde).

d) p < 0,001.

e) Den værste histologiske diagnose blandt de 62 cases i placebo-gruppen (i *unrestricted*-populationen) var CIN2 (16 kvinder), CIN3 (42 kvinder) og adenocarcinoma in situ (fire kvinder).

Copyright 2007, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

effekten af vaccinen var 44% (83 kvinder i vaccinegruppen mod 148 kvinder i placebogruppen). De fleste af de ekstra cases, der kom til ved denne analyse (sammenlignet med *unrestricted* populationen), var svære celleforandringer relateret til HPV 16 eller HPV 18, som var til stede før den første vaccinedosis. Vaccination synes ikke at ændre forløbet af de HPV 16- eller HPV 18- associerede CIN-tilfælde eller af infektion, som var til stede på randomiseringstidspunktet.

I den anden *intention to treat*-analyse, hvor effekten af vaccinen over for celleforandringer forårsaget af en hvilken som helst HPV-type blev undersøgt (dvs. også nonvaccine-HPV-typer), fandt man, at 219 kvinder i vaccinegruppen og 266 kvinder i placebogruppen havde prævalente eller incidente svære celleforandringer, og dette repræsenterede en reduktion på 22%, 21% og 37% over for henholdsvis CIN2, CIN3 og adenocarcinoma in situ i vaccinegruppen eller samlet 17%.

Selv om resultaterne ikke var statistisk signifikante, pegede de dog på, at kvinder, som var inficeret med kun HPV 16 eller kun HPV 18, var beskyttet mod celleforandringer forårsaget af den HPV-type, som de var negative for. F.eks. synes kvinder, der var HPV 16-positive ved indgang i studiet (773 i vaccinegruppen og 798 i placebogruppen) at være beskyttet mod CIN2, CIN3 og adenocarcinoma in situ forårsaget af HPV 18 (ingen kvinder fik disse celleforandringer i vaccinegruppen, og fem kvinder fik dem i placebogruppen).

Der var relativt få bivirkninger i undersøgelsen, og de fleste var relateret til injektionsstedet (Tabel 2). Der var flere injek-

tionsstedsbivirkninger (hyppigst smerter) i vaccinegruppen (84,4%) end i placebogruppen (77,9%) (RD: 6,5, 95% KI: 1,4-11,7). Den overordnede andel af kvinder, som rapporterede om alvorlige bivirkninger, var ens i vaccine- og placebogruppen (0,7% og 0,9%). Hvad angår visse undergrupper af bivirkninger var der forskel på behandlingsgrupperne; f.eks. rapporterede kvinderne i vaccinegruppen om mere sæsonbettinget allergi (ti i vaccinegruppen, to i placebogruppen; RD: 1,8; 95% KI: 0,3-3,7). Omvendt rapporterede flere i placebogruppen om nakkesmerter (to i vaccinegruppen, ti i placebogruppen; RD: -1,8; 95% KI: -3,7-0,3).

Diskussion

Den profylaktiske vaccine var særdeles effektiv (98%) i forebyggelsen af HPV 16- og HPV 18-relaterede svære celleforandringer (CIN2, CIN3, adenocarcinoma in situ) hos kvinder, der ikke tidligere havde været eksponeret for HPV 16 eller HPV 18. Når man undersøgte effekten i gruppen, som også indeholdt kvinder, der var HPV 16- eller HPV 18-positive eller havde HPV 16- eller HPV 18-associeret CIN før den første vaccinedosis, var effekten noget lavere (44%).

Forskellige tiltag blev iværksat for at få en så stor nøjagtighed, reproducerbarhed og generaliserbarhed af resultaterne som muligt. Der var fastlagte behandlingsalgoritmer, og for at sikre, at alle potentielle slutmål blev fundet, blev kolposkoperne instrueret i at bioptere alle diskrete forandringer, og for at sikre specificiteten skulle HPV 16 og HPV 18 påvises i

Tabel 2. Bivirkninger.

	Vaccinegruppen	Placebogruppen	Risikodifferens (95% KI) ^a
Hvilken som helst bivirkning blandt kvinder i <i>safety</i> -kohorten ^a			
Antal kvinder som modtog ≥ 1 injektion	457	454	
Antal kvinder med opfølgingsdata	448	447	
Antal kvinder med ≥ 1 bivirkning (antal [%])			
i relation til injektionsstedet	378 (84,4)	348 (77,9)	6,5 (1,4-11,7)
smerter	372 (61,4)	339 (75,8)	7,2 (1,9-12,5)
systemisk	275 (61,4)	268 (60,0)	1,4 (-5,0-7,8)
Alvorlige bivirkninger blandt alle deltagende kvinder			
Antal kvinder med opfølgingsdata	6.019	6.031	
Antal kvinder med bivirkninger (antal [%])			
Hvilken som helst alvorlig bivirkning	45 (0,7)	54 (0,9)	-0,1 (-0,5-0,2)
Alvorlig vaccinationsrelateret bivirkning ^b	3 (<0,1)	2 (<0,1)	0,0 (-0,1-0,1)
Udgang af undersøgelsen (antal [%])			
Alvorlig bivirkning	7 (0,1)	6 (0,1)	0,0 (-0,1-0,2)
Alvorlig vaccinationsrelateret bivirkning	0	1 (<0,1)	0,0 (-0,1-0,1)
Død ^c	7 (0,1)	5 (0,1)	0,0 (-0,1-0,2)

a) Et 95% konfidensinterval (KI), som ikke inkluderer nul, indikerer en statistisk signifikant forskel (tosidet alfa-niveau på 0,05)

b) I vaccinegruppen omfattede de alvorlige bivirkninger gastroenteritis, hovedpine, hypertension, smerter på injektionsstedet og nedsat ledbevægelse på injektionsstedet.

I placebogruppen omfattede de alvorlige bivirkninger hypersensitivitet over for injektionen (og kvinden gik ud af undersøgelsen af denne grund), kulderystelser, hovedpine og feber.

c) Dødsårsagerne i vaccinegruppen var: pneumoni og sepsis, overdosis af ulovlige stoffer, trafikulykke (tre kvinder), lungeemboli og infektiøs trombose.

Dødsårsagerne i placebogruppen var: selvmord (to kvinder), asfyksi og trafikulykke (to kvinder).

Ingen af dødsfaldene blev af den undersøgelsesansvarlige læge bedømt til at være relateret til vaccinen eller placebo.

Copyright 2007, Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

vævsprøverne. Den histologiske diagnose blev stillet af et ekspertpanel, der var blindet mht. kliniske og laboratoriemæssige data. Endelig blev undersøgelsen udført i både industrialiserede lande og udviklingslande, og vaccinenes effekt var høj i alle regioner.

Opfølgningstiden i denne undersøgelse var relativt kort, men i tidligere studier [5-7], som havde længere opfølgningstid, har man påvist effekt af vaccination i hele perioden, og man har ikke fundet tegn på en nedsat effekt over for forebyggelse af persisterende HPV-infektion efter 4-5 år. På nuværende tidspunkt er varigheden af den præventive effekt af vaccination ud over fem år ikke kendt. Det er dog påvist, at revaccination med den quadrivalente vaccine stimulerede et sent anamnestic immunsvær, hvilket er et kendetegn for vacciner, der giver langvarig beskyttelse [8]. Den 15 år lange opfølgning, der er planlagt i Nordeuropa [9], herunder i de skandinaviske lande, vil kunne give vigtig information om varigheden af vaccinenes beskyttelse.

Den quadrivalente vaccine er profylaktisk og ikke terapeutisk. Der er ikke nogen klar indikation af, at vaccinen ændrer forløbet af en HPV 16- eller HPV 18-infektion, som er til stede før første vaccination.

Selv ved en høj dækningsgrad af vaccination vil screening for cervixcancer være nødvendig for at diagnosticere og behandle CIN forårsaget af HPV 16- eller HPV 18-infektion opstået før vaccination og CIN forårsaget af infektion med andre HPV-typer.

Vaccination af raske personer skal være sikker og effektiv. Resultaterne af undersøgelsen viser, at vaccinen er sikker hos ikkegravide kvinder, men det er nødvendigt med yderligere data i relation til vaccination under en graviditet.

Sammenfatning

Resultaterne viser, at den quadrivalente HPV-vaccine er effektiv i forebyggelsen af svære celleforandringer på cervix uteri forårsaget af HPV 16 eller HPV 18 hos kvinder, som ikke har været eksponeret for disse HPV-typer. Systematisk vaccination vil højst sandsynligt reducere forekomsten af HPV 16- og HPV 18-associerede celleforandringer.

Korrespondance: *Susanne Krüger Kjær*, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Afdeling for Virus, Hormoner og Kræft, DK-2100 København Ø.
E-mail: susanne@cancer.dk

Antaget: 25. september 2007

Interessekonflikter: *Susanne Krüger Kjær* (SKK) er medlem af den videnskabelige styrekomite i Merck og har modtaget konsulenthonorar for mødedeltagelse. SKK har modtaget undervisningshonorar og fondsmidler til udførelse af kliniske og epidemiologiske undersøgelser relateret til HPV og HPV-vaccination fra Merck, MSD og Sanofi-Pasteur MSD. *Lone Kjeld Petersen* har modtaget forskningsstøtte til aflønning af personale og honorar for konsulentvirksomhed. *Kim Toftager-Larsen* har deltaget som *principal investigator* i Future II-studierne vedr. en tetravalent HPV-vaccine og har derigennem modtaget forskningsmidler. Han er medlem af Sanofi-Pasteur-MSD's advisory board vedr. HPV-vaccine. De øvrige forfattere har oplyst, at de ikke har interessekonflikter i relation til dette forskningsprojekt.

This article is based on a study first reported in *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.

Litteratur

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase no. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press. www-dep.iarc.fr/globocan/methods.htm /apr 2007.
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
3. Preventive human papillomavirus (HPV) vaccines – regulatory briefing document on endpoints. V. Presented at the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Bethesda, MD, November 28-29, 2001. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3805b1_01.htm /apr 2007.
4. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35(suppl 2):S210-S224.
5. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27. Erratum. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1425.
6. Villa LL, Costa RLR, Petta CA et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
7. Harper DM, Franco E, Wheeler CM et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1247-55.
8. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
9. Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P et al. Chapter 28: Studies to assess the long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S233-S241.