



# Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 5-2007  
Medisinsk metodevurdering



 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

**Bakgrunn:** Det er identifisert over 120 undergrupper av humant papillomavirus (HPV), og de ulike typene er klassifisert med nummer etter hvert som de er oppdaget. Det er identifisert minst 14 HPV-typer med kreftfremkallende egenskaper. Vedvarende infeksjon med HPV er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. HPV-16 og HPV-18 påvises hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft, mens lavrisikotypene HPV-6 og HPV-11 påvises i 90 % av alle kjønnsvorter. HPV-viruset er vanlig hos seksuelt aktive kvinner, og de aller fleste infeksjonene går over av seg selv uten å etterlate celleforandringer eller kjønnsvorter. Hos noen få vedvarer infeksjonene og da er risikoen for utvikling av celleforandringer større. Det er til nå utviklet to vaksiner mot humant papillomavirus, Gardasil<sup>®</sup> og Cervarix<sup>®</sup>. Begge vaksinene er typespesifikke og retter seg mot de to genotypene som har årsakssammenheng til de fleste tilfellene av livmorhalskreft i store deler av verden, type 16 og 18. Gardasil inkluderer i tillegg to genotyper (6 og 11) som har sammenheng med kjønnsvorter. **Metode:** Kunnskapsoppsummeringen er gjennomført etter internasjonalt *(fortsetter på baksiden)*

## Utredningsgruppe:

Overlege G. Cecilie Alfsen, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo

Avdelingsdir. Berit Feiring, Avd. for vaksine, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Seniorforsker Finn Egil Skjeldestad, Epidemiologisk forskning, SINTEF helse, Trondheim

Overlege Rita Steen, Avd. for screeningbasert forskning, Kreftregisteret, Oslo

Seniorforsker Ellen Nilsen, Kunnskapscenteret, (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

ISBN 978-82-8121-145-2 ISSN 1890-1298

nr 5-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

anerkjente prinsipper. Det er foretatt en systematisk gjennomgang av publisert vitenskapelig litteratur basert på et systematisk litteratursøk.

**Resultater:** Totalt er ti randomiserte kontrollerte studier inkludert i rapporten, hvorav to av studiene er oppfølgingsstudier. Det er totalt mer enn 5000 pasienter inkludert. Studiene viste god HPV typespesifikk vaksineeffekt på å forebygge insident/vedvarende infeksjon, samt cytologiske og histologiske effektmål. Med hensyn til histologiske effektmål har rapporten et svakt kunnskapsgrunnlag. Ingen av studiene rapporterte om alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. De fleste deltagerne opplevde milde forbigående symptomer som smerte, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet. **Konklusjoner:** Studiene viste god HPV typespesifikk vaksineeffekt innen det tidsintervallet som er undersøkt. Oppfølgingstiden er kort (< 4 år) og det kan ikke trekkes konklusjoner om varigheten av vaksineeffekten. Behovet for booster doser er ikke klarlagt. Det blir viktig å få mer kunnskap om langtidseffekten av vaksinene på flere endepunkt som er diskutert i rapporten.

<b>Tittel</b>	Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder</i>
<b>Forfattere</b>	Nilsen, Ellen, <i>seniorforsker</i> (prosjektleder) Alfsen, G. Cecilie, <i>overlege</i> Feiring, Berit, <i>avdelingsdirektør</i> Skjeldestad, Finn Egil, <i>seniorforsker</i> Steen, Rita, <i>overlege</i> Sæterdal, Ingvil, <i>forsker</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-145-2
<b>ISSN</b>	1890-1289
<b>Rapport</b>	Nr 5 – 2007
<b>Prosjektnummer</b>	333
<b>Rapporttype</b>	Medisinsk metodevurdering
<b>Antall sider</b>	82
<b>Oppdragsgiver</b>	Nasjonalt folkehelseinstitutt
<b>Sitering</b>	Nilsen E, Alfsen GC, Feiring B, Skjeldestad FE, Steen R, Sæterdal I. Vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Vurdering av effekt av profylaktiske HPV-vaksiner. Rapport Nr 5-2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, januar 2007

# Oppsummering

**Bakgrunn:** Det er identifisert over 120 undergrupper av humant papillomavirus (HPV), og de ulike typene er klassifisert med nummer etter hvert som de er oppdaget. Det er identifisert minst 14 HPV-typer med kreftfremkallende egenskaper. Vedvarende infeksjon med HPV er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig forutsetning for utvikling av livmorhalskreft.

HPV-16 og HPV-18 påvises hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft, mens lavrisikotypene HPV-6 og HPV-11 påvises i 90 % av alle kjønnsvorter. HPV er vanlig forekommende hos seksuelt aktive kvinner, og de aller fleste infeksjonene går over av seg selv og etterlater ingen celleforandringer eller kjønnsvorter. Hos noen få blir infeksjonene vedvarende og da er risikoen for utvikling av celleforandringer større.

Det er til nå utviklet to vaksiner mot humant papillomavirus, Gardasil® og Cervarix®. Begge vaksinene er typespesifikke og begge er rettet mot de to genotypene som har årsakssammenheng til de fleste tilfellene av livmorhalskreft i store deler av verden, type 16 og 18. Gardasil inkluderer i tillegg to genotyper (6 og 11) som har sammenheng med kjønnsvorter.

**Metode:** Kunnskapsoppsummeringen er gjennomført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. Det er foretatt en systematisk gjennomgang av publisert vitenskapelig litteratur basert på et systematisk litteratursøk.

**Resultater:** Totalt er ti randomiserte kontrollerte studier inkludert i foreliggende rapport, hvorav to av studiene er oppfølgingsstudier. Det er totalt mer enn 5000 pasienter inkludert. Studiene viste god HPV typespesifikk vaksineeffekt på å forebygge insident/vedvarende infeksjon, samt cytologiske og histologiske effektmål. Med hensyn til histologiske effektmål har rapporten et svakt kunnskapsgrunnlag. Ingen av studiene rapporterte om alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. De fleste deltagerne, både i intervensjons- og kontrollgruppen, opplevde milde forbigående symptomer som smerte, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet.

**Konklusjon:** Studiene viste god HPV typespesifikk vaksineeffekt innen det tidsintervallet som er undersøkt. Oppfølgingstiden er kort (< 4 år) og det kan ikke trekkes konklusjoner om varigheten av vaksineeffekten. Behovet for booster doser er således ikke klarlagt. Det blir viktig å få mer kunnskap om langtidseffekten av vaksinene på flere endepunkt som er diskutert i rapporten.

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, med fokus på vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Det pågår helseøkonomiske analyser som publiseres i en egen rapport.

Det er identifisert over 120 undergrupper av HPV, og de ulike typene er klassifisert med nummer etter hvert som de er oppdaget. Det er identifisert minst 14 HPV-typer med kreftfremkallende egenskaper. Vedvarende infeksjon med HPV er en nødvendig, men ikke tilstrekkelig forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. HPV-16 og HPV-18 påvises hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft, mens lavrisikotypene HPV-6 og HPV-11 påvises i 90 % av alle kjønnsvorter.

HPV er vanlig forekommende hos seksuelt aktive kvinner, og de aller fleste infeksjonene går over av seg selv og etterlater ingen celleforandringer eller kjønnsvorter. Hos noen få vedvarer infeksjonene og da er risikoen for utvikling av celleforandringer større.

Det er utviklet to vaksiner mot humant papillomavirus, Gardasil® og Cervarix®. Gardasil er utviklet av Merck og markedsføres i Europa av Sanofi Pasteur MSD, mens Cervarix er utviklet av GlaxoSmithKline. Begge vaksinene er typespesifikke og begge er rettet mot de to genotypene som har årsakssammenheng til de fleste tilfellene av livmorhalskreft i store deler av verden, type 16 og 18. Gardasil inkluderer i tillegg to genotyper (6 og 11) som har sammenheng med kjønnsvorter.

---

## FORMÅL

---

I denne rapporten er det foretatt en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot HPV. Rapporten skal inngå som kunnskapsgrunnlag for en faggruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt. Denne faggruppen skal rådggi Helse- og omsorgsdepartementet i spørsmålet om vaksine mot HPV bør tas inn i vaksinasjonsprogrammet i Norge.

---

## METODE

---

Kunnskapsoppsummeringen er utført som en metodevurdering. En utredningsgruppe har bistått Kunnskapssenteret med arbeidet. Det er utført et systematisk litteratursøk, og alle artikler identifisert gjennom litteratursøket ble vurdert med hensyn til relevans og kvalitet.

---

## RESULTATER

---

Totalt er ti randomiserte kontrollerte vaksinasjonsstudier inkludert i rapporten, hvorav to av studiene er oppfølgingsstudier. Det er totalt mer enn 5000 deltagere inkludert i studiene. Fire av publikasjonene har kun evaluert immunrespons og sikkerhet, mens seks publikasjoner også har vurdert effekt av vaksinen mot insident/vedvarende infeksjon, celleforandringer i livmorhalsen (ASC-US, LSIL og HSIL) og/eller histologisk verifiserte forstadier til livmorhalskreft (CIN 1, 2 og 3). I tillegg til analyser i per protokoll populasjonen (PPP) har studiene på Cervarix fremskaffet resultater basert på Intention-To-Treat (ITT) populasjonen, mens studiene på Gardasil viser resultater basert på modifisert ITT (MITT) populasjonen. Disse to populasjonene (ITT og MITT) er tilnærmet identiske i de inkluderte studiene og omhandler kvinner som har fått minst en vaksinedose. Dette vil være populasjonen som er mest representativ ved gjennomføring av et vaksinasjonsprogram. Oppsummert viser resultatene for Cervarix og Gardasil:

### ***Effekt av vaksine mot HPV 16/18 (Cervarix)***

Analyse på ITT populasjonen etter 27 og 48 måneder viste henholdsvis 83 % (62,0-92,4 %,  $p < 0,0001$ ) og 94,4 % (77,9-99,3 %) beskyttende effekt av vaksinen på insident infeksjon. For PPP er beskyttende effekt etter 18 og 48 måneder henholdsvis 91,6 % (64,5-98 %) og 96,9 % (81,3-99,9 %) på insident infeksjon.

Undersøkelse på ITT populasjonen etter 27 og 48 måneder viste henholdsvis 95,1 % (63,5-99,3 %) og 100 % (57,0-100 %) beskyttende effekt av vaksinen på vedvarende infeksjon (minimum to positive HPV-DNA PCR prøver fra den samme virusgenotypen med minst fem eller ti måneders mellomrom). For PPP er beskyttende effekt etter 18 og 48 måneder henholdsvis 100 % (47,0-100 %) og 100 % (33,6-100 %). CIN 2/3 ble kun evaluert i PPP hvor det ikke ble funnet noen tilfeller i vaksinegruppen mot fem i kontrollgruppen. Fem hendelser var for få til å gi et meningsfylt effektestimert.

### ***Effekt av vaksine mot HPV 6/11/16/18 (Gardasil)***

Analyse etter 36 måneder viste 88 % (72-96 %) beskyttende effekt av vaksinen på vedvarende infeksjon (minimum to positive HPV-DNA PCR prøver fra den samme virusgenotypen med minst fire måneders mellomrom eller positiv test ved siste undersøkelse) for MITT populasjonen, og 89 % (70-97 %) beskyttende effekt for PPP. CIN 2/3 ble kun testet i PPP hvor det ikke ble funnet noen tilfeller i vaksinegruppen mot tre i kontrollgruppen. Tre hendelser var for få til å gi et meningsfylt effektestimert.

### ***Sikkerhet***

Ingen av studiene rapporterte om alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. De fleste deltagere, både i intervensjons- og kontrollgruppen, opplevde milde, forbigående symptomer som smerte, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet.

---

## KOMMENTAR

---

Studiene som er inkludert i denne rapporten viste god HPV typespesifikk vaksineeffekt på forebygging av insident/vedvarende infeksjon, samt cytologiske og histologiske effektmål innen det tidsintervallet som er undersøkt. Med hensyn til histologiske effekt-

mål har rapporten et svakt kunnskapsgrunnlag. Oppfølgingstiden er kort (< 4 år) og det kan ikke trekkes konklusjoner om varigheten av vaksineeffekten. Behovet for booster-doser er således ikke klarlagt. Det blir viktig å få mer kunnskap om langtidseffekten av vaksinene.

# Key messages

## Prophylactic vaccines against human papillomavirus

**Background:** More than 120 subgroups of HPV have been identified, and at least 14 of these are oncogenic types. Persistent HPV infections are necessary, but not sufficient for development of cervical cancers. HPV types 16 and 18 cause about 70% of cervical cancers and HPV 6 and 11 cause 90% of anogenital warts. HPV infection is common in sexually active women. Most infections are incidental but some infections are persistent with a higher risk to generate cellular abnormalities. Two vaccines against human papillomavirus are developed, Gardasil® and Cervarix®. Both vaccines are type specific and are directed against the two most common causes of cervical cancer in the world, type 16 and 18. Gardasil, in addition, includes HPV 6 and 11 that are related to anogenital warts.

**Methods:** The systematic review was performed according to general principles of HTA. The work was carried out together with a review team of external professionals. Systematic searches were performed after published systematic reviews and randomized controlled trials in international databases.

**Results:** Ten randomized controlled trials are included in the report, of which two are follow-up studies. More than 5000 participants are included. The studies shows high HPV type specific vaccine efficacy against incident/persistent infections, in addition to cytological and histological endpoints within the tested time interval. No serious adverse events related to vaccination, occurred in either vaccine or control groups. Most included participants, both in the vaccine and control group, had injection site adverse events as pain, swelling and redness. Most adverse events were of mild or moderate intensity.

**Conclusion:** The included studies show high HPV type specific vaccine efficacy against incident/persistent infections, in addition to a limited number of cytological and histological endpoints within the tested time interval. The follow-up time is too short (< 4 years) to conclude about the duration of the vaccine effect. The requirements of booster doses are still unknown. The longterm data regarding effects and sideeffects of the two vaccines will be important.



# English summary

---

## BACKGROUND

---

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (NOKC) was requested by the Norwegian Institute of Public Health to do a health technology assessment (HTA) on the effectiveness of prophylactic vaccines against human papillomavirus (HPV) infection. This part of the report, has evaluated the effectiveness and safety of such vaccines. Part two evaluates the cost-effectiveness and will be published at a later stage.

More than 120 subgroups of HPV have been identified, and at least 14 of these are oncogenic types. Persistent HPV infections are necessary, but not sufficient for development of cervical cancers. HPV types 16 and 18 cause about 70% of cervical cancers and HPV 6 and 11 cause 90% of anogenital warts.

HPV infection is common in sexually active women. Infections with HPV and cellular abnormalities in the cervix are dynamic processes. Most infections are incidental but sometimes the infections become persistent and the risk to generate cellular abnormalities is higher.

Two vaccines against human papillomavirus are developed, Gardasil® and Cervarix®. Gardasil is developed by Merck and is marketed in Europe by Sanofi Pasteur MSD, while Cervarix is developed by GlaxoSmith Kline. Both vaccines are type specific and are directed against the two most common causes of cervical cancer in the world, type 16 and 18. Gardasil, in addition, includes HPV 6 and 11 that are related to anogenital warts.

---

## OBJECTIVE

---

This report is a systematic review of the literature on effect and safety of prophylactic vaccines against human papillomavirus infection. The report will be part of the basis for a working group at the Norwegian Institute of Public Health. The working group shall advise the Ministry of Health and Care Services on the issue if vaccines against HPV will be implemented in the Norwegian vaccination program.

---

## METHODS

---

The work was carried out together with a review team of external professionals. Systematic searches were performed after published systematic reviews and randomized controlled trials in international databases. The literature was evaluated in a stepwise manner according to general principles of HTA. Studies that fulfilled our predetermined inclusion criteria were assessed and summarized.

---

## RESULTS

---

Ten randomized controlled trials are included in the report, of which two are follow-up studies. More than 5000 participants are included. Four of the publications evaluated immunogenicity and safety, while six publications in addition evaluate the efficacy of the vaccines against incident/persistent infection, cytological abnormalities (ASC-US, LSIL, HSIL) and/or cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1, 2 and 3). In addition to analysis performed in the per protocol population (PPP); the studies on Cervarix includes results based on Intention-To-Treat (ITT) population, while the studies on Gardasil includes results based on modified ITT (MITT) population. These two populations (ITT and MITT) are almost identical and include participants who received at least one vaccination. In summary the results for Cervarix and Gardasil are as follows:

### **Efficacy of the vaccine against HPV 16/18 (Cervarix)**

In the ITT analyses, vaccine efficacy was 83% (62.0-92.4%) and 94.4% (77.9-99.3) against incident infection after 27 and 48 months, respectively. In the PPP analyses, vaccine efficacy was 91.6% (64.5-98%) and 96.9% (81.3-99.3%) against incident infection after 18 and 48 months, respectively.

In the ITT analyses, vaccine efficacy was 95.1% (63.5-99.3%) and 100% (57.0-100%) against persistent infection (at least two positive HPV-DNA PCR assays for the same viral genotype separated by at least five or ten months) after 27 and 48 months, respectively. In the PPP analyses, vaccine efficacy was 100% (47.0-100%) and 100% (33.6-100%) against persistent infection after 18 and 48 months, respectively.

In the PPP analyses, no cases of CIN 2/3 were found in the vaccine group compared to five in the control group. There were not possible to calculate any meaningful estimates for this endpoint.

### **Efficacy of the vaccine against HPV 6/11/16/18 (Gardasil)**

After 36 months follow-up, vaccine efficacy was 88% (72-96%) against persistent infection (at least two positive HPV-DNA PCR assays for the same viral genotype separated by at least four months or positive test during the last visit before lost to follow-up ) in the MITT cohort and 89% (70-97%) in the per protocol cohort. In the PPP analyses, no cases of CIN 2/3 were found in the vaccine group compared to three in the control group. There were not possible to calculate any meaningful estimates for this endpoint.

### **Safety**

No serious adverse events related to vaccination, occurred in either vaccine or control groups. Most included participants, both in the vaccine and control group, had injection site adverse events as pain, swelling and redness. Most adverse events were of mild or moderate intensity.

---

## COMMENTS

---

The included studies show high HPV type specific vaccine efficacy against incident/persistent infections, in addition to cytological and histological endpoints within the tested time interval. The follow-up time is too short (< 4 years) to conclude about the duration of the vaccine effect. The requirements of booster doses are still unknown. The longterm data regarding effects and sideeffects of the two vaccines will be important.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>14</b>
<b>ORDLISTE</b>	<b>15</b>
<b>1. INNLEDNING</b>	<b>17</b>
Humant papillomavirus	17
Forekomst av CIN i Norge	23
Det norske Cervixscreeningprogrammet	24
Vaksiner mot HPV	26
<b>2. METODE</b>	<b>27</b>
Valg av studier	27
Litteratursøk	28
Vurdering av identifisert litteratur	28
Bedømmelse av kvalitet og validitet	29
<b>3. RESULTAT</b>	<b>30</b>
Litteratursøk	30
Identifiserte studier på immunrespons	31
Identifiserte studier til vurdering av effekt og sikkerhet	32
Sikkerhet	38
<b>4. DISKUSJON</b>	<b>45</b>
Generell diskusjon av dokumentasjonsgrunnlaget med hensyn til effekt	45
<b>5. KONKLUSJON</b>	<b>48</b>
<b>6. REFERANSER</b>	<b>49</b>
<b>7. VEDLEGG</b>	<b>52</b>
Vedlegg 1. Søkestrategier ved databasesøk	52
Vedlegg 2. Skjema for kvalitetsvurderinger	57
Vedlegg 3. Mottatte artikler fra legemiddelindustrien	58

Vedlegg 4. Ekskluderte studier	60
Vedlegg 5. Evidenstabeller	61

---

# Forord

Denne rapporten er første del av et oppdrag fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, med fokus på vurdering av effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot humant papillomavirus (HPV). Helseøkonomiske analyser er pågående og publiseres i en egen rapport.

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe som ble etablert i juni 2006. Prosjektgruppen har bestått av:

- Overlege G. Cecilie Alfsen, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo
- Avdelingsdirektør Berit Feiring, Avd. for vaksine, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Seniorforsker Finn Egil Skjeldestad, Epidemiologisk forskning, SINTEF helse, Trondheim
- Overlege Rita Steen, Avd. for screeningbasert forskning, Kreftregisteret, Oslo

Seniorforsker Ellen Nilsen fra Kunnskapssenteret har vært prosjektleder.

Forsker Ingvil Sæterdal har bidratt under utvelgelse av abstrakt, lesing av artikler og utarbeidelse av rapporten. Litteratursøket ble utført i samarbeid med bibliotekar Sari S. Ormstad. Forskningslederne Inger N. Norderhaug og Marianne Klemp Gjertsen har også bidratt. Alle er ansatt ved Kunnskapssenteret.

Ekstern fagfelleevaluering er utført av seksjonsoverlege, professor Bjørn Hagmar, Avdeling for patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo og overlege, Dr. Gunnar Balle Kristensen, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo

Alle medlemmer i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Finn Egil Skjeldestad har redegjort for at han har arbeidet for Merck i flere prosjekter som omhandler HPV. Han har vært leder for et prosjekt som studerer "Naturlige forløp av HPV-infeksjoner HPV-6,-11,-16 og -18" blant unge kvinner. Samtidig har han vært norsk hovedutprøver for HPV-vaksinestudien "Future II". I denne studien har Skjeldestad vært medlem av Steering Committee, Publication Committee og Committee for Long-term follow-up study in the Nordic Cancer Registries. Han har avsluttet sitt samarbeid

med Merck hva gjelder vaksinasjonsstudiene, men deltar i publiseringen av "Natural history study".

Berit Mørland  
*Assisterende direktør*

Marianne K. Gjertsen  
*Forskningsleder*

Ellen Nilsen  
*Seniorforsker, prosjektleder*

---

## Problemstilling

I denne rapporten er det foretatt en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot HPV. Rapporten skal inngå som kunnskapsgrunnlag for en faggruppe nedsatt av Nasjonalt folkehelseinstitutt. Denne faggruppen skal rådggi Helse- og omsorgsdepartementet i spørsmålet om vaksine mot HPV bør tas inn i vaksinasjonsprogrammet i Norge.



---

## Ordliste

<b>PCR:</b>	Polymerase chain reaction
<b>HPV:</b>	Humant papillomavirus
<b>ASCUS:</b>	Atypiske skvamøse celleforandring av usikker betydning
<b>CIN:</b>	Cervikal intraepitelial neoplasi
<b>LSIL:</b>	Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon
<b>HSIL:</b>	Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon
<b>AIS:</b>	Adenocarcinoma in situ
<b>Per protokoll populasjon (PPP populasjon):</b>	Deltagere som har fått alle tre doser med vaksine eller placebo, som er negative for relevant(e) HPV typer ved start og avslutning av vaksinerings, og som ikke har avveket fra protokollen.
<b>Intensjon til å behandle pop. ITT populasjon:</b>	Intention-To-Treat populasjon. Alle deltagere i en studie blir analysert i den gruppen de ble fordelt til, uavhengig av om de fikk tiltaket eller ikke. Artikler inkludert i vår rapport definerer denne populasjonen som deltagere som fikk minst en vaksine- eller placebodose, som var seronegative og negative for HPV-DNA ved studiestart og hvor det var tilgjengelige data for undersøkelse av effektmål.

- MITT-1:** Modifisert Intention-To-Treat-1 populasjon. Delta-  
gere som fikk minst en vaksine- eller placebodose  
og som var seronegative og DNA negative i for-  
hold til de(n) relevant(e) HPV typer ved stu-  
diestart.
- MITT-2:** Modifisert Intention-To-Treat-2 populasjon. Delta-  
gere som fikk minst en vaksine- eller placebodose  
uavhengig av HPV-test resultater

---

# 1. Innledning

---

## HUMANT PAPILLOMAVIRUS

---

### Genitale infeksjoner med humant papillomavirus

Papillomvirus tilhører en gruppe DNA-virus som sammen med polyomavirus inngår i familien papovavirus. Viruspartikkelen består av et dobbelttrådet, sirkulært DNA-molekyl på ca 8 000 nukleinsyrepar omgitt av en proteinkappe. De ulike delene av genomet er kjent og noen områder koder for funksjonelle egenskaper (E-områdene; transkripsjon, replikasjon, og proteiner med onkogene egenskaper (E6/E7) osv.), mens andre koder for strukturelle egenskaper (L-områdene; "kapsidproteiner" som har antigene egenskaper). Viruset har lett for å befestes i de basale lagene av hud og slimhinner (1).

DNA-sekvensering har identifisert over 120 undergrupper av humant papillomavirus (HPV), og de ulike typene er klassifisert med nummer etter hvert som de er oppdaget. Avhengig av virustypenes kreftfremkallende egenskaper (ved livmorhalskreft) har man kategorisert HPV-virusene i "høyrisikotyper med hensyn til kreftutvikling" (High Risk HPVs; 16, 18, 26, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 og 82) og "lavrisiko typer for kreft" (Low Risk HPVs; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 og 81) (2).

Det er identifisert minst 14 HPV-typer med kreftfremkallende egenskaper (3). Uavhengig av kvinnenes bosted samt etnisk og sosial bakgrunn, dominerer HPV-16 og HPV-18 i cellekjernene i kreftvev fra livmorhalsen (3;4). HPV-16 og HPV-18 påvises hos 70 % av kvinner med livmorhalskreft, mens lavrisikotypene HPV-6 og HPV-11 påvises i 90 % av alle kjønnsvorter.

HPV er vanlig forekommende hos seksuelt aktive kvinner. I kohortestudier, der det er tatt regelmessige prøver over flere år, har inntil 60 % av studiedeltagerne fått påvist minst en HPV-infeksjon (5;6), mens kun et fåtall har fått påvist celleforandringer. Kroppens eget immunforsvar bekjemper infeksjonene i løpet av dager/måneder (5;6). Genital HPV infeksjon er hyppigst i de yngre aldersgruppene og avtar med alderen (7).

Infeksjoner med HPV og celleforandringer i livmorhalsen er dynamiske prosesser.

De aller fleste infeksjonene går over av seg selv og etterlater ingen celleforandringer eller kjønnsvorter. Hos noen få blir infeksjonene persisterende (vedvarende) og da er risikoen for utvikling av celleforandringer større (8). Det finnes mange typer celleforandringer og de beskrives som en sammenhengende utvikling av stadier hvor det er progresjon, regresjon eller status quo. Den onkogene prosessen starter med en HPV infeksjon i normale celler, og utvikler seg videre til lette, moderate og grove celleforandringer før en eventuell kreftdiagnose stilles. Flertallet av de lette celleforandringene går spontant tilbake (9), mens det er færre moderate (8;10) og grove celleforandringer som går i regresjon. Grove celleforandringer som ikke blir behandlet, vil over år kunne utvikle seg til kreft i 20-40 % av tilfellene (11;12). HPV-infeksjoner er hyppigst i begynnelsen av 20-årene, mens behandlingstrengende celleforandringer påvises hyppigst tidlig i 30-årene. Medianalderen for livmorhalskreft er 52 år.

HPV-infeksjoner med høy- og lavrisiko typene forekommer i normale celler i livmorhalsen (5-7;13;14), i lette (15), moderate (13;16;17), grove celleforandringer (13;16;17) og livmorhalskreft (3;4). Prevalensen av høyrisikotypene HPV-16 og HPV-18 øker fra normale/lette celleforandringer til moderate/grove celleforandringer (14-17) og kreft (3;4). For de andre høyrisikotypene er prevalensen relativt stabil, med lave forekomster i de ulike cytologiske/histologiske diagnosene (3;4;13-17).

### **Påvisning av HPV fra livmorhalsmateriale**

Det er utviklet flere tester for påvisning av HPV. De ulike testene identifiserer gensekvenser til de ulike proteinene som HPV-genomet koder for (E6, E7 og L1). Det blir brukt konsensusprimere og typespesifikke primere. Konsensusprimere påviser generelle områder som er like for de HPV-typene som inngår i testen, mens typespesifikke primere påviser gensekvenser som er spesifikke for en spesifikk type.

Den første kommersielle testen på markedet var Hybrid Capture<sup>TM</sup> (Digene). Denne testen er basert på at prøven som inneholder HPV DNA hybridiseres med en spesifikk HPV RNA probe cocktail og avleses optisk.

PCR analyser kan identifisere HPV-gensekvenser fra et bredt spekter av HPV-typer ved å bruke konsensus- eller typespesifikke primere som amplifiserer tilstedeværende virustyper. Testen Microwell Plate System (Roche) er eksempel på en test som påviser typespesifikke HPV ved hjelp av amplifisering av DNA.

En tredje test på markedet er Pretect HPV proofer (NorChip AS) som påviser tilstedeværelse av full-lengde E6/E7 mRNA som aktivt produserer E6/E7 onkogene proteiner.

Kunnskapssenteret arbeider med to rapporter som skal se på HPV testers testegenskaper, HPV DNA tester og HPV RNA tester ([www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)).

### **Cytologisk og histologisk diagnostikk fra cervix**

#### ***Cytologi - metoder***

Celleprøver fra livmorhalsen avdekker forstadier til livmorhalskreft. I cellene forårsaker HPV karakteristiske forandringer. Utvikling av HPV-assosiert atypi og malignitet skjer som regel i overgangssonen (transformasjonssonen) mellom plateepitelet på ytre mormunn/portio og kjertelepitelet i livmorhalsen/cervix. Denne overgangen er ofte relativt lett synlig på mormunnen hos unge kvinner, og er derfor tilgjengelig for celleprøvetaking. Hos eldre kvinner trekker overgangssonen seg inn i livmorhalskanalen, noe som kan gi problemer med å få tatt representative prøver.

Prøvene kan tas både med spatel fra ytre mormunn og børste fra livmorhalsen og kan enten strykes ut på objektglass og fikseres før forsendelse til laboratoriet (utstryksmetode), eller overføres til en standardisert væske tilsatt fikseringsmiddel (væskebasert metode) og sendes til laboratoriet. Fra væskebaserte prøver sentrifugeres cellene, overføres til objektglass og fikseres deretter. Fordelen med væskebasert metode er at artefakter som følge av feil i utstryksmetode, uttørring osv. kan unngås fordi undersøkende laboratorium har kontroll med prepareringen. Supernatanten (overskuddsmateriale) kan i tillegg benyttes til HPV-undersøkelser, forutsatt at man har gode rutiner for å unngå forurensing. Celleprøver fra begge metoder farges med Papanicolaous fargemetode og benevnes i litteraturen ofte som "PAP-smears". Utstryksmetodene gir et noe ulikt cellebilde. Bytting eller alternering av metoder krever derfor grundig opplæring av screeningpersonale og leger. I HPV-vaksine studiene benyttes utelukkende væskebasert metode.

### ***Cytologi - nomenklatur***

Det amerikanske Bethesda-systemet er i dag det mest brukte klassifikasjonssystemet innen cytologisk cervix-diagnostikk. Systemet standardiserer terminologien med klare definisjoner av hver diagnose. Dette gir bedre reproducerbarhet. Systemet har vært revidert tre ganger, i 1988, 1991 og 2001. Retningslinjene med eksempler på funn og klassifikasjon er dokumentert i utfyllende atlas (18), som kontinuerlig oppdateres på nett (19).

I HPV-vaksine studiene benyttes både Bethesda 1991 (20) og Bethesda 2001 (21). Forskjellene er små når det gjelder de enkelte diagnosene og innebærer først og fremst en differensiering av usikre, atypiske funn i plateepitelet og en større grad av spesifisitet av atypiske funn i kjertelepitelet (Tabell 1.1). Det fremheves at cytologisk klassifikasjon ikke er å oppfatte som endelige diagnoser, men som funn som må følges opp, med histologiske og om nødvendig molekylærbiologiske metoder.

**Tabell 1.1. Viktigste forskjeller mellom Bethesda 1991 og Bethesda 2001 klassifikasjonen.**

General differences, introduced in 2001:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• The type of specimen taken, the notion of an automated examination and carrying out complimentary techniques (HPV testing)</li> <li>• The "descriptive diagnosis" category becomes "interpretation/results"</li> </ul>	
Bethesda 1991	Bethesda 2001
	SQUAMOUS CELL
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	Atypical squamous cell <ul style="list-style-type: none"> <li>• of undetermined significance (ASC-US)</li> <li>• cannot exclude HSIL (ASC-H)</li> </ul>

	Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): encompassing HPV, mild dysplasia, CIN1
	High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL): encompassing moderate and severe dysplasia, CIS/CIN2 and CIN3 <ul style="list-style-type: none"> <li>with features suspicious for invasion (<i>if invasion is suspected</i>)</li> </ul>
	Squamous cell carcinoma (SCC)
	GLANDULAR CELL
Atypical glandular cells <ul style="list-style-type: none"> <li>of undetermined significance (AGUS)</li> <li>probably neoplastic (including adenocarcinoma in situ AIS)</li> </ul>	Atypical <ul style="list-style-type: none"> <li>Endocervical cells (NOS or specify)</li> <li>Endometrial cells (NOS or specify)</li> <li>Glandular cells (NOS or specify)</li> </ul>
	Atypical <ul style="list-style-type: none"> <li>Endocervical cells, favor neoplastic</li> <li>Glandular cells, favor neoplastic</li> </ul>
	Endocervical adenocarcinoma in situ
	Adenocarcinoma

Historisk har man i Norge ikke fulgt Bethesda-systemet, men basert cytologi-klassifikasjonen på nomenklatur lik den som benyttes i histologien. Fra 1.1.2005 ble Bethesda-klassifikasjonen også tatt i bruk i screeningprogrammet i Norge. Den nye screeningremissen gir en oversikt over tidligere og ny nomenklatur i Norge, inklusive kliniske anbefalinger for oppfølging av de ulike diagnosene (Tabell 1.2).

Tabell 1.2. Kvalitetsmanual, Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft, Kreftregisteret 2005. (www.kreftregisteret.no)

Kode og tekst fram til 31.12.2004	Nye M-koder	Diagnose tekst	Anbefalt oppfølging
<b>09000</b> Ingen diagnose/uegnet prøve	09010	Materiale uegnet for diagnostikk. For eksempel knust glass, ikke utfyllt remisse og lignende.	Ny celleprøve innen 6 mnd
<b>09000</b> Ingen diagnose/uegnet prøve	09010	Materiale uegnet for diagnostikk, med mer enn 50-75% av epitelcellene dekket av blod, betennelsesceller eller annen forurensning	Ny celleprøve og HPV test om 6 mnd
<b>00100</b> Normal/benign	00100	Normal morfologi i UNS	Ny celleprøve om 3 år
	00110	Normal morfologi, men mangler endocervikalt sylinderepitel eller metaplastisk epitel	Ny celleprøve om 3 år
	00120	Normal morfologi, men 50-75% av epitelcellene er dekket av blod, betennelsesceller eller annen forurensning	Ny celleprøve om 3 år
<b>69000</b> Sannsynlig benign m/kontroll	69100	ASC-US. Irregulære plateepitelceller med forandringer av usikker betydning	Ny celleprøve og HPV test om 6 mnd
<b>80001</b> Usikker benign/malign	80701	ASC-H. Irregulære plateepitelceller med forandringer som kan gi mistanke om høygradig lesjon, men som ikke fyller alle kriteriene til diagnosen HSIL	Kolposkopi og biopsi
<b>76700</b> HPV/condylom utgår	69701	LSIL. Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon	Ny celleprøve og HPV test om 6 mnd
<b>74006</b> Lett dysplasi (CIN I) utgår			
<b>74007</b> Moderat dysplasi (CIN II) utgår	80752	HSIL. Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon	Kolposkopi og biopsi
<b>80702</b> Grovt dysplasi/karsinoma in situ (CIN III) utgår			
<b>80703</b> Plateepitelkarsinom	80703	Plateepitelkarsinom. En malign infiltrerende tumor bestående av plateepitel	Kolposkopi og biopsi
<b>81401</b> Irregulært sylinderepitel	81401	AGUS. Irregulært sylinderepitel/kjertelepitel av usikker opprinnelse og/eller signifikans	Kolposkopi og biopsi

		Enten endocervikale celler eller endometrieceller som viser kjerneforandringer utover det som sees ved reaktive eller reparative forandringer, men mangler trekene til ACIS, respektive et infiltrerende karsinom	
<b>81402</b> <b>Atypisk sylinderepitel</b>	81402	ACIS. Adenokarsinoma in situ	Kolposkopi og biopsi
<b>81403</b> <b>Adenokarsinom av endocervikal type</b>	81403	Adenokarsinom UNS. En malign infiltrerende tumor bestående av endocervicale celler	Kolposkopi og biopsi
<b>80103</b> <b>Karsinom UNS</b>	80103	Karsinom UNS (koden benyttes for alle andre invasive lesjoner i cervix, nærmere klassifisering gjøres evt. i tekstfeltet)	Kolposkopi og biopsi
<b>80006</b> <b>Metastaser</b>	80006	Metastase fra malign uklassifiserbar tumor (koden brukes selv om det er mulig å klassifisere tumor)	Kolposkopi og biopsi
	80009	Usikker primær tumor eller metastase	Kolposkopi og biopsi

### **Histologi - metoder**

Vevsprøve/biopsi tas som følge av cytologiske forandringer. Resultatet av vevsprøveundersøkelsen defineres som referansestandard og den histologiske diagnosen bestemmer videre oppfølging og behandling. Vevsprøve fra livmorhalsen tas i forbindelse med kolposkopisk undersøkelse av mormunnen. Kolposkopet tillater en forstørrelse på 6-40 ganger. Målrettede biopsier tas fra fortrinnsvis unormale områder. Ved positivt cytologisk funn uten synlige suspekter områder ved kolposkopi, tas såkalte "blinde" eller "tilfeldige" biopsier fra flere steder i overgangssonen.

### **Histologi - nomenklatur**

#### *Plateepitel:*

Atypiske funn i plateepitelet har vært klassifisert på flere måter. Internasjonalt har man gått fra inndeling av forstadier i fire grupper (lett dysplasi, moderat dysplasi, grov dysplasi, carcinoma in situ) til tre grupper i Cervikal Intraepitelial Neoplasi (CIN)-systemet:

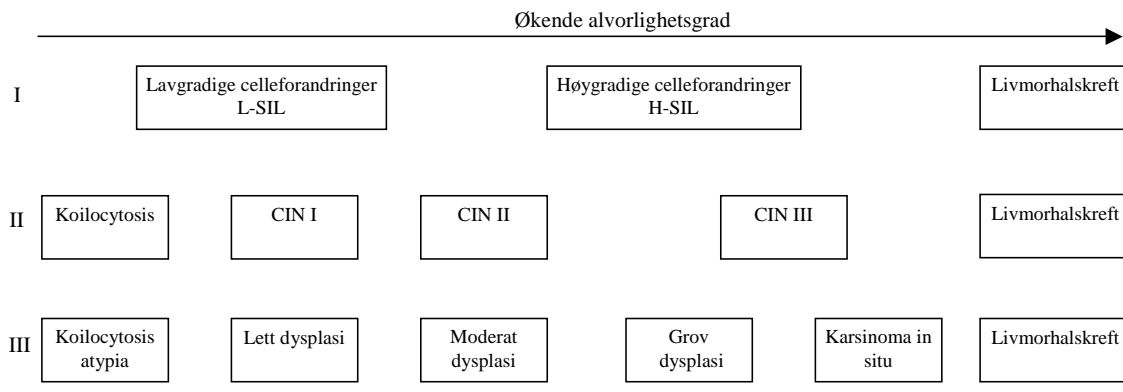
- CIN 1 (omfatter HPV og lett dysplasi)
- CIN 2 (omfatter moderat dysplasi)
- CIN 3 (omfatter grov dysplasi og carcinoma in situ)

CIN-systemet benyttes i alle aktuelle vaksinstudier.



Det er sterke argumenter for ytterligere å redusere de diagnostiske gruppene (22) og klassifisere HPV-forandringer/kondylom og CIN 1 som lavgradig SIL (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion) og CIN 2 og 3 som høygradig SIL (High grade Squamous Intraepithelial Lesion).

I Norge har man ikke en fastlagt nasjonal standard, men de fleste patologiavdelinger har benyttet CIN-nomenklaturen det siste tiåret, ofte som supplement til eldre nomenklatur (for eksempel "dysplasi av moderat grad/CIN 2").



**Figur 1.1** sammenfatter de ulike klassifikasjonssystemer for atypier i plateepitel på cervix.

#### *Kjertelepitel:*

Graderingen av forstadier i kjertelepitelet etter mal for beskrivelse av plateepitel har vært forsøkt, men er av biologiske årsaker vanskelig og lite hensiktsmessig. Skåringssystemer for bedre å kunne skille benigne, reaktive forandringer fra atypi/dysplasi og adenocarcinoma in situ (AIS) har vært foreslått (23), men har ikke fått gjennomslag. Bruken og definisjonen av begrepene "atypi" eller "dysplasi" som undergrupper av AIS varierer derfor både nasjonalt og internasjonalt. Mange patologer foretrekker i dag betegnelsen AIS om alle sikre atypiske forandringer i kjertelepitelet uten forsøk på gradering. Derfor utredes alle kjertelepitelforandringer med kolposkopi eventuelt biopsi (se tabell 1.2)

---

## FOREKOMST AV CIN I NORGE

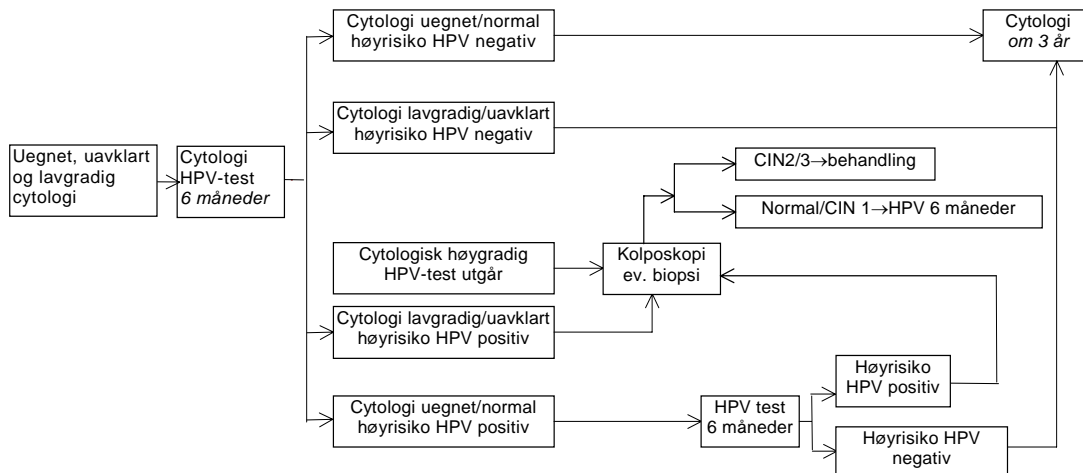
---

Innenfor det norske screeningprogrammet tas det årlig 400 000-500 000 celleprøver. De fleste prøvene er normale, 1,4 % viser alvorlige celleforandringer som krever videre utredning og behandling, mens ca. 5 % av prøvene viser lavgradige celleforandringer eller er uavklarte slik at prøven må gjentas eller følges opp spesielt. 30-60 % av de lavgradige celleforandringer og 12-22 % av de alvorlige celleforandringene vil forsvinne av seg selv, men per i dag er det ingen metode til å predikere hvilke lesjoner som har potensiale til å utvikle seg videre til kreft.

I Norge anbefaler Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft celleprøve hvert tredje år for kvinner med normalt celledilde. Er det mistanke om eller påvises alvorlige celleforandringer eller kreft skal

pasienten henvises til diagnostikk med kolposkopi og biopsi for histologisk verifisering av den cytologiske diagnosen. Er celleprøven definert som uegnet, tolkningen er usikker eller det påvises lavgradig atypi anbefales ny celleprøve og HPV-test etter 6 måneder (se figur 1.2).

**Fig. 1.2. Oppfølging av kvinner med uegnet, uavklart eller lavgradig cytologi. Kvinnene innkalles etter 6 mnd. for ny cytologi og HPV-test.**



I Norge henvises årlig ca. 5000 pasienter til utvidet diagnostikk på grunn av celleforandringer. Årlig diagnostiseres det i underkant av 3000 behandlingstrengende kvinner med CIN2 eller mer. Av disse behandles majoriteten med å fjerne et kjegleformet stykke av livmorhalsen (konisering), mens ca. 3 % får hele livmoren fjernet (data fra Kreftregisteret).

---

## DET NORSKE CERVIKSCREENINGPROGRAMMET

---

Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft har til formål å forhindre utvikling av kreft i livmorhalsen ved å oppdage og behandle forstadier som ubehandlet kan føre til livmorhalskreft.

Stortinget besluttet i 1991 at det skulle etableres en nasjonal masseundersøkelse mot livmorhalskreft og at Kreftregisteret skulle være ansvarlig for oppbygging, gjennomføring og evaluering av programmet. Før dette ble bestemt hadde det i Norge foregått en betydelig uorganisert screening med høyt forbruk av celleprøver forbundet med store kostnader, men med liten effekt på forekomst av sykdommen.

I 1995 ble Masseundersøkelsen mot livmorhalskreft gjort landsdekkende. Organiseringen av programmet baserer seg på data fra ulike spesialregistre: cytologiregisteret, histologiregisteret, CIN-registeret, HPV-registeret, Kreftregisterets hoveddatabase, dødsårsaksregisteret og folkeregisteret. Kreftregisteret sammenholder opplysninger fra de ulike registrene og sender ut invitasjonsbrev

(påminnelse) til kvinner i aldersgruppen 25 – 69 år som ikke har reservert seg mot å delta i programmet og som ikke har tatt prøve i løpet av de siste tre årene. Brevet inneholder informasjon om livmorhalskreft og forstadier og om muligheten for å forebygge kreft gjennom å ta regelmessige celleprøver fra livmorhalsen. Innenfor masseundersøkelsesprogrammet er det også etablert rutiner for purring, oppfølging, kvalitetssikring og evaluering av prøvetaking, prøveresultater, utredning og behandling.

Hovedmålsettingen med programmet er å redusere antall tilfeller av livmorhalskreft og dermed dødeligheten av sykdommen. Dette håper man å kunne oppnå ved en høy deltakelse og en høy kvalitet på det arbeidet som gjøres innenfor masseundersøkelsesprogrammet.

Fra 1995 har forbruket av celleprøver blant unge kvinner blitt redusert samtidig som man har registrert en økning i antall celleprøver fra kvinner over 50 år. Andelen kvinner i aldersgruppen 25-69 år som tar celleprøver hvert tredje år er nå 80 % (dekningsgrad).

Likevel viser norske tall at det er et potensial for forbedring av programmet. Mer enn halvparten av de kvinner som får diagnostisert livmorhalskreft i Norge i dag har ikke tatt celleprøve de siste 10 årene før diagnosen stilles. Den viktigste oppgaven i programmet er altså å få flere kvinner til å ta celleprøve. Videre er det vist at 28 % av kvinner som får diagnosen plateepitelkreft har hatt en normal celleprøve mindre enn 3 år før diagnosen ble stilt. Samtidig er det vist at kvinner med usikre celleforandringer har opp til 4 ganger økt risiko for utvikling av høygradige celleforandringer som er behandlingskrevende (24). Skal man ta konsekvensen av disse funnene må man i tillegg til å arbeide for et høyere fremmøte blant kvinner i screeningalder, arbeide for å finne nye og bedre diagnostiske metoder og tester for påvisning av celleforandringer som krever behandling. Tester for å detektere infeksjon med høyrisiko HPV er et eksempel på en slik metode.

I tabell 1.3 vises nye tilfeller av livmorhalskreft for årene 1995-2004 (25)

**Tabell 1.3. Nye tilfeller av livmorhalskreft etter alder, 1995 – 2004**

År/	Totalt antall tilfeller av livmorhalskreft
1995	342
1996	333
1997	333
1998	346
1999	285
2000	283
2001	299
2002	305
2003	296
2004	272

---

## VAKSINER MOT HPV

---

Flere ulike vaksiner er brukt i de kliniske studiene som er vurdert. Alle vaksinene er typespesifikke og består av viruslignende partikler (VLP<sub>er</sub>) fra L1 kapsid proteinet fra en eller flere HPV typer: HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-16/18 og HPV-6/11/16/18.

Vaksinene er produsert av tre ulike produsenter: Merck (HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-6/11/16/18), GlaxoSmithKline (HPV-16/18) og Novavax (HPV-16). Det er gitt tre doser vaksine i alle studiene, men doseringsintervallene varierer. Vaksinene fra Merck er gitt ved 0, 2 og 6 måneder, GlaxoSmithKline's vaksine ved 0, 1 og 6 måneder og vaksinen produsert av Novavax ble gitt ved 0, 1 og 4 måneder.

Gardasil (HPV-6/11/16/18) produsert av Merck har fått markedsføringstillatelse i EU og Norge, mens det er søkt om markedsføringstillatelse for Cervarix (HPV-16/18) fra GlaxoSmithKline.

### **Gardasil**

Gardasil består av L1 VLP<sub>er</sub> fra HPV type 6, 11, 16 og 18, produsert i gjærceller ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. De viruslignende partiklene er absorbert på en aluminium adjuvans (aluminium hydroksyfosfatsulfat 225 µg Al). Vaksinen inneholder 20 µg av HPV type 6 L1 protein, 40 µg HPV type 11 L1 protein, 40 µg HPV type 16 L1 protein og 20 µg HPV type 18 L1 protein.

Vaksinen som markedsføres i Europa av Sanofi Pasteur MSD, har fått markedsføringstillatelse i EU og kom på markedet i Norge i desember 2006.

*Godkjent indikasjon for Gardasil i EU og i Norge:*

"Gardasil er en vaksine som skal forhindre høygradig intraepitelial neoplasi, (CIN 2/3), cervixcancer, høygradige vulvadysplastiske lesjoner (VIN 2/3) og kjønnsvorter (condyloma acuminata) som har årsakssammenheng med HPV typene 6, 11, 16 og 18. Indikasjonen er basert på utprøving hos voksne kvinner fra 16 til 26 år og immunrespons hos 9 til 15 år gamle barn og ungdom. Beskyttelseeffekt er ikke undersøkt hos menn. Bruken av Gardasil skal følge offentlige anbefalinger" (26)

### **Cervarix**

Cervarix er en bivalent HPV-16/18 vaksine, som inneholder 20 µg av HPV 16 L1 viruslignende partikler og 20 µg av HPV 18 L1 viruslignende partikler, uttrykt i et Baculovirus system.

Vaksinen inneholder en adjuvans, ASO<sub>4</sub> som består av 500 µg aluminiumhydroksyd og 50 µg 3-deacylert monofosforyl lipid A (MPL).

GlaxoSmithKline har søkt om markedsføringstillatelse for vaksinen i EU (inkludert Norge).

---

## 2. Metode

Protokollen for dette arbeidet er publisert på Kunnskapssenterets nettsider ([www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)).

### **Mandat**

Hensikten med denne kunnskapsoppsummeringen er å foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen vedrørende:

- Effekt og sikkerhet ved bruk av vaksiner mot humant papillomavirus (delrapport 1)
- Helseøkonomisk analyse ved bruk av vaksiner mot humant papillomavirus (delrapport 2)

---

### **VALG AV STUDIER**

---

Utredningsgruppens arbeid er basert på et systematisk litteratursøk. I tillegg til kriterier til studiepopulasjon, intervensjon og effektmål er det stilt kriterier til studiekvalitet (studiedesign og gjennomføring).

Det ble kun inkludert studier som oppfylte følgende kriterier:

#### *Intervensjon:*

Bruk av profylaktiske vaksiner mot humant papillomavirus

#### *Populasjon:*

Kvinner og menn uansett aldersgruppe

#### *Effektmål:*

- Immunrespons
- Akutt / vedvarende infeksjon
- Unormale plateepitelceller/usikre celleforandringer i plateepitel i livmorhalsen / ASC-US
- Lavgradig skvamøs intraepitelial lesjon (LSIL)
- Høygradig skvamøs intraepitelial lesjon (HSIL)
- Cervikal intraepitelial neoplasi (CIN)
- Vulva intraepithelial neoplasi (VIN)
- Kjønnsvorter
- Bivirkninger / uønskede hendelser

#### *Studiedesign:*

- Systematiske oversikter (Systematic reviews (SR), Cochrane reviews)
- Randomiserte kontrollerte studier
- Kontrollerte studier
- Helseøkonomiske studier

#### *Språk:*

Engelskspråklige artikler samt artikler med engelsk abstrakt. Skandinaviske artikler.

#### *Eksklusjonskriterier:*

Studier som omhandler terapeutiske vaksiner

---

## LITTERATURSØK

---

Det ble gjennomført systematisk søk i følgende databaser:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Controlled Trials Register (CTR) DARE, HTA)
- Medline
- Embase

Det ble utarbeidet et søk som tok sikte på å favne all relevant litteratur i henhold til mandatet. Detaljert søkestrategi er beskrevet i vedlegg 1. Søket er sist oppdatert oktober 2006.

Grunnen til at det ble utført et søk etter systematiske oversikter var at Kunnskapssenteret ønsket å gjøre en Cochrane oversikt på emnet. Det ble imidlertid opplyst fra "the Cochrane Gynaecological Cancer Group" at en belgisk gruppe (Marc Arbyn og medarbeidere) allerede har startet et slikt prosjekt.

Det ble sendt en henvendelse til legemiddelfirmaene, som kommer til å markedsføre vaksinene i Norge, for tilbakemelding på utkast til studieprotokoll og om å bistå arbeidet med innsendelse av relevant dokumentasjon. Dokumentasjonen som ble sendt fra legemiddelfirmaene ble vurdert etter de samme kriterier som litteraturen funnet ved litteratursøk.

---

## VURDERING AV IDENTIFISERT LITTERATUR

---

Alle artikler identifisert gjennom litteratursøket eller som ble tilsendt fra legemiddelfirmaene, ble vurdert med hensyn til relevans ved at minst to personer gjennomgikk titler og eventuelle abstrakter i henhold til protokoll. Medlemmene av utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre i fulltekst alle studier som var mulige kandidater for inklusjon både med hensyn til relevans og kvalitet.

Uenighet ble avklart ved diskusjon i utredningsgruppen.

---

## BEDØMMELSE AV KVALITET OG VALIDITET

---

Alle de inkluderte studiene undergikk kritisk vurdering med hensyn til relevans, kvalitet og validitet i henhold til internasjonalt aksepterte kriterier (27).

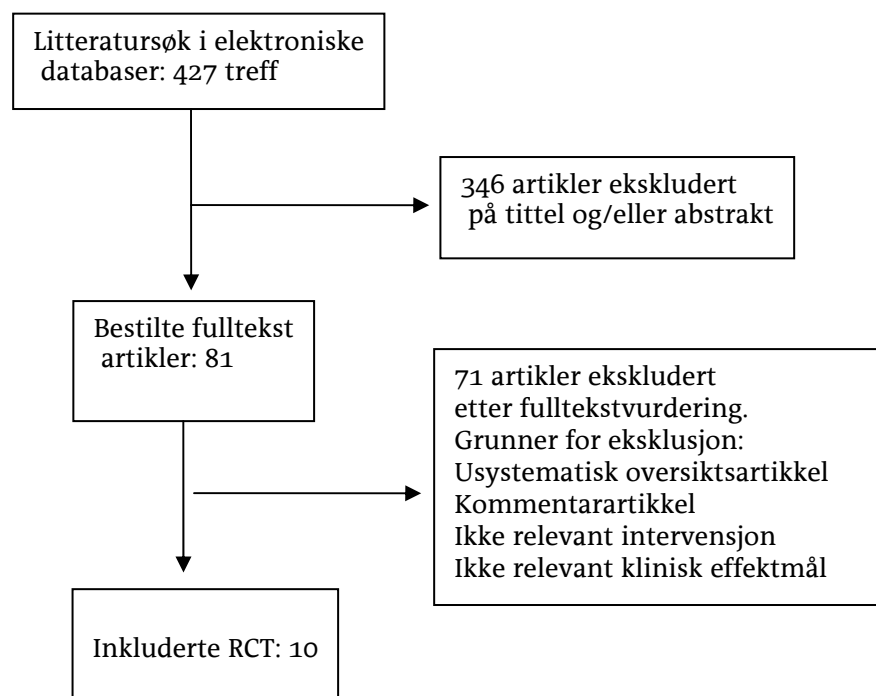
Første ledd i vurdering av intern validitet er fastsettelse av studiedesign. En studietype plassert høyt opp i studiehierarkiet er som regel i mindre grad beheftet med systematiske feil enn en studietype plassert lavere i hierarkiet (for eksempel randomiserte kontrollerte studier versus ikke-kontrollerte studier).

Neste ledd i vurderingen av intern validitet er vurdering av studiens utforming og gjennomføring. Til hjelp for vurdering av metodisk kvalitet er det utarbeidet såkalte sjekklister for ulike studiedesign. En sjekkliste består av et sett spørsmål som setter fokus på viktige kvalitetskriterier som må være oppfylt for at studien kan vurderes å være av høy kvalitet. Sjekklisterne brukt i foreliggende metodevurdering finnes i vedlegg 2.

### 3. Resultat

#### LITTERATURSØK

Det ble utført et søk i juni 2006, som ble oppdatert i oktober 2006. Filter for randomiserte kontrollerte studier og kontrollerte studier ble brukt. Det ble funnet 427 referanser, der 81 artikler ble vurdert i fulltekst, og ti av disse publikasjonene oppfylte inklusjonskriteriene. De inkluderte artiklene var randomiserte kontrollerte forsøk hvor vaksine ble sammenlignet med placebo eller en annen aktiv vaksine. Dokumentasjonen som ble mottatt fra legemiddelfirmaene inneholdt ingen ytterligere publiserte studier som oppfylte inklusjonskriteriene (vedlegg 3 og 4). Resultatet av litteratursøket er vist i figur 3.1.



Figur 3.1. Flytdiagram av litteratursøk



---

## IDENTIFISERTE STUDIER PÅ IMMUNRESPONS

---

Det ble funnet fire randomiserte kontrollerte studier som rapporterte immunrespons og sikkerhet som primære effektmål. Studiene er oppsummert i tabell 3.1, og evidenstabeller som omhandler dem er samlet i vedlegg 5. Immunresponsen måler antistoffer mot HPV i serum. Det finnes ikke kommersielle, standardiserte tester for måling av immunrespons. Det er brukt ulike tester for måling av antistoff, og måleenhetene i studiene varierer. Det er derfor ikke mulig å sammenligne immunrespons mellom studiene.

Tabell 3.1 Inkluderte randomiserte studier for vurdering av immunrespons og sikkerhet

Studie	Vaksine	Effektmål	Oppfølgingstid
<b>Ault, 2004 (28)</b>	HPV 18 L1 VLP Merck Research Laboratories	Immunrespons Sikkerhet	7 mnd
<b>Fife 2004 (29)/ Brown 2001(30)</b>	HPV 11, 16 L1 VLP Merck Research Laboratories	Immunrespons Sikkerhet Dose-respons studie	36 mnd
<b>Harro 2001 (31)</b>	HPV 16 L1 VLP Novavax	Immunrespons Sikkerhet	1 mnd
<b>Poland 2005 (32)</b>	HPV 16 L1 VLP Merck Research Laboratories	Immunrespons Sikkerhet	24 mnd

### Beskrivelse av de individuelle studiene

**Ault og medarbeidere (28)** undersøkte immunrespons og sikkerhet av vaksine mot HPV-18. Undersøkelsen er en randomisert dobbeltblind fase I studie som omfatter 40 kvinner, i alderen 16-23 år, randomisert til vaksine eller placebo. Anti-HPV-18-respons ble målt ved radioimmunoassay. Totalt ble 22 kvinner i vaksinegruppen og 11 kvinner i placebogruppen inkludert i per protokoll analysene. Studien definerte en anti-HPV-18 respons  $\geq 200$  milliMerck (mM)U/ml som akseptabel når målt 1 måned etter at alle tre doser med vaksine var gitt.

**Fife og medarbeidere (29)** undersøkte immunrespons og sikkerhet av vaksine mot HPV 11/16. **Brown og medarbeidere (30)** har tidligere rapportert dataene fra HPV-11 delen av studien og derfor omtales disse to publikasjonene sammen. Undersøkelsen er en randomisert dobbeltblind fase I studie som omfatter 140 kvinner i HPV-11 gruppen og 109 kvinner i HPV-16 gruppen. Kvinnene var i alderen 18-25 år. Serum antistoff mot HPV-11 og HPV-16 ble målt ved radioimmunoassay, og responsen oppgis i milliMerck U/ml.

**Harro og medarbeidere** (31) undersøkte immunrespons og sikkerhet av vaksine mot HPV-16. Immunresponsen ble målt ved ELISA en måned etter tredje dose med vaksine. Undersøkelsen omfatter 58 kvinner og 14 menn i alderen 18-29 år.

**Poland og medarbeidere** (32) undersøkte immunrespons og sikkerhet av vaksine mot HPV-16. Undersøkelsen er randomisert og dobbeltblind og omfatter totalt 480 kvinner i alderen 18-26 år. 207 kvinner er inkludert i per protokoll evalueringen. Immunresponsen måles før vaksinasjon og etter 3, 7, 12, 18 og 24 måneder. Serum antistoff mot HPV-16 ble målt ved radioimmunoassay, og responsen oppgis i milliMerck U/ml.

---

## IDENTIFISERTE STUDIER TIL VURDERING AV EFFEKT OG SIKKERHET

---

Det ble funnet fire randomiserte kontrollerte studier (seks publikasjoner) som undersøkte effekt og sikkerhet ved profylaktisk vaksine mot HPV. Tre av studiene har også rapportert data på immunrespons. Studiene er oppsummert i tabell 3.2, og evidenstabeller som omhandler dem er samlet i vedlegg 5.

**Tabell 3.2** Inkluderte randomiserte studier for vurdering av effekt og sikkerhet

Studie	Vaksine	Effekt mål	Oppfølgingstid
<b>Brown 2004 (33)</b>	HPV-16 L1 VLP 10, 40 og 80 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	Vedvarende infeksjon	36 mnd
<b>Koutsky 2002 (34)</b>	HPV-16 L1 VLP 40 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	Immunrespons Vedvarende infeksjon Sikkerhet	18 mnd
<b>Mao 2006 (35)</b>	HPV-16 L1 VLP 40 µg av HPV-16 Merck Research Laboratories	Immunrespons Vedvarende infeksjon CIN 2 / 3 Sikkerhet	48 mnd
<b>Villa 2005 (36)</b>	HPV 6,11,16,18 L1 VLP. 20 µg av HPV-6 og -18. 40 µg av HPV-11 og -16 Merck Research Laboratories	Immunrespons Vedvarende infeksjon CIN 2 / 3 VIN Kjønnsvorter Sikkerhet	36 mnd
<b>Harper 2004 (37)</b>	HPV 16/18 L1 VLP. 20 µg av hver HPV-type. GlaxoSmithKline Biologicals	Immunrespons Insident infeksjon Vedvarende infeksjon ASC-US/LSIL/HSIL CIN Sikkerhet	18 mnd 27 mnd
<b>Harper 2006 (38)</b>	HPV 16/18 L1 VLP. 20 µg av hver HPV-type.	Immunrespons Insident infeksjon	48 mnd

### Beskrivelse av de individuelle studiene

Studien til **Brown og medarbeidere** (33) er en post hoc analyse på vedvarende infeksjon og sikkerhet av vaksine mot HPV-16 og er basert på to randomiserte fase I studier. Vaksinen ble testet ut i ulike doser (10, 40 eller 80 µg med 225 µg aluminium adjuvant per dose), og ble gitt tre ganger; ved start og etter to og seks måneder. Det var her to kontrollgrupper som enten fikk placebo (225 µg aluminium adjuvant) eller vaksine mot HPV-11 (10, 20, 50 eller 100 µg). Studien omfatter 249 (82 i vaksine- og 167 i kontrollgruppen) kvinner i alderen 16-23 år og det var 195 kvinner som tok vaksine mot HPV-16 per protokoll. I denne studien startet evaluering av vaksineeffekt allerede etter tre måneder; en måned etter andre vaksinedose.

Studien rapporterte vedvarende HPV-16 infeksjon som effektmål.

**Koutsky og medarbeidere; Mao og medarbeidere** (34;35) vurderte effekt og sikkerhet av vaksine mot HPV-16. Den ene publikasjonen (Mao) er en oppfølgingsstudie av den andre, og de omtales derfor sammen i dette avsnittet. Studien er en randomisert dobbeltblind multisenter fase II studie som omfatter 2391 kvinner i alderen 16-23 år fra USA. I studien ble 2392 kvinner randomisert, mens det kun rapporteres data for 2391 kvinner. En kvinne ble feilaktig randomisert to ganger og tildelt to registreringsnummer og derfor registrert dobbelt i databasen. I analysene ble alle data fra denne deltageren samlet til ett deltagernummer (Mao C, personlig kommunikasjon). Vaksinen (40 µg med 225 µg aluminium adjuvant per dose) ble gitt tre ganger; ved start, samt etter to og seks måneder. Kontrollgruppen fikk placebo inneholdende 225 µg aluminium adjuvant per dose. Resultater ble analysert etter 18 og 48 måneder for deltagere som har tatt vaksinen per protokoll, mens bivirkninger ble rapportert fra totalpopulasjonen.

Studien rapporterte følgende effektmål: immunrespons, vedvarende infeksjon, histologiske diagnoser og data for sikkerhet (bivirkninger).

**Villa og medarbeidere** (36) vurderte effekt og sikkerhet av en tetravalent vaksine (HPV 6,11,16,18; Gardasil). Studien er en randomisert dobbeltblind multisenter fase II studie hvor analysene omfatter 551 kvinner i alderen 16-23 år i USA, Latin Amerika og Europa. Det var 96 norske kvinner som deltok i denne studien. Studien inngår som en delstudie av en større studie (totalt 1158 kvinner), som undersøker dose-respons og bivirkninger. Vaksinen (20 µg av HPV 6 og 18; 40 µg av HPV 11 og 16 med 225 µg aluminium adjuvant per dose) ble gitt tre ganger; ved start samt etter to og seks måneder. Kontrollgruppen fikk placebo inneholdende 225 µg aluminium adjuvant per dose. Resultatene ble analysert etter 36 måneder for deltagere som tok vaksinen per protokoll og for modifisert ITT populasjon (MITT). MITT populasjonen var alle deltagere som fikk minst en dose med vaksine eller placebo og som var seronegative og DNA negative (naive) i forhold til den relevante HPV-typen ved studiestart.

Studien rapporterte følgende effektmål: immunrespons, vedvarende infeksjon, histologiske endepunkt og sikkerhet (bivirkninger).

**Harper og medarbeidere** (37;38) vurderte effekt og sikkerhet av vaksine mot HPV-16/18 (Cervarix). Den ene publikasjonen (Harper, 2006) er en oppfølgingsstudie av den andre og de omtales derfor sammen i dette avsnittet. Studien er en randomisert dobbeltblind multisenter fase II studie som omfatter 1113 kvinner fra Canada, USA og Brasil. Vaksinen, 20 µg av hver HPV type med AS04 adjuvans (500 µg aluminiumhydroksyd og 50 µg 3-deacylert monofosforyl lipid A (MPL)) ble gitt tre ganger; ved start og etter én og seks måneder. Kontrollgruppen fikk placebo inneholdende 500 µg aluminiumhydroksyd per dose. Resultater er presentert etter 18, 27 og 48 måneder for deltagerne som har tatt vaksinen per protokoll samt for ITT populasjonen. ITT populasjonen var alle deltagere som fikk minst en dose med vaksine eller placebo, som var seronegative og negative for HPV-DNA ved studiestart og hvor det var tilgjengelige data for undersøkelse av effektmål. Kvinner som fullførte den første fasen (opp til 18 måneder) tidligst, og som ikke hadde hatt operativ behandling av livmorhalsen eller fjerning av livmoren etter studiestart, var kvalifisert til å delta i den utvidete fasen av studien.

Studien har rapportert følgende effektmål: immunrespons, insident og vedvarende infeksjon, cytologiske og histologiske diagnoser og sikkerhet (bivirkninger).

## **Generelle sammenlikninger av de inkluderte studiene**

### **Studiepopulasjonen**

Alle studiene inkluderte kvinner i alderen 15-26 år. Seks studier inkluderte kvinner med ≤ seks (37;38), ≤ fem (28;33-35) eller ≤ fire (31;36) mannlige seksualpartnere før studiestart. To av studiene på immunrespons har ingen restriksjoner på antall tidligere seksualpartnere før studiestart (29;32). Studien på effekt og sikkerhet inkluderte kun kvinner med tidligere normale celleprøver. Harper og medarbeidere inkluderte kun kvinner som var negative på cytologi, seronegative for HPV-16/18 antistoffer ved ELISA, og HPV-DNA-negative ved PCR for 14 høyrisiko HPV typer innen 90 dager før studiestart. I to av studiene (34;35) ble noen kvinner med en enkelt unormal celleprøve henvist til kolposkopi oftere enn påkrevd i protokollen på grunn av lokale standarder for behandling. Det er ikke spesifisert hvor mange dette var. Alle studiene på effekt og sikkerhet rapporterte hovedanalyser på per protokoll-populasjonen som tilsvarer deltagere som har fått alle tre doser med vaksine eller placebo, som er negative for relevant(e) HPV typer ved start og avslutning av vaksineringsprogrammet, og som ikke har avvekst fra protokollen. Per protokoll-populasjonen er modifisert uten videre forklaring i en effekttabell (Tabell 4) hos Mao og medarbeidere (35), med reduksjon av ca 200 pasienter i både vaksine og placebo-gruppene. Reduksjonen skyldes at deltagere med unormale celleprøver ved oppstart (dag 1) og frem til avslutning av vaksinasjonsprogrammet (måned 7) er fjernet for å få en populasjon med kvinner antatt "negative" for enhver HPV-type.

### **Vaksiner**

Flere ulike vaksiner ble vurdert; vaksiner mot HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-16/18 og HPV-6/11/16/18. I studiene til Harper og medarbeidere på bivalent vaksine ble AS04 adjuvant brukt, mens de andre studiene brukte aluminium adjuvant. Alle studiene brukte tre doser med vaksine gitt på dag 1, og ved måned 1 og 6 (37;38), eller på dag 1, samt ved måned 2 og 6 (33-36), eller på dag 1, samt ved måned 1 og 4 (31). En studie (33) startet å evaluere vaksineeffekt etter måned tre,

en måned etter andre vaksinedose, mens alle de andre studiene startet evalueringen etter å ha gitt alle tre dosene med vaksine.

### **Effekt mål**

Flere av studiene undersøkte vedvarende infeksjon samt cytologiske og histologiske effekt mål. I tillegg undersøkte de fleste studiene immunrespons og sikkerhet. Studien til Harper undersøkte CIN 1-3 (37;38), mens studiene til Koutsky/Mao og Villa undersøkte CIN 2/3 (34-36). I studien til Harper og medarbeidere (37;38) ble det også undersøkt på ASC-US og insident infeksjon, mens Villa og medarbeidere (36) også har undersøkt på VIN og kjønnsvorter.

Det er viktig å merke seg at studiene brukte ulike definisjoner av vedvarende infeksjon. I én av studiene ble vedvarende infeksjon over seks måneder definert som to positive tester over minimum en fem måneders periode, og ved varighet over eller minst 12 måneder definert som to positive tester over minimum en 10 måneders periode (37;38). De andre studiene brukte som sin definisjon minimum fire måneder mellom to positive tester eller positiv test ved siste undersøkelse (33-36).

### **Metodologisk kvalitet**

Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for åtte og middels for to av de kvalitetsvurderte publikasjonene (Tabell 3.3). Alle studiene var randomiserte og randomiseringen var skjult (blindet) for både deltager, utprøver, produsent og de som analyserte resultatene. Oppfølgingstiden varierte fra 1 til 48 måneder. I flere av studiene var det vanskelig å finne redegjørelse for alle deltagerne ved studieslutt. I en av studiene manglet det opplysninger om en pasient som var feil randomisert og som det ikke ble redegjort for i oppfølgingsstudien (35)(muntlig kommunikasjon med forfatter).

### **Sponsor**

Alle studiene utenom en (31) er direkte sponset, gjennomført (monitort) og analysert (in-house) av enten Merck Research Laboratories (28;29;32-36) eller GlaxoSmithKline Biologicals (37;38)

Tabell 3.3 Studiekvaliteten basert på tilgjengelige data

Study	Were the study randomised?	Was randomisation concealed?	Were participants in the treatment and control groups similar at start-up?	Were the participants in the treatment and control groups treated similar except for the intervention evaluated?	Were participants blinded of group allocation?	Were clinicians blinded of group allocation?	Were outcome assessors blinded of group allocation?	Were participants analysed in the groups to which they were randomised?	Were all of the participants who entered the trial accounted for at its conclusion?	Were all results measured by a standardized, valid method?	Were the results precise (p-values, confidence interval)?	Study quality
<b>Ault (28)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Moderate
<b>Fife (29)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Harro (31)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Poland (32)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Brown (30)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Moderate
<b>Koutsky (34)</b>	Yes	Yes	Yes	No*	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Mao (35)</b>	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Villa (36)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/No	Yes	Yes	Yes	High
<b>Harper (37)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<b>Harper (38)</b>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

\*: Some women with a single abnormal PAP test were referred for colposcopy more often than required by the protocol because of local standards of care. Numbers of women with a higher frequency of colposcopy are not specified.

## Effekter

### **Effekt på Immunrespons**

Ni publikasjoner (syv studier) (28;29;31;32;34-38) undersøkte immunresponsen (Tabell 3.4). I alle studiene oppnås en god immunrespons av vaksine sammenlignet med kontrollgruppen, og opp mot 100 % av deltagerne ble seropositive etter vaksinerings. Immunresponsen var høy inntil 18 måneders oppfølging. I studien til Villa og medarbeidere (36) holdt HPV-16 immunresponsen seg, mens antistoffnivået mot HPV-18 nærmet seg nivået i kontrollgruppen ved 36 måneders oppfølging. I studien til Harper og medarbeidere holdt antistoffnivåene mot både HPV-16 og -18 seg på et forhøyet nivå gjennom hele oppfølgingstiden på 4 år. Det er brukt ulike tester for måling av antistoff, og måleenhetene i studiene varierer. Det er derfor ikke mulig å sammenligne immunrespons mellom studiene.

### **Effekt på insident infeksjon**

Kun publikasjonene til Harper og medarbeidere (37;38) vurderte effekt på insident infeksjon (Tabell 3.5). Den første studien viste en vaksineeffekt på 91,6 % (95 % KI, 64,5-98 %,  $p < 0,0001$ ) etter 18 måneder i PPP og 83 % (95 % KI, 62,0-92,4 %,  $p < 0,0001$ ) etter 27 måneder i ITT populasjonen. I oppfølgingsstudien som presenterte resultater etter 48 måneder var det en vaksineeffekt på 96,9 % (95 % KI, 81,3-99,9 %,  $p < 0,0001$ ) i PPP og 94,4 % (95 % KI, 77,9-99,3 %,  $p < 0,0001$ ) i ITT populasjonen. Det vil si at det var lavere vaksineeffekt etter 18 og 27 måneder enn etter 48 måneder. Grunnen til dette var at kun kvinner som fullførte den første fasen (opp til 18 måneder) tidligst, og som ikke hadde noen kliniske endepunkter ble inkludert i den utvidete studien. Dermed ble studiepopulasjonen etter 18 måneder redusert til en lavrisiko populasjon for kliniske endepunkter, og får således høyere effektivitetsmål for vaksinen enn hva som er tilfelle i virkeligheten.

### **Effekt på vedvarende infeksjon**

Fire studier har vurdert effekt på vedvarende infeksjon. Definisjonen på vedvarende infeksjon var minimum to positive HPV-DNA PCR prøver for den samme virusgenotypen med minst fire måneders mellomrom. Tidsrommet varierer mellom studiene (avsnitt om metodisk kvalitet). Tre av studiene inkluderte også positiv test ved siste undersøkelse inn under vedvarende infeksjon (33-36). Tabell 3.6 viser oppsummert resultatene fra de ulike studiene.

Alle studiene viste resultater for populasjonen som har fulgt protokollen, mens to av studiene også har rapportert for ITT eller MITT populasjonen (36-38). Alle studiene viste god effekt av vaksinene på vedvarende infeksjon.

### **Effekt på ASC-US**

Kun studien til Harper og medarbeidere (37;38) har vurdert effekt på ASC-US (Tabell 3.7). I oppfølgingsstudien presenteres resultatene fra hele studieperioden kombinert og det ble funnet en vaksineeffekt på 95,7 % (95 % KI, 83,5-99,5 %),  $p < 0,0001$ .

### **Effekt på CIN**

Tre av studiene har vurdert effekt på CIN (34-38). En av studiene (37;38) har sett på alle CIN-typer (1-3), mens de to andre studiene har sett på CIN 2/3.

Ingen av studiene fant noen tilfeller med vaksinespesifikke HPV-typer av CIN blant deltagere som hadde fått aktiv vaksine, mens det ble funnet noen tilfeller i kontrollgruppen (se tabell 3.8). Studiene rapporterte 100 % vaksineeffekt med hensyn til CIN. I studien til Mao og kolleger (35) ble det påvist 12/750 kvinner med HPV-16-relatert CIN 2/3 (6 CIN 2 og 6 CIN 3) i kontrollgruppen, mens i studien til Harper og kolleger (38) utviklet 5/470 kvinner i kontrollgruppen HPV 16/18-relatert CIN 2/3. Studien til Villa og kolleger (36) rapporterte om 3/233 tilfeller av CIN 2/3 i kontrollgruppen uten å spesifisere mot hvilke(n) HPV-typer.

#### ***Effekt på VIN og kjønnsvorter***

Kun en av studiene som inneholder vaksine som er rettet mot HPV 6 og 11, har lesjoner på ytre kjønnsorganer som endepunkter (vulva, derav vulvar intraepitelial neoplasi (VIN) og kjønnsvorter) (36).

Studien fant ingen tilfeller med celleforandringer i ytre kjønnsorganer (inkluderer kjønnsvorter, VIN og vaginal intraepitelial neoplasi) i populasjonen som hadde fått studievaksine, mens det ble funnet fire tilfeller i kontrollgruppen (se tabell 3.9). Det var for få tilfeller for å beregne et meningsfylt effektestimert.

---

## **SIKKERHET**

---

#### ***Bivirkninger***

Syv studier rapporterte bivirkninger (28;29;31;32;34;36-38). Ingen studier rapporterte alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger (se tabell 3.10). De fleste inkluderte deltagere opplevde milde, forbigående symptomer som smerte, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet.



Tabell 3.4. Effekt på immunresponsen

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	Pasienter (n)	Immunrespons Geometriske middelve­rdi titer (95 % KI)	Antall seropositive in-divider (%)
<b>Ault, 2004 (28)</b>	7 mnd	Kontroll	11	< 13 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV-18	22	≥ 200 mMU/ml	
<b>Fife 2004 (29)</b>	7 mnd	Kontroll	28	< 10 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV-11	116	258-1112 mMU/ml	
		HPV-16	103	479-732 mMU/ml	
	36 mnd	Kontroll	28	< 10 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV-11	92	≥ 200 mMU/ml	
		HPV-16	94	≥ 200 mMU/ml	
<b>Harro 2001 (31)</b>	5 mnd	Kontroll	12	21 (4-107)*	Ikke oppgitt
		HPV-16	60	2190 (838-5723)	
<b>Koutsky 2002 (34)</b>	7 mnd	Kontroll	631	< 6 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV 16	619	1510 (1370-1660) mMU/ml	
<b>Mao 2006 (35)</b>	18 mnd	Kontroll	638	< 6 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV 16	649	202 mMU/ml	
	30-48 mnd	Kontroll	489	< 6 mMU/ml	Ikke oppgitt
		HPV 16	481	128-150 mMU/ml	
<b>Poland 2005 (32)</b>	7 mnd.	Kontroll	24	27 mMU/ml	98-100%
		HPV-16	183	982-2109 mMU/ml	
	24 mnd	Kontroll		27 mMU/ml	
		HPV-16		80-159 mMU/ml	

<b>Villa 2005 (36)</b>	7 mnd	Kontroll	48	37-94 (5-1639) mMU/ml	Ikke oppgitt	
		HPV 6	208	582 (527-643) mMU/ml		
		HPV11	208	697 (618-785) mMU/ml		
		HPV16	194	3892 (3324-4558) mMU/ml		
		HPV18	219	801 (694-925) mMU/ml		
	36 mnd	Kontroll	45	29-96 (12-498) mMU/ml		
		HPV 6	184	93 (81-108) mMU/ml		173 (94 %)
		HPV11	184	94 (81-110) mMU/ml		176 (96 %)
		HPV16	177	509 (436-593) mMU/ml		177 (100 %)
		HPV18	196	60 (49-74) mMU/ml		149 (76 %)
<b>Harper 2004 (37)</b>	7 mnd	Kontroll	310	3,6 (3,5-3,7) U/ml	4 (1,3 %)	
		HPV 16	351	5334 (4767-5970) U/ml	351 (100 %)	
		HPV 18	351	3365 (3015-3755) U/ml	350 (99,7 %)	
	18 mnd	Kontroll	308	3,5 (3,5-3,6) U/ml	1 (0,3 %)	
		HPV 16	348	801 (706-909) U/ml	348 (100 %)	
		HPV 18	348	481 (425-544) U/ml	348 (100 %)	
<b>Harper 2006 (38)</b>	45-50 mnd	Kontroll	153	Ikke oppgitt	16-20 (11-13 %)	
		HPV 16	189		189 (100 %)	
		HPV 18	189		189 (100 %)	
	51-53 mnd	Kontroll	33	Ikke oppgitt	4-6 (9-12 %)	
		HPV 16	40		40 (100 %)	
		HPV 18	40		40 (100 %)	

\*: Antistoff titer ble oppgitt som resiprok verdi av høyeste fortykning som ga positiv reaksjon i hvert assay

Tabell 3.5. Effekt på insident infeksjon

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	ITT populasjon			Per protokoll populasjon		
			Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)	Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)
<b>Harper 2004 (37)</b>	PPP*: 18 mnd	Kontroll	553	42	83,0 % (62,0-92,4 %), p < 0,0001	355	23	91,6 % (64,5-98 %), p < 0,0001
	ITT: 27 mnd	HPV 16/18	560	7		366	2	
<b>Harper 2006 (38)</b>	48 mnd	Kontroll	313	31	94,4 % (77,9-99,3 %), p < 0,0001	277	28	96,9 % (81,3-99,9 %), p < 0,0001
		HPV 16/18	352	2		310	1	

\*: PPP: Per protokoll populasjon

Tabell 3.6. Effekt på vedvarende infeksjon

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	ITT/MITT populasjon			Per protokoll populasjon		
			Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95% KI)	Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)
<b>Brown 2004 (33)</b>	36 mnd	Kontroll				129	15	100 % (52-100 %)
		HPV 16				66	0	
<b>Koutsky 2002 (34)</b>	18 mnd	Kontroll				765	41	100 % (90-100 %),
		HPV 16				768	0	p < 0,001
<b>Mao 2006</b>	48 mnd	Kontroll				750	111	94 % (88-98 %)

(35)		HPV 16		755		7		
<b>Villa 2005 (36)</b>	36 mnd	Kontroll	254	47	88 % (72-96 %), P < 0,0001	233	35	89 % (70-97 %), p < 0,0001
		HPV 6,11,16,18	256	6		235	4	
<b>Harper 2004 (37)</b>	18 og 27 mnd	Kontroll	553	20	95,1 % (63,5- 99,3 %), P < 0,0001	355	7	100 % (47,0- 100 %), p = 0,007
		HPV 16/18	560	1		366	0	
<b>Harper 2006 (38)</b>	48 mnd	Kontroll	340	10	100 % (57,0- 100 %), P = 0,0007	295	7	100 % (33,6- 100 %), p = 0,0062
		HPV 16/18	357	0		311	0	

Tabell 3.7. Effekt på  $\geq$  ASC-US i ITT populasjonen etter 48 måneders oppfølgingstid

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	ITT populasjon		
			Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)
Harper 2004, 2006 (37;38)	48 mnd.	Kontroll	497	44	95,7 % (83,5-99,5 %) p < 0,0001
		HPV 16/18	505	2	

Tabell 3.8. Effekt på vaksinerelatert CIN 2/3

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	Per protokoll populasjon		
			Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)
Mao 2006 (35)	48 mnd	Kontroll	750	12	100 % (65-100 %), P < 0,001
		HPV 16	755	0	
Villa 2005 (36).	36 mnd	Kontroll	233	3	For få tilfeller for meningsfylt effektestimert
		HPV 6,11,16,18	235	0	
Harper 2006 (38)	48 mnd	Kontroll	470	5	100 % (-7,7 til 100 %) p = 0,0292
		HPV 16/18	481	0	

Tabell 3.9. Effekt på ytre kjønnsorganer inkludert VIN og kjønnsvorter

Studie	Oppfølgings-tid	Intervensjon	MITT populasjon		
			Pasienter (n)	Hendelser	Vaksine effekt (95 % KI)
Villa 2005 (36)	36 mnd	Kontroll	261	4	For få tilfeller for meningsfylt effektestimert
		HPV 6,11,16,18	265	0	

Tabell 3.10 Ikke- alvorlige bivirkninger assosiert med vaksineringen

Studie	Kontrollgruppen		Vaksinegruppen	
	Smerter ved injeksjonsstedet	Systemiske bivirkninger	Smerter ved injeksjonsstedet	Systemiske bivirkninger
<b>Ault, 2004 (28)</b>	11/13 (85 %)	11/13 (85 %)	26/27 (96 %)	19/27 (70 %)
<b>Fife 2004 (29)</b>	11/28 (39 %) # 17/27 (63 %)	5/28 (18 %) 15/27 (56 %)	20/28 (71 %) 35/45 (78 %)	8/28 (29 %) 23/45 (51 %)
<b>Harro 2001 (31)</b>	22,9 %	5,7 %	36,7-51,9 %	10-11 %
<b>Koutsky 2002 (34)</b>	947/1198 (82,3 %)	500/1198 (43,5 %)	975/1194 (86,3 %)	470/1194 (41,6 %)
<b>Poland 2005 (32)</b>	88 %	44 %	85-88 %	42,3-46,9 %
<b>Villa 2005 (36)</b>	212/274 (77 %)	90/274 (33 %)	234/272 (86 %)	104/272 (38 %)
<b>Harper 2004 (37)</b>	472/538 (87,7 %)	462/538 (85,9 %)	499/531 (94,0 %)	458/531 (86,3 %)

#: Tall for HPV-11 er presentert i øverste rad og for HPV-16 under. Det er vist tall for 50 µg HPV-11 og 40 µg HPV-16

---

## 4. Diskusjon

---

### GENERELL DISKUSJON AV DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET MED HENSYN TIL EF- FEKT

---

Et omfattende litteratursøk er utført, og relevante artikler ble valgt ut etter fastsatte inklusjonskriterier og kvalitetsvurdert i utredningsgruppen. Det ble funnet ti publikasjoner (åtte studier da to var oppfølgingsstudier) som oppfylte de oppgitte inklusjonskriterier. Fire av disse publikasjonene har kun data på immunrespons og sikkerhet. Åtte av de inkluderte publikasjonene ble vurdert til å være av høy kvalitet, mens to var av moderat kvalitet. Firmaene som vil markedsføre vaksinene i Norge har opplyst om flere pågående studier samt studier som er avsluttet, men ennå ikke publisert (Vedlegg 3).

Foreliggende rapport har kun inkludert randomiserte kontrollerte studier. Dette er en studiedesign som er bedre beskyttet mot systematiske feilkilder enn for eksempel observasjonsstudier. Det er også viktig å minne om at gjennomføringen av samtlige studier var finansiert av legemiddelfirmaene som har utviklet de enkelte vaksinene.

#### Valg av effektmål

Effekten av de profylaktiske vaksinene ble vurdert ved immunrespons (andel seropositive individer, antistoffrespons, varighet av forhøyet nivå av antistoff), insident eller vedvarende HPV-infeksjon, ASC-US, LSIL, HSIL og CIN. Dette er intermediære effektmål. Vaksinene skal beskytte mot kreft, først og fremst livmorhalskreft. Skulle kreft være et endepunkt for vaksineeffekt måtte studiene ha veldig mange deltagere og løpe over mange år. Flere hundretusen deltagere over 20-30 år medfører kostnader og etiske problemstillinger som gjør kreft som endepunkt urealistisk. Verdens helseorganisasjon (WHO) og "Food and Drug Administration" (FDA) har anbefalt histologisk verifisert CIN 2/3 som klinisk effektmål for livmorhalskreft. Det vil være uetisk ikke å behandle slike forstadier når de påvises. Vaksinenes effekt på forekomst av både livmorhalskreft og andre kreftformer der HPV ansees som medvirkende risikofaktor må følges over lang tid og kan sannsynligvis kun gjennomføres ved hjelp av populasjonsbaserte krefregister med datakvalitet til å gjennomføre slike analyser.

#### Studiepopulasjon

I alle studiene på effekt og sikkerhet er det utført analyser på per protokoll populasjonen. Hos Mao og medarbeidere (35) modifiseres per protokoll populasjonen i en av effektanalysene uten nærmere forklaring.

Studiene på bivalent vaksine (Cervarix) analyserer på ITT populasjonen, mens studiene på den tetravalente vaksinen (Gardasil) har inkludert analyser på MITT-populasjonen. Disse analysene er basert på data fra alle randomiserte kvinner som har fått minst en vaksinedose. Dette vil være den populasjonen som er mest sammenlignbar dersom HPV-vaksinen implementeres i et nasjonalt vaksineprogram.

Alle studiene på effekt og sikkerhet begrenset populasjonen kun til å inkludere kvinner med  $\leq$  fire, fem eller seks mannlige seksualpartnere før studiestart. Det er ikke publisert data på vaksineeffekt hos kvinner allerede smittet med HPV av typer som inngår i vaksinen.

### **Oppfølgingstid**

Alle inkluderte studier viste en god effekt av vaksinene innen det tidsintervallet som er undersøkt, men de inkluderte studier har en kort oppfølgingstid ( $\leq$  48 måneder). Mer kunnskap om varigheten av effekten blir viktig for å kunne gi råd om hvordan vaksinene skal brukes. Dersom en vaksine skal tilbys ved 12-års alder er det viktig å vite hvor lenge vaksineeffekten opprettholdes og om det er nødvendig med revaksinerings (boosterdoser), og eventuelt hvor ofte. Dersom vaksinen kun betyr en utsettelse av krefttidspunktet kan det få alvorlige konsekvenser, blant annet fordi oppmerksomheten mot denne krefttypen vil være redusert som følge av vaksinasjon i ung alder, og det er fare for at kreften kan oppdages i senere stadier med hva det betyr for behandling og prognose.

For at vaksinen skal kunne ha den ønskede beskyttende effekt mot livmorhalskreft som studiene antyder, blir det viktig at den gjøres tilgjengelig på verdensbasis også for kvinner i den tredje verden. Når det gjelder hepatitt B var det, til tross for tilgjengelighet av en effektiv vaksine i over 20 år, 340 000 tilfeller med leverkreft tilskrevet hepatitt B, globalt i 2002. Mer enn 90 % av disse tilfellene forekom i utviklingsland, noe som reflekterer ulikheter i tilgjengelighet til vaksine og mangel på offentlige vaksinasjonsprogrammer (39).

### **Bivirkninger**

Ingen av vaksinene er assosiert med alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger. De fleste deltagerne i både vaksine- og kontrollgruppene fikk smerter, hevelse og irritasjon ved injeksjonsstedet. Hovedårsaken til disse lokale bivirkninger er mest sannsynlig adjuvansen som er brukt i vaksinene (aluminumsalt i Gardasil og aluminumsalt + ASo<sub>4</sub> i Cervarix), og som også ble brukt som placebo. Andelen med lokale bivirkninger var imidlertid noe høyere i vaksinegruppen enn i kontrollgruppen i alle studiene. Antall pasienter inkludert var for få (totalt ca. 5000 deltagere) og oppfølgingstiden var for kort til å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger.

Et annet viktig moment er epitopforskyvning til andre HPV-typer som i dag ikke er så utbredt. En omfattende vaksinasjon mot HPV type 16 og 18 kan føre til at andre onkogene subtyper overtar. Imidlertid viste studiene at både vaksine- og kontrollgruppen hadde et likt antall CIN lesjoner relatert til andre HPV-typer enn de som vaksinen var rettet mot. Dette viser at over kort tid (opp mot 4 år) erstattes ikke de HPV-typerne det vaksineres mot av andre onkogene typer.



### **Effekt av vaksinene**

De profylaktiske vaksinene som er under utprøving i store kliniske studier er typespesifikke og retter seg mot HPV-16/18 og HPV-6/11/16/18. En profylaktisk vaksine mot livmorhalskreft med typene HPV-16/-18 (eventuelt flere typer) vil på grunnlag av den epidemiologiske kunnskapen som finnes i større grad forebygge livmorhalskreft enn grove celleforandringer og lette celleforandringer (3;16;40). Gitt at unge kvinner slutter opp om et eventuelt vaksinasjonsprogram bestående av tre vaksinedoser over et halvt år, vil en vaksine mot HPV-16/18 ha et potensial til å kunne forebygge 40-60 % av alle grove celleforandringer (17) og tilnærmet 70 % av livmorhalskrefttilfellene i verden, og kanskje enda flere tilfeller i Europa (41).

I Norge ble det i 2003 og 2004 oppdaget henholdsvis 296 og 272 nye tilfeller med livmorhalskreft (25). Dersom vaksine mot HPV 16/18 kan forebygge nærmere 75 % av disse tilfellene (42) vil det si at opp mot 200 tilfeller av livmorhalskreft kan forebygges årlig ved en slik vaksine. Dette vil blant annet være avhengig av at vaksinen gir livslang beskyttelse og at tidspunktet for revaksinering er kjent. På den annen side er det viktig å være klar over at 100 tilfeller ikke kan forhindres av vaksinen og disse bør fanges opp i et screeningprogram. Et screeningprogram mer individuelt tilpasset den enkelte kvinne basert på vaksinestatus og HPV testresultat kan være et kostnadseffektivt alternativ.

HPV-vaksinene studert i foreliggende rapport er typespesifikke og forhindrer infeksjon med HPV-16/18 og HPV-6/11/16/18. Dersom vaksinene videreutvikles til å omfatte de åtte mest vanlige HPV-typer, vil en kunne håpe på å oppnå 90 % beskyttelse mot livmorhalskreft (41).

---

## 5. Konklusjon

Det er foretatt en systematisk gjennomgang av det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget for profylaktiske HPV vaksiner. Det er funnet ti publiserte publikasjoner (åtte studier). Oppsummert viser resultatene:

- Vaksine mot HPV 16/18 (Cervarix) ga 94,4 % (77,9-99,3 %) beskyttelse mot insident infeksjon med HPV 16/18 etter 48 måneder
- Vaksine mot HPV 16/18 (Cervarix) ga 100 % (95 % KI, 57,0-100 %) beskyttelse mot vedvarende infeksjon med HPV 16/18 etter 48 måneder
- Vaksine mot HPV 16/18 (Cervarix) ga 95,7 % (83,5-99,5 %) beskyttelse mot ASC-US forårsaket av HPV 16/18 etter 48 måneder
- Vaksine mot HPV 6/11/16/18 (Gardasil) ga 88 % (95 % KI, 72-96 %) beskyttelse mot vedvarende infeksjon med de fire HPV typene etter 36 måneder
- Ingen av studiene fant noen tilfeller av CIN med vaksinespesifikke HPV-typer i vaksinegruppen, mens noen tilfeller ble funnet i kontrollgruppen. Både vaksine- og kontrollgruppen hadde et likt antall CIN lesjoner relatert til andre HPV-typer enn de som vaksinen var rettet mot
- Ingen av studiene rapporterte om alvorlige vaksinerelaterte bivirkninger
- Antall deltagere inkludert var for få (totalt ca. 5000 deltakere) og oppfølgingstiden var for kort til å oppdage sjeldne, men potensielt alvorlige bivirkninger
- Studier med flere deltagere og med lengre oppfølgingstid vil være viktige for å få kunnskap om varigheten av beskyttelsen mot HPV 16/18 infeksjon samt eventuelle langtidsbivirkninger
- Behov for booster doser av vaksine er fortsatt uavklart

---

## 6. Referanser

1. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110:525-41.
2. Hiller T IT. The human papillomavirus. I: HPV Handbook. Prendivill W DP, Taylor & Francis LaNY (eds) 2004.
3. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
4. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
5. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
6. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
7. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616-23.
8. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
9. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2006;364:1678-83.
10. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1983;61:609-14.
11. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-8.
12. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249-56.

13. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, Orstavik I, Naess O, Kierulf K, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995;61:312-5.
14. Skjeldestad FE MVLK-L, et al. Sero and genital PCR-DNA prevalence of HPV-6/-11/-16/-18 in a young cohort of Norwegian women - study design and cohort characteristics (Unpublished). 2006.
15. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
16. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
17. Roberts CC, Tadesse AS, Sands J, Halvorsen T, Schofield TL, Dalen A, et al. Detection of HPV in Norwegian cervical biopsy specimens with type-specific PCR and reverse line blot assays. *J Clin Virol* 2006;36:277-82.
18. The Bethesda system for reporting cervical cytology. (2nd edition) Solomon D, Nayar R (eds.). New York: Springer-Verlag, 2004.
19. [www.cytopathology.org/NIH/educationalNotes.php](http://www.cytopathology.org/NIH/educationalNotes.php)
20. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Am J Surg Pathol* 1992;16(9):914-6.
21. [www.bethesda2001.cancer.gov/](http://www.bethesda2001.cancer.gov/)
22. Crum CP. Symposium part 1: Should the Bethesda System terminology be used in diagnostic surgical pathology? Point. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:5-12.
23. Ioffe O. Recent advances in the diagnosis and classification of endocervical glandular lesions. *Current Diagnostic Pathology* 2004;10:404-12.
24. Nygard JF, Sauer T, Skjeldestad FE, Skare GB, Thoresen SO. CIN 2/3 and cervical cancer after an ASCUS pap smear. A 7-year, prospective study of the Norwegian population-based, coordinated screening program. *Acta Cytol* 2003;47(6):991-1000.
25. Kreft i Norge 2004. Kreftregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning
26. [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
27. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten-2006. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
28. Ault KA, Giuliano AR, Edwards RP, Tamms G, Kim LL, Smith JF, et al. A phase I study to evaluate a human papillomavirus (HPV) type 18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2004;22:3004-7.
29. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, Brown DR, Schiff MA, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus Type 11 and Type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. *Vaccine* 2004;22:2943-52.
30. Brown DR, Bryan JT, Schroeder JM, Robinson TS, Fife KH, Wheeler CM, et al. Neutralization of human papillomavirus type 11 (HPV-11) by serum from women vaccinated with yeast-derived HPV-11 L1 virus-like particles: correlation with competitive radioimmunoassay titer. *J Infect Dis* 2001;184:1183-6.

31. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:284-92.
32. Poland GA, Jacobson RM, Koutsky LA, Tamms GM, Railkar R, Smith JF, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a novel vaccine for human papillomavirus 16: a 2-year randomized controlled clinical trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80:601-10.
33. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Lupinacci LM, Railkar R, et al. Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. *Vaccine* 2004;22:2936-42.
34. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
35. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
36. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, 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.
37. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
38. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 45 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
39. Roden R, Wu T-C. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nature Rev* 2006;6:753-63.
40. International Agency for Research in Cancer (IARC). Cervix cancer screening. Lyon: IARC handbooks for cancer prevention; 2005.
41. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
42. Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33, and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol* 2006;44(4):1310-7.

---

## 7. Vedlegg

---

### VEDLEGG 1. SØKESTRATEGIER VED DATABASESØK

---

#### Søkestrategi Medline:

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Ellen Nilsen/Sari Ormstad

**Database:** Medline <1966 to May Week 3 2006>

**Dato:** 29052006

**Totalt antall treff:** 40

**Kommentarer:** Bruker filter for RCT og kontrollerte studier

#### Søkestrategi:

1. exp Papillomavirus, Human/
2. exp Papillomavirus Infections/
3. papillomavirus.tw.
4. papilloma virus.tw.
5. infectious human wart virus.tw.
6. hpv\$2.tw.
7. condylomata acuminata.tw.
8. genital wart\$.tw.
9. venereal wart\$.tw.
10. epidermodysplasia verruciformis.tw.
11. lewandowsky-lutz disease.tw.
12. lutz-lewandowsky disease.tw.
13. or/1-12
14. Viral Vaccines/ or Cancer Vaccines/ or Vaccines, DNA/
15. vaccine\$.tw.
16. Mass screening/
17. screening.tw
18. or/14-17
19. 13 and 18
20. randomized controlled trial.pt.

21. controlled clinical trial.pt.
22. 20 or 21
23. limit 22 to human
24. 19 and 23

**Søkestrategi Embase:**

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Ellen Nilsen/Sari Ormstad

**Database:** Embase <1980 to 2006 Week 21>

**Dato:** 29052006

**Totalt antall treff:** 230

**Kommentarer:** Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN i Embase søket. Søket etter RCTer er avgrenset til årene 2005-2006, fordi databasen CENTRAL inneholder RCTer publisert i de tidligere årene.

**Søkestrategi:**

1. human papillomavirus type 11/ or human papillomavirus type 16/ or human papillomavirus type 18/ or human papillomavirus type 33/ or human papillomavirus type 6/ or wart virus/
2. papilloma virus.tw.
3. papillomavirus.tw.
4. hpv\$.tw.
5. Virus Infection/
6. infectious human wart virus.tw.
7. condylomata acuminata.tw.
8. genital wart\$.tw.
9. venereal wart\$.tw.
10. epidermodysplasia verruciformis.tw.
11. lewandowsky-lutz disease.tw.
12. lutz-lewandowsky disease.tw.
13. or/1-12
14. DNA VACCINE/ or CANCER VACCINE/ or VIRUS VACCINE/
15. vaccine\$.tw.
16. screening/ or mass screening
17. screening.tw.
18. or/14-17
19. 13 and 18
20. Clinical Trial/
21. Randomized Controlled Trial/
22. Randomization/
23. Double Blind Procedure/
24. Single Blind Procedure/
25. Crossover Procedure/
26. PLACEBO/
27. placebo\$.tw.
28. randomi?ed controlled trial\$.tw.
29. rct.tw.
30. random allocation.tw.
31. randomly allocated.tw.
32. allocated randomly.tw.
33. (allocated adj2 random).tw.
34. single blind\$.tw.

35. double blind\$.tw.
36. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
37. Prospective study/
38. or/20-37
39. Case study/
40. case report.tw.
41. Abstract report/
42. Letter/
43. Editorial/
44. Note/
45. Human/
46. Nonhuman/
47. ANIMAL/
48. Animal Experiment/
49. 46 or 47 or 48
50. 49 not (45 and 49)
51. or/39-44,50
52. 38 not 51
53. 19 and 52
54. 2005?.em.
55. 2006?.em.
56. 54 or 55
57. 53 and 56



## Søkestrategi Cochrane Library:

**Prosjektleder:** Ellen Nilsen

**Søk:** Ellen Nilsen/Sari Ormstad

**Database:** The Cochrane Library 2006, Issue 2

**Dato:** 30052006

**Totalt antall treff:** 41

**Kommentar:** Det søkes kun etter RCT

- #1 [MeSH descriptor Papillomavirus, Human explode all trees in MeSH products](#)
- #2 [MeSH descriptor Papillomavirus Infections explode tree 1 in MeSH products](#)
- #3 [papillomavirus in Record Title or papillomavirus in Abstract in all products](#)
- #4 [\(papilloma next virus\) in Record Title or \(papilloma next virus\) in Abstract in all products](#)
- #5 [infectious next human next wart next virus in Record Title or infectious next human next wart next virus in Abstract in all products](#)
- #6 [hpv\\* in Record Title or hpv\\* in Abstract in all products](#)
- #7 [condylomata next acuminata in Record Title or condylomata next acuminata in Abstract in all products](#)
- #8 [genital next wart\\* in Record Title or genital next wart\\* in Abstract in all products](#)
- #9 [venereal next wart\\* in Record Title or venereal next wart\\* in Abstract in all products](#)
- #10 [epidermodysplasia next verruciformis in Record Title or epidermodysplasia next verruciformis in Abstract in all products](#)
- #11 [lewandowsky\\*lutz next disease in Record Title or lewandowsky\\*lutz next disease in Abstract in all products](#)
- #12 [lutz\\*lewandowsky next disease in Record Title or lutz\\*lewandowsky next disease in Abstract in all products](#)
- #13 [\(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12\)](#)
- #14 [MeSH descriptor Viral Vaccines, this term only in MeSH products](#)
- #15 [MeSH descriptor Cancer Vaccines, this term only in MeSH products](#)
- #16 [MeSH descriptor Vaccines, DNA, this term only in MeSH products](#)
- #17 [vaccine\\* in Record Title or vaccine\\* in Abstract in all products](#)
- #18 [\(#14 OR #15 OR #16 OR #17\)](#)
- #19 [\(#13 AND #18\)](#)
- #20 [MeSH descriptor Mass Screening, this term only in MeSH products](#)
- #21 [screening in Record Title or screening in Abstract in all products](#)

#22 [\(#20 OR #21 OR #18\)](#)

#23 [\(#13 AND #22\)](#)

---

## VEDLEGG 2. SKJEMA FOR KVALITETSVURDERINGER

---

### Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til intervensjons- og kontrollgruppe?			
2	Er randomiseringen skjult for den som fordeler til gruppene?			
3	Er gruppene like ved oppstart av studien?			
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?			
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?			
6	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?			
7	Er den som vurderte resultatene og evt. analyserte dataene uvitende om hvilken intervensjon deltakerne fikk?			
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe ("intention to treat")?			
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?			
10	Er måling av alle relevante utfall/effektmål utført standardisert, gyldig og pålitelig?			
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)			

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

---

### VEDLEGG 3. MOTTATTE ARTIKLER FRA LEGEMIDDELINDUSTRIEN

---

#### Pågående studier

Pågående studier som ikke er publisert og som er innsendt av legemiddelfirmaene som markedsfører vaksinene i Norge er beskrevet i tabellen under. Det var kun legemiddelfirmaet Sanofi Pasteur MSD som sendte inn pågående studier.

Studie (fase)	Intervensjon	Populasjon	Effekt mål	Kommentar
<b>Protokoll 007-10. Fase IIb</b>	HPV 6, 11, 16, 18 L1 VLP vaksine. Boosterdose ved 60 mnd.	Kvinner, 13-24 år. N = 241. Norge inkludert		Avsluttet. Ikke publisert
<b>Protokoll 011. Fase III</b>	HPV 6, 11, 16, 18 L1 VLP vaksine (Gardasil) gitt sammen med hepatitt B vaksine	Kvinner, 16-23 år. N=1871. USA, Latin-Amerika og Europa	Immunogenitet Toleranse	Avsluttet. Ikke publisert
<b>Protokoll 012. Fase III</b>	Gardasil + HPV 16 L1 VLP.  Sammenlikning av vaksinene	Kvinner, 16-23 år. N = 3875 USA, Latin-Amerika, Asia, Europa.	Immunogenitet Toleranse	Avsluttet. Ikke publisert
<b>Protokoll 013. Fase III</b>	Gardasil. Future I	Kvinner, 16-23 år. N = 5442 USA, Latin-Amerika, Asia, Europa.	Immunogenitet, CIN, AIS, livmorhalskreft, kjønnsvorter, VIN, VaIN, kreft i vulva	Pågående studie
<b>Protokoll 013-05. Fase III</b>	Gardasil	Kvinner, 16-23 år. N = ca. 950	Kryssbeskyttelse med HPV 31,33, 45,52,58	Pågående studie
<b>Protokoll 015. Fase III</b>	Gardasil Future II	Kvinner, 16-26 år. N = 12 157 USA, Latin-Amerika, Asia, Europa. Norge inkludert	CIN 2 / 3, AIS, Livmorhalskreft, kjønnsvorter, VIN, VaIN, kreft i vulva	Pågående studie
<b>Protokoll 015-05. Fase IV</b>	Nordisk Kreftregister studie	Kvinner, 15-26 år. N = 5498. Norge inkludert		Pågående studie
<b>Protokoll 015CL. Fase III</b>	Gardasil	Kvinner, 16-26 år. N = 1512. USA, Latin-Amerika, Asia, Europa	Konsistens av fremstilling av Gardasil Varighet av anti-HPV respons	Avsluttet. Ikke publisert
<b>Protokoll 016. Fase III</b>	Formulering av tetravalent HPV L1 VLP vaksine, inkludert Gardasil	Jenter/kvinner, 10-23 år. Gutter, 10-15 år N = 3049. USA, Latin-Amerika, Asia, Europa	Overføring av effektresultater fra kvinner, 16-26 år til jenter og gutter, 10-15 år ved bruk av immunogenitets resultater	Avsluttet. Ikke publisert

<b>Protokoll 018-05. Fase III</b>	Gardasil	Jenter og gutter, 9-15 år. N = 1775. USA, Latin-Amerika, Asia, Europa Norge inkludert	Sammenlikne anti-HPV respons induert av Gardasil hos gutter til responsen hos jenter. Sikkerhet av Gardasil hos tenåringer	Pågående studie
<b>Protokoll 019. Fase III</b>	Gardasil. Future III	Kvinner. Stratifisert på alder: - 24-34 år - 35-45 år. N = 3800.	Vedvarende HPV infeksjon, kjønnsvorter, VIN, VaIN og/eller vula kreft CIN, AIS og/eller livmorhalskreft	Pågående studie
<b>Protokoll 020 Fase III</b>	Gardasil	Menn. N = 3700. N = 3100 heteroseksuelle menn, 16-23 år N = 600 homoseksuelle menn, 16-26 år Norge inkludert	Kjønnsvorter, PIN, penis, "perianal" og "perineal" kreft Innsidens av HPV-relatert kjønnsinfeksjoner	Pågående studie
<b>Protokoll 024 Fase III</b>	Gardasil gitt sammen med eller uten Repevax®	Kvinner og menn, ungdommer 11-17 år. N = 800	Sikkerhet Bivirkninger Immunogenitet	Pågående studie
<b>Protokoll 025 Fase III</b>	Gardasil gitt sammen med Menactra® og Adacel®	Kvinner og menn, ungdommer 11-17 år. N = 1040	Sikkerhet Bivirkninger Immunogenitet	Pågående studie
<b>Ault, K (HPV-konferanse)</b>	HPV 6,11,16,18 L1 VLP. Merck Research Laboratories		CIN 2/3 AIS	Publisert abstrakt
<b>Munoz N (HPV-konferanse)</b>	HPV 6,11,16,18 L1 VLP. Merck Research Laboratories		CIN 2/3 AIS	Publisert abstrakt

---

#### VEDLEGG 4. EKSKLUDERTE STUDIER

---

Ekskluderte studier som er innsendt av legemiddelfirmaene som markedsfører vaksinene i Norge, med begrunnelse for eksklusjon er beskrevet i tabellen under.

Forfatter, år	Kommentar
<b>Auvinen E, 2005</b>	Ikke inkludert. Studie på prevalens av HPV DNA blant kvinnelige universitetsstudenter i Finland
<b>Bell S, 1995</b>	Ikke inkludert. Studie som undersøker psykologiske responser ved screening for livmorhalskreft
<b>Bosch FX, 2002</b>	Ikke inkludert. Oversiktsstudie på kausal relasjon mellom HPV og livmorhalskreft
<b>Brown DR, 2005</b>	Ikke inkludert. Longitudinell studie på HPV infeksjon i en kohort av unge kvinner som følges i 2,2 år
<b>Castle PE, 2005</b>	Ikke inkludert. Analyse av aldersspesifikke mønster for å få HPV infeksjon eller ha vedvarende infeksjon av ulike HPV typer
<b>Clifford GM, 2003</b>	Ikke inkludert. Metaanalyse på distribusjon av HPV typer i HSIL og ved livmorhalskreft
<b>Clifford GM, 2003</b>	Ikke inkludert. Metaanalyse på regionale ulikheter mht andel av de ulike HPV typer i invasiv livmorhalskreft
<b>Clifford GM, 2005</b>	Ikke inkludert. Studie som undersøker HPV genotype distribusjon i LSIL og sammenlikner med ulike geografiske regioner og med livmorhalskreft
<b>Clifford GM, 2005</b>	Ikke inkludert. Regionale ulikheter i distribusjon av HPV typer
<b>Frazer IH, 2004</b>	Ikke inkludert. Oversikt på vaksiner mot HPV
<b>Garnett GP, 2005</b>	Ikke inkludert. Generell studie på vaksineeffekt
<b>Giannini SL, 2006</b>	Ikke inkludert. Evaluerer immunresponsen til en HPV 16/18 L1 VLP vaksine med AS04 adjuvant mot en vaksine med kun aluminiumsalt
<b>Kimman TG, 2006</b>	Ikke inkludert. Presenterer en modell i form av en sjekkliste ved endringer i nasjonale immuniseringsprogram
<b>Myers ER, 2006</b>	Ikke inkludert. Editorial
<b>Pagliusi SR, 2004</b>	Ikke inkludert. Oversikt over relevante effektmål som mål på vaksineeffekt
<b>Schiffman M, 2005</b>	Ikke inkludert. Generell oversikt
<b>Schiller JT, 2004</b>	Ikke inkludert. Oversikt på HPV vaksiner og livmorhalskreft
<b>Stanley M, 2005</b>	Ikke inkludert. Oversikt på immunresponser til HPV
<b>Walboomers JMM, 1999</b>	Ikke inkludert. Artikkel som undersøker prevalens av HPV DNA ved livmorhalskreft

## VEDLEGG 5. EVIDENSTABELLER

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Ault KA et al. 2004. USA</p> <p><b>Reference:</b> (28)</p> <p><b>Aims:</b> Describe a phase I clinical trial that investigated the immunogenicity and tolerability of the HPV18 L1 VLP component of a HPV 6/11/16/18 vaccine</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, randomised phase I study</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> HPV 18 vaccine <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo given at day 1, month 2, and month 6.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-18 L1 virus-like particle (80 µg) formulated on 450 µg of amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant in a total carrier volume of 0.5 ml. Vaccine from Merck Research Laboratories, West Point, PA.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy women who had no previous abnormal PAP smears, and reported a lifetime history of five or fewer male sexual partners.</p> <p>Women were not required to be HPV 18-seronegative or PCR negative upon enrolment</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> N = 40 women, age 16-23 years</p> <p><b>Characteristics of the per-protocol population:</b></p>	<p><b>Results in the per-protocol population:</b> All of the women in the vaccine group and none in the placebo group developed anti-HPV 18 responses 1 month postdose 2 and 3.</p> <p>In the study group, 86 and 100% achieved anti-HPV18 levels <math>\geq 200</math> mMU/ml at months 3 and 7, respectively.</p> <p>The proportion of subjects with anti-HPV 18 <math>\geq 200</math> mMU/ml were significantly greater than 50% at both months 3 and 7 (<math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Anti-HPV 18 responses increased after each dose of vaccine</p> <p>Peak anti-HPV 18 geometric mean titers in vaccines were 60-fold greater than those observed in women following natural HPV 18 infection</p> <p><b>Adverse events in the total population 0-14 days following any dose:</b> <i>Number of subjects with <math>\geq 1</math> local adverse event:</i> <i>Study group:</i> 26/27 (96%) <i>Control group:</i> 11/13 (85%)</p> <p><i>Number of subjects with <math>\geq 1</math> systemic adverse event:</i> <i>Study group:</i> 19/27 (70%) <i>Control group:</i> 11/13 (85%)</p>	<p><b>Comments:</b> An acceptable anti-HPV 18 response was defined as an anti-HPV 18 level <math>\geq 200</math> mMU/ml 1 month after completion of the 3-dose vaccination regimen</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

---

*Study group: n = 22 / Control group: n = 11*

**Observation time:**

Seven months

**Endpoint:**

Immunogenicity

Adverse events

Erythema at the injection site appeared more frequently in the vaccine group (40.7%), compared with the placebo group (7.7%); the difference was statistically significant,  $p = 0.035$

**Conclusions as stated by the authors:**

The study showed that the HPV18 L1 VLP vaccine was generally well-tolerated and highly immunogenic.

---



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group																																				
<p><b>Author, year of publication and country</b> Fife KH et al. 2004 / Brown DR et al. 2001 USA</p> <p><b>Reference:</b> <b>(29;30)</b></p> <p><b>Aims:</b> Examine the safety and durability of the immune response to the monovalent HPV 11 and 16 L1 VLP vaccine components of the quadrivalent HPV L1 VLP vaccine</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Results from two similarly designed randomised, double-blind studies</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group 1:</i> HPV11 vaccine (10, 20, 50 or 100 µg) <i>Study group 2:</i> HPV16 vaccine (10, 40 or 80 µg) <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo given at day 1, month 2, and month 6. A subset of women in the HPV11 vaccine study also received a fourth injection at study month 12.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-11 or 16 L1 virus-like particles formulated on 225 µg of aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant in a total carrier volume of 0.5 ml. Vaccine from Merck Research Laboratories, West Point, PA.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy women who had neither a history of an abnormal cervical cytology nor genital warts. In addition, study participants were required to have no evidence of antibody against HPV11 (HPV 11 study) or HPV 16 (HPV 16 study) in serum assayed by radioimmunoassay or enzyme immunoassay.</p> <p>The protocol mandated a 14-30 day window between screening and study enrolment.</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> HPV-11 study: n = 140</p>	<p><b>Results at months seven:</b> <i>Serum geometric mean antibody levels (mMU/ml):</i></p> <table border="0"> <tr> <td><i>Dose (µg):</i></td> <td>10</td> <td>20</td> <td>50</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>HPV 11:</td> <td>258</td> <td>644</td> <td>647</td> <td>1112</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td><i>Dose (µg):</i></td> <td>10</td> <td>40</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>HPV 16:</td> <td>479</td> <td>808</td> <td>732</td> </tr> </table> <p>Antibody to HPV11 and 16 was still present at month 36 in 96.8 and 93.5% of vaccines, respectively</p> <p><i>The proportion of participants who developed ≥ 200 mMU/ml antibody titer at month 7:</i></p> <table border="0"> <tr> <td><i>Dose (µg):</i></td> <td>10</td> <td>20</td> <td>50</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>HPV 11:</td> <td>2.6%</td> <td>69.5%</td> <td>91.7%</td> <td>100%</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td><i>Dose (µg):</i></td> <td>10</td> <td>40</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>HPV 16:</td> <td>70%</td> <td>94.4%</td> <td>85%</td> </tr> </table> <p>The subset of women in the HPV11 study who received a booster injection had somewhat higher titers at month 36 than those who received only three doses of vaccine</p> <p><b>Adverse events in the total population 0-14 days following any dose:</b> Compared with placebo recipients, a larger proportion of the 50 µg vaccine dose recipients in the HPV11 vaccine study reported pain, a difference that was statistically significant</p> <p>Most of the adverse events were mild to moderate in severity, and no study participant withdrew from either</p>	<i>Dose (µg):</i>	10	20	50	100	HPV 11:	258	644	647	1112	<i>Dose (µg):</i>	10	40	80	HPV 16:	479	808	732	<i>Dose (µg):</i>	10	20	50	100	HPV 11:	2.6%	69.5%	91.7%	100%	<i>Dose (µg):</i>	10	40	80	HPV 16:	70%	94.4%	85%	<p><b>Comments:</b> The study by Brown DR et al reports the results from the HPV-11 trial included in Fife's paper, and is therefore included in this table</p> <p>In the HPV 16 study, the 10 µg vaccine formulation failed a stability test, and that arm of the study was discontinued. The study participants in the 10 µg arm received either one or two injections of the 10 µg dose, and the remaining were at the 40 µg level</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>
<i>Dose (µg):</i>	10	20	50	100																																			
HPV 11:	258	644	647	1112																																			
<i>Dose (µg):</i>	10	40	80																																				
HPV 16:	479	808	732																																				
<i>Dose (µg):</i>	10	20	50	100																																			
HPV 11:	2.6%	69.5%	91.7%	100%																																			
<i>Dose (µg):</i>	10	40	80																																				
HPV 16:	70%	94.4%	85%																																				

---

*Study group:* n = 28 at each of the four doses  
*Control group:* n = 28

HPV-16 study: n = 109  
*Study group:*  
n = 13 (10 µg) / n = 45 (40 µg) / n = 24 (80 µg)  
*Control group:* n = 27

**Characteristics of the per-protocol population at month 7:**

*HPV-11 study:* n = 116  
*HPV-16 study:* n = 103

**Characteristics of the per-protocol population at month 36:**

*HPV-11 study:* n = 92  
*HPV-16 study:* n = 94

**Observation time:**  
7 and 36 months

**Endpoint:**  
Immunogenicity  
Adverse events

study because of an adverse experience

**Conclusions as stated by the authors:**

The studies demonstrated that candidate HPV11 and HPV16 vaccines were generally well tolerated and capable of inducing serum and genital tract antibodies at several of the doses studied.

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group																																		
<p><b>Author, year of publication and country</b> Harro CD et al. 2001. USA.</p> <p><b>Reference:</b> (31)</p> <p><b>Aims:</b> Evaluate the safety and immunogenicity in healthy young adults of two dose levels (10 and 50 µg) of the HPV16 L1 VLP vaccine given in aqueous solution without adjuvant or mixed with alum or MF59 adjuvant.</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind phase I trial.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> vaccine (10 or 50 µg HPV16 L1 VLP per dose given alone, with alum or with MF59 adjuvants) <i>Control group:</i> placebo (saline)</p> <p>Vaccine or placebo was given at months 0, 1 and 4.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV16 L1 VLP, Vaccine Production facility of Novavax, Columbia, MD Nonadjuvant vaccine at a 10- and 50 µg dose; nonadjuvanted, mixed with MF-59 adjuvant (Chiron Corporation, Emeryville, CA) or formulated with aluminium adjuvant (Merck, Darmstadt, Germany).</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy, HIV-1 seronegative, 18-29 years old females and men with four or less lifetime sexual partners and less than two sexual partners within the preceding 6 months.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> History of abnormal cervical cytology, immunodeficiency, anaphylaxis to medicines or vaccines, receipt of blood products within 3 months of enrolment, current pregnancy or lactation, and any other condition that might interfere with the study objectives.</p> <p>Preimmune HPV 16 serostatus was not a criterion for eligibility.</p>	<p><b>Immunogenicity in the per protocol population:</b> Month 5: Serology data (1 month after the 3rd vaccination) All participants vaccinated with HPV-16 L1 VLP seroconverted after the 2nd vaccination. Geometric mean titers for HPV 16 specific antibodies performed by ELISA at month 5.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaccine dose:</th> <th>10 µg</th> <th>50 µg</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nonadjuvant</td> <td>640 (164-2490)</td> <td>10240 (1499-69938)</td> <td>21 (4-107)</td> </tr> <tr> <td>MF59</td> <td>3480 (179-67811)</td> <td>10240 (1114-94145)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alum</td> <td>3040 (315-29352)</td> <td>2190 (838-5723)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>The ELISA titers are given as the reciprocal of the highest positive dilution for each assay</p> <p><b>Adverse events:</b> <i>Local reactions (any pain, mostly mild reactions):</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vaccine dose:</th> <th>10 µg</th> <th>50 µg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% all vaccination</td> <td>%</td> <td>%</td> </tr> <tr> <td>Nonadjuvant</td> <td>23.3</td> <td>56.7</td> </tr> <tr> <td>MF59</td> <td>80.0</td> <td>93.3</td> </tr> <tr> <td>Alum</td> <td>36.7</td> <td>51.9</td> </tr> <tr> <td>Placebo, saline</td> <td>22.9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Systemic reactions:</i> 16.7 % of participants experienced a systemic reaction.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> The HPV 16 L1 VLP vaccine was well tolerated and was highly</p>	Vaccine dose:	10 µg	50 µg	Placebo	Nonadjuvant	640 (164-2490)	10240 (1499-69938)	21 (4-107)	MF59	3480 (179-67811)	10240 (1114-94145)		Alum	3040 (315-29352)	2190 (838-5723)		Vaccine dose:	10 µg	50 µg	% all vaccination	%	%	Nonadjuvant	23.3	56.7	MF59	80.0	93.3	Alum	36.7	51.9	Placebo, saline	22.9		<p>The study was of high quality</p>
Vaccine dose:	10 µg	50 µg	Placebo																																		
Nonadjuvant	640 (164-2490)	10240 (1499-69938)	21 (4-107)																																		
MF59	3480 (179-67811)	10240 (1114-94145)																																			
Alum	3040 (315-29352)	2190 (838-5723)																																			
Vaccine dose:	10 µg	50 µg																																			
% all vaccination	%	%																																			
Nonadjuvant	23.3	56.7																																			
MF59	80.0	93.3																																			
Alum	36.7	51.9																																			
Placebo, saline	22.9																																				

---

**Characteristics of the total population:**

N= 72 (58 females and 14 males).

*Study group:* 10 µg: n = 10 nonadjuvanted / n = 10 MF59 adjuvant / n = 10 aluminium adjuvant

50 µg: n = 10 nonadjuvanted / n = 10 MF59 adjuvant / n = 10 alum adjuvant

*Control group:* n = 12

**Characteristics of the per-protocol population:**

*Study group:* 10 µg: n = 9 nonadjuvanted / n = 9 MF59 adjuvant / n = 8 alum adjuvant

50 µg: n = 9 nonadjuvanted / n = 10 MF59 adjuvant / n = 10 alum adjuvant

*Control group:* n = 11

**Observation time:** 5 months

**Endpoint:**

Immunogenicity and safety

---

immunogenic even without adjuvant. The majority of the recipients achieved serum antibody titers that were approximately 40-fold higher than what is observed in natural infection

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group																																				
<p><b>Author, year of publication and country</b> Poland GA et al. 2005. USA.</p> <p><b>Reference:</b> <b>(32)</b></p> <p><b>Aims:</b> Evaluate the immunogenicity, reactogenicity and tolerability of a prototype human papillomavirus (HPV) 16 virus-like particle (VLP) vaccine directed against the L1 capsid protein.</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind. Included 15 centers in USA.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> vaccine (10, 20, 40 or 80 µg HPV16 L1 VLP per dose) <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Vaccine or placebo was given at day 0, month 2 and month 6.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV16 L1 VLP vaccine with 225 µg aluminium adjuvant. Merck Research Laboratories, West Point, PA.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy nonpregnant women 18 to 26 years of age.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Subjects were excluded from the study if they were allergic to any vaccine component, had received any blood product or component in the previous 6 months, had any known immune or coagulation disorder or had received any other vaccination in the previous 30 days.</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> N=480 women. Study group or controls randomized in a 2:2:2:2:1 ratio to receive 1 of 4 doses of vaccine (10, 20, 40 or 80 µg HPV 16 L1 VLP) or placebo</p> <p><b>Characteristics of the per-protocol population:</b> N=207 women <i>Study group:</i> n = 52 ( 10 µg) / n = 40 (20 µg) / n = 46</p>	<p><b>Immunogenicity in the per protocol population</b></p> <p>Geometric mean titers for serum anti HPV 16 antibodies (mMU/ml)</p> <table border="1" data-bbox="969 416 1585 663"> <thead> <tr> <th><i>Dose</i></th> <th><i>10 µg</i></th> <th><i>20 µg</i></th> <th><i>40 µg</i></th> <th><i>80 µg</i></th> <th><i>Placebo</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Month 7</td> <td>982</td> <td>2045</td> <td>1790</td> <td>2190</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Month 24</td> <td>79.8</td> <td>188.8</td> <td>150.2</td> <td>158.6</td> <td>?</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vaccine related adverse events:</b></p> <table border="1" data-bbox="969 823 1597 1150"> <thead> <tr> <th><i>Dose</i></th> <th><i>10 µg</i></th> <th><i>20 µg</i></th> <th><i>40 µg</i></th> <th><i>80 µg</i></th> <th><i>Placebo</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Injection site</td> <td>87 (81.3)</td> <td>85 (82.5)</td> <td>87 (88.8)</td> <td>88 (84.6)</td> <td>44 (88.0)</td> </tr> <tr> <td>Systemic</td> <td>48 (44.9)</td> <td>45 (43.7)</td> <td>46 (46.9)</td> <td>44 (42.3)</td> <td>22 (44.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Values are number of subjects (percentage) with &gt; 1 vaccine-related adverse events.</p> <p>No serious vaccine-related adverse events occurred.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> Immunization with this novel HPV 16 L1 VLP vaccine was well</p>	<i>Dose</i>	<i>10 µg</i>	<i>20 µg</i>	<i>40 µg</i>	<i>80 µg</i>	<i>Placebo</i>	Month 7	982	2045	1790	2190	?	Month 24	79.8	188.8	150.2	158.6	?	<i>Dose</i>	<i>10 µg</i>	<i>20 µg</i>	<i>40 µg</i>	<i>80 µg</i>	<i>Placebo</i>	Injection site	87 (81.3)	85 (82.5)	87 (88.8)	88 (84.6)	44 (88.0)	Systemic	48 (44.9)	45 (43.7)	46 (46.9)	44 (42.3)	22 (44.0)	<p><b>The study was of high quality</b></p>
<i>Dose</i>	<i>10 µg</i>	<i>20 µg</i>	<i>40 µg</i>	<i>80 µg</i>	<i>Placebo</i>																																		
Month 7	982	2045	1790	2190	?																																		
Month 24	79.8	188.8	150.2	158.6	?																																		
<i>Dose</i>	<i>10 µg</i>	<i>20 µg</i>	<i>40 µg</i>	<i>80 µg</i>	<i>Placebo</i>																																		
Injection site	87 (81.3)	85 (82.5)	87 (88.8)	88 (84.6)	44 (88.0)																																		
Systemic	48 (44.9)	45 (43.7)	46 (46.9)	44 (42.3)	22 (44.0)																																		

---

(40 µg) / n = 45 (80 µg)  
*Control group*: n = 24

tolerated and produced an immunogenic response that persisted for at least 1.5 year after the final dose.

**Observation time:** 24 months

**Endpoint:**  
Immunogenicity, adverse events

---

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Brown DR et al. 2004. USA.</p> <p><b>Reference: (33)</b></p> <p><b>Aims:</b> Determine if the HPV-16 L1 VLP vaccine protect against HPV-16 infection</p>	<p><b>Study design:</b> Post Hoc analysis of two randomized, placebo-controlled phase I clinical studies (Prot 001 and Prot 002).</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> vaccine (10, 40 or 80 µg HPV16 L1 VLP per dose) <i>Control group:</i> placebo or 10, 20, 50 or 100 µg HPV11 L1 VLP</p> <p>Vaccine or placebo was given at day 1, month 2 and month 6.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV16 L1 VLP vaccine with 225 µg aluminium adjuvant. Merck Research Laboratories, West Point, PA.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy women with a life-time history of zero to five male sexual partners, and no history of abnormal cervical cytology or genital warts</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> <i>Prot 001:</i> controls (n=140) randomized in a 1:1:1:1 to placebo or HPV-11 with doses 10, 20, 50 or 100 µg</p> <p><i>Prot 002:</i> cases and controls (n=109) randomized in a 1:1:1:1 to either 10 (40), 40 or 80 µg HPV-16 or placebo</p> <p>In total: n=249 women, age 18-26 years Study group: n = 82 / Control group: n = 167</p> <p><b>Characteristics of the per-protocol population:</b></p>	<p><b>Results at 36 months follow-up:</b> <b>Per protocol population</b> <i>The incidence of persistent HPV-16 infections:</i> <i>Study group:</i> 0/66 <i>Control group:</i> 15/129</p> <p>Vaccine efficacy against HPV-16 infection: 100 % (95 % CI 52-100).</p> <p><i>The incidence of incident HPV-18 infections:</i> <i>Study group:</i> 4.5 per 100 person years. <i>Control group:</i> 4.9 per 100 person years.</p> <p><b>Adverse events in the total population:</b> No serious vaccine-related adverse events occurred. The most common adverse experiences were pain/tenderness/soreness and headache.</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b> This analysis suggests a protective effect of the HPV16 L1 VLP against HPV16 persistent infection.</p>	<p><b>Comments:</b> Vaccine efficacy was evaluated starting after month 3; one month after the second vaccination</p> <p>This post hoc analysis is based on a phase I study of the safety and immunogenicity of HPV 11 (Prot. 001) and HPV 16 (Prot. 002) candidate vaccines (Fife et.al. Vaccine, 2004).</p> <p>Early in the protocol 002, the 10 µg HPV16 L1 VLP vaccine failed to meet stability specifications and the participants allocated to the 10 µg dose group received 40 µg for all subsequent injections.</p> <p>Serology status for 102 Prot. 001 participants anticipated to be negative at baseline – bias away from H0. Starting counting person-time at month three – bias away from H0</p> <p>Six cases HPV-16 positive only at last visit. The study provide efficacy estimates for 15 cases</p> <p><b>The study was of moderate quality</b></p>

---

N=195 women

*Study group: n = 66 / Control group: n = 129*

**Observation time:** 36 months

**Endpoint:**

Persistent HPV16 infection, adverse events

*Persistent infection:* two positive tests at least four months apart or positive at last study visit

---



Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Koutsky LA et al. 2002. USA</p> <p><b>Reference:</b> <b>(34)</b></p> <p><b>Aims:</b> Determine whether a human papillomavirus type 16 vaccine could prevent HPV-16 infection in women</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, randomised. Sixteen centers in USA</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> HPV-16 vaccine <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo given at day 1, month 2, and month 6.</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-16 L1 virus-like particle (40 µg) formulated on 225 µg of aluminium adjuvant in a total carrier volume of 0.5 ml. Vaccine from Merck Research Laboratories, West Point, PA</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Women that reported no prior abnormal Papanicolaou smears, and reported no more than five male sex partners during their lifetime. Virgins were enrolled if they were seeking contraception.</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> N = 2392 women between 16-25 years <i>Study group:</i> n = 1194 / <i>Control group:</i> n = 1198</p> <p><b>Characteristics of the per-protocol analysis population:</b> N = 1533 women <i>Study group:</i> n = 768 / <i>Control group:</i> n = 765</p> <p><b>Observation time:</b> Median 17.4 months</p>	<p><b>Results at 17 months follow-up:</b> <b>Per protocol population</b> <i>Cases of persistent HPV-16 infection:</i> <i>Study group:</i> 0/768 <i>Control group:</i> 41/765</p> <p>Observed vaccine efficacy for persistent HPV-16 infection: 100% ( 95% CI, 90-100; p&lt;0.001)</p> <p><i>Effect on CIN:</i> All 9 cases of HPV-16-related CIN (5 CIN1, 4 CIN2) occurred among the placebo recipients</p> <p>There were detected 44 cases of CIN that were not associated with HPV-16 infection, 22 among placebo recipients and 22 among vaccine recipients</p> <p><b>Results at months 7:</b> <i>HPV-16 serum antibody geometric mean titers after immunization (milliMerck units):</i> <i>Study group</i> (n=619): 1510 mMU/ml (95% CI, 1370 to 1660)</p> <p><i>Control group</i> (n=631): Less than 6 mMU/ml (95% CI, &lt;6)</p> <p>The study had no information on the total numbers of seropositive individuals in each group</p> <p><b>Adverse events in the total population:</b> ≥ 1 adverse event during the 14 days after any of the three vaccinations: <i>Study group:</i> 1052/1194 (93.1%) <i>Control group:</i> 1054/1198 (91.7%)</p>	<p><b>Comments:</b> Relatively many observations of HPV-16-related CIN one year after the last vaccination compared to the number of cases at 48 months follow-up in Mao et al.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

---

**Endpoints:**

Persistent HPV-16 infection

Immunogenicity

Adverse events

*Persistent HPV-16 infection:*

Negative for HPV-16 infection on day 0 and at month 7 and subsequently had HPV-16 DNA detected on two or more consecutive visits four or more months apart; a cervical biopsy showing CIN or cervical cancer, as determined by the pathology panel, and HPV-16 DNA in the biopsy tissue and in a swab or lavage sample collected at the antecedent or subsequent visit; or HPV-16 DNA detected only in a sample collected during the last visit before being lost to follow-up

The most frequent adverse experience was pain at the injection site

There were no serious vaccine-related adverse events during the 14 days after any of the three vaccinations.

Slightly more vaccine recipients failed to complete the 7-month vaccination period compared to placebo

**Conclusions as stated by the authors:**

Administration of HPV-16 vaccine reduced the incidence of both HPV-16 infection and HPV-16-related cervical intraepithelial neoplasia. Immunizing HPV-16-negative women may eventually reduce the incidence of cervical cancer.

---

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Mao C et al. 2006. USA</p> <p><b>Reference:</b> <b>(35)</b></p> <p><b>Aims:</b> Determine whether a human papillomavirus type 16 vaccine could prevent HPV-16 infection in women</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, randomised. Sixteen centers in USA The study is a follow-up of Koutsky et. al (34)</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> HPV-16 vaccine <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo given at day 1, month 2, and month 6 was given in the initial study (Koutsky)</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-16 L1 virus-like particle (40 µg) formulated on 225 µg of aluminium adjuvant in a total carrier volume of 0.5 ml. Vaccine from Merck Research Laboratories, West Point, PA</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Women that reported no prior abnormal Papanicolaou smears, and reported no more than five male sex partners during their lifetime</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> N = 2391 women between 16-25 years</p> <p><b>Characteristics of the per-protocol analysis population:</b> N = 1505 women <i>Study group:</i> n = 755 / <i>Control group:</i> n = 750</p> <p><b>Observation time:</b> 48 months</p> <p><b>Endpoints:</b></p>	<p><b>Results at 48 months follow-up:</b> <b>Per protocol population:</b> <i>Cases of persistent HPV-16 infection:</i> <i>Study group:</i> 7/755 women <i>Control group:</i> 111/750 women</p> <p>Observed vaccine efficacy for persistent HPV-16 infection: 94% ( 95% CI, 88-98; p&lt;0.001)</p> <p><i>HPV-16 related CIN 2/3:</i> <i>Study group:</i> 0/755 women <i>Control group:</i> 12/750 women</p> <p>There were 7 CIN 2 cases and 6 CIN 3 cases in the control group. Observed vaccine efficacy for CIN 2/3: 100% ( 95% CI, 65-100%; p&lt;0.001)</p> <p><i>HPV-16 serum antibody geometric mean titers after immunization (mMU: milliMerck units):</i> Month 7: 1519 mMU/ml Month 18: 202 mMU/ml Month 30-48: 128-150 mMU/ml</p> <p>The study had no information on the total numbers of seropositive individuals in each group</p> <p>There was no significant difference in losses in the vaccine versus placebo groups. Of the 2391 women who began the vaccination series, 835/1193 (70%) vaccine and 836/1198 (70%) placebo recipients completed their month 48 visit</p> <p><b>Conclusions as stated by the authors:</b></p>	<p><b>Comments:</b> Follow-up from Koutsky et al, but one subject is missed from the total population</p> <p>Some women with a single abnormal Pap test were referred for colposcopy more often than required by the protocol because of local standards of care; that could give artificial high CIN rates.</p> <p>The participants that were HPV-16 negative were not HPV-typed</p> <p>Per-protocol population is modified in the efficacy analysis on any HPV-type (Table 4), with reduction of 203 and 206 patients in the vaccine and placebo-groups respectively. The reduction is not explained.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

---

Persistent HPV-16 infection, efficacy on CIN2 / 3, immunogenicity, adverse events

***Persistent HPV-16 infection:***

Positive HPV-16 DNA results on two or more consecutive visits at least four months apart. In addition, women who had a single visit positive for HPV-16 DNA at their last visit of record

---

The vaccine HPV-16 L1 virus-like particle provides high-level protection against persistent HPV-16 infection and HPV-16-related CIN 2/3 for at least 3.5 years after immunization. Administration of L1 virus-like particle vaccines targeting HPV-16 is likely to reduce risk for cervical cancer.

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication and country</b> Villa, LI et al. 2005. Brazil, Europe and the USA.</p> <p><b>Reference:</b> <b>(36)</b></p> <p><b>Aims:</b> Assess the efficacy of a prophylactic quadrivalent vaccine targeting the HPV types associated with 70% of cervical cancers (types 16 and 18) and with 90% of genital warts (types 6 and 11)</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, randomised, multicentre, phase II study.</p> <p><b>Intervention:</b> <i>HPV type:</i>    06    11    16    18 <i>Study group 1:</i> 20µg 40µg 40µg 20µg <i>Study group 2:</i> 40µg 40µg 40µg 40µg <i>Study group 3:</i> 80µg 80µg 40µg 80µg <i>Contr. group 1:</i> 225 µg adjuvant <i>Contr. group 2:</i> 450 µg adjuvant</p> <p>0.5 ml vaccine or placebo was given at day 1, month 2 and month 6.</p> <p><b>Study vaccine:</b> Mixture of HPV 6, 11, 16, 18 L1 VLPs in aluminium adjuvant (amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant). Merck Research Laboratories, West Point, PA.</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Healthy women, who were not pregnant, had no previous abnormal Pap smears, and reported a lifetime history of four or fewer male sex partners.</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b> N = 1158 women, age 16–23 years</p> <p>The study was done in two parts: Part A: a sequential dose-escalation safety assessment (not presented here) Part B: a dose-ranging assessment of immunogenicity and efficacy. Subjects were divided in intermedi-</p>	<p><b>Results at 30 months follow-up:</b> <b>Per protocol efficacy cohort:</b> <i>Persistent infection associated with HPV 6, 11, 16 or 18:</i> <i>Study group:</i> 4/235 <i>Control group:</i> 35/233: Vaccine efficacy: 89% (95 % CI 70-97; p&lt;0.0001).</p> <p><i>Disease associated with HPV 6, 11, 16 or 18:</i> <i>Study group:</i> 0/235 <i>Control group:</i> 6/233: Vaccine efficacy: 100% (95 % CI 16-100; p&lt;0.0151).</p> <p><i>Disease associated with HPV 16:</i> <i>Study group:</i> 3/199 <i>Control group:</i> 21/198: Vaccine efficacy: 86% (95 % CI 54-97; p&lt;0.0001).</p> <p><i>Disease associated with HPV 18:</i> <i>Study group:</i> 1/224 <i>Control group:</i> 9/224: Vaccine efficacy: 89% (95 % CI 21-100; p=0.0103).</p> <p><b>Modified intention-to treat population:</b> <i>Persistent infection associated with HPV 6, 11, 16 or 18:</i> <i>Study group:</i> 6/256 <i>Control group:</i> 47/254: Vaccine efficacy: 88% (95 % CI 72-96; p&lt;0.0001).</p> <p><i>Disease associated with HPV 6, 11, 16 or 18:</i> <i>Study group:</i> 0/266 <i>Control group:</i> 10/263. Vaccine efficacy: 100% (95 % CI 56-100; p&lt;0.0009).</p> <p><i>Cases of external genital lesion:</i></p>	<p><b>Comments:</b> There were a great drop in geometric mean titers for HPV-18, that is close to the values for the placebo group</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

---

ate/high-dose groups and low-dose groups (Study group 1)

The present study reports results from the low-dose vaccine (Study group 1) compared with the pooled placebo groups

N = 552 women were randomized to vaccination  
Study group: n = 277/ Control group: n = 275

**Characteristics of the per-protocol analysis population:**

Study group: n = 256 /Control group: n = 260

**Observation time:** 36 months

**Endpoint:**

Persistent infection, cervical or external genital disease, immunogenicity, adverse events

Persistent infection: Women who had the same vaccine-HPV-type DNA in cervicovaginal samples obtained seven months after vaccination as those obtained from two or more consecutive visits (required to be four months or longer apart unless at least one tissue sample was diagnosed as cervical disease by a panel of pathologists), or as those who had vaccine-HPV-type DNA detected in a sample recorded during the last visit before being lost to follow-up

HPV-associated disease: A tissue sample diagnosed as CIN by a panel of pathologists seven months after vaccination; vulval intraepithelial neoplasia; vaginal intraepithelial neoplasia; external genital warts; or cervical, vulval, or vaginal cancer with vaccine-HPV-type DNA detected in tissue from, or in a swab of, the same lesion and in cervicovaginal samples obtained at the visit before the biopsy visit

*Study group:* 0/265

*Control group:* 4/261

Vaccine efficacy: numbers of events too small for meaningful efficacy estimates

*Geometric mean titers in the according to protocol population vaccine group (MU):*

	Month 7	Month 36
HPV 6:	582	93
HPV 11:	697	94
HPV 16:	3892	509
HPV 18:	801	60

*Seropositive women at month 36:*

HPV-6: 173/184 (94%)

HPV-11: 176/184 (96%)

HPV-16: 177/177 (100%)

HPV-18: 149/196 (76%)

*Vaccine-associated adverse events in the total population:*

*Study group:* 243/272 (89%)

*Control group:* 225/274 (82%)

Pain was the most common injection-site adverse event and headache the most common systemic adverse event.

No serious adverse events related to vaccination were reported.

**Conclusions as stated by the authors:**

A vaccine targeting HPV types 6, 11, 16 and 18 could substantially reduce the acquisition of infection and clinical disease caused by common HPV types.

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication</b> Harper DM et al. 2004</p> <p><b>Reference: (37)</b></p> <p><b>Aims:</b> Assess the efficacy, safety, and immunogenicity of a bivalent HPV-16/18 L1 virus-like particle vaccine for the prevention of incident and persistent infection with these two virus types, associated cervical cytological abnormalities, and precancerous lesions</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind, randomised. Included 32 centers in Canada, USA and Brazil</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> HPV-16/18 vaccine <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo, given at day 1, month 1, and month 6</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-16/18 virus-like particle (20 µg of each genotype) with AS04 adjuvant containing 500 µg aluminium hydroxide and 50 µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A. Vaccine from GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> The initial phase (0-18 months): healthy women who had no more than six sexual partners, no history of an abnormal Pap test or ablative or excisional treatment of the cervix, and no ongoing treatment for external condylomata, and who were cytologically negative, seronegative for HPV 16/18 antibodies by ELISA, and HPV-DNA-negative by PCR for 14 high-risk HPV types no more than 90 days before study entry</p> <p>Extension phase (18-27 months): women who completed the initial phase of the study earliest, and who did not have ablative or excisional therapy of the cervix, or hysterectomy after enrolment</p> <p><b>Characteristics of the total population:</b></p>	<p><b>Results in according to protocol population: 18 months follow-up:</b> <i>Cases of incident HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 2/366 <i>Control group:</i> 23/355 Vaccine efficacy for incident HPV 16/18 infections is 91.6% (95% CI, 64.5-98%; p&lt;0.0001)</p> <p><i>Cases of persistent HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 0/366 <i>Control group:</i> 7/355 Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 100% (95% CI, 47.0-100%; p=0.007)</p> <p><b>Results in ITT population: 27 months follow-up:</b> <i>Cases of incident HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 7/560 <i>Control group:</i> 42/553 Vaccine efficacy for incident HPV 16/18 infections is 83.0% (95% CI, 62.0-92.4%; p&lt;0.0001)</p> <p><i>Cases of persistent HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 1/560 <i>Control group:</i> 20/553 Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 95.1% (95% CI, 63.5-99.3%; p&lt;0.0001)</p> <p><i>Cases of ASC-US (included LSIL/HSIL) associated with HPV-16/18:</i> <i>Study group:</i> 2/560 <i>Control group:</i> 27/553</p> <p>Vaccine efficacy against histological abnormalities</p>	<p><b>Comments:</b> Table 3 and 4 do not present data after 18 months for the ITT population or data after 27 months for the according to protocol population</p> <p>At months 0 and 6, and subsequently every 3 months, women self-obtained cervicovaginal samples with two sequential swabs for HPV DNA testing.</p> <p>According-to-protocol cohort for safety: All enrolled women who received at least one dose of vaccine or placebo and complied with specified, minimal protocol requirements</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

---

N = 1113 women, 15-25 years  
*Study group: n = 560 / Control group: n = 553*

associated with HPV-16/18: 92.9% (95% CI, 70 – 98.3;  
p<0.0001)

**Characteristics of the according-to-protocol population:**  
N = 958 women (85% of total population)  
*Study group: n = 366 / Control group: n = 355*

**Geometric mean titers (ELISA U/ml) in vaccine group in according to protocol population:**

	Month 7	Month 18
HPV 16:	5334,5	801,4
HPV 18:	3364,7	480,5

**Characteristics of the according-to-protocol cohort for safety:**  
*Study group: n = 531 / Control group: n = 538*

**Seropositivity rates in according to protocol population:**

	Month 7	Month 18
HPV 16:	351/351	348/348
HPV 18:	350/351	348/348

Observation time: 18 and 27 months

**Endpoints:**

Incident and persistent HPV-16/18 infection Efficacy against ASCUS including LSIL/HSIL  
Efficacy against CIN  
Immunogenicity.  
Safety and tolerability

Vaccine-induced titres remained substantially raised at 18 months, and were still 10-16 times higher than those seen in women with natural HPV-16 or HPV-18 infections, respectively

*Persistent infection with HPV-16/18:*

At least two positive HPV-DNA PCR assays for the same viral genotype separated by at least six months

**Results in according-to-protocol cohort for safety:**

No serious adverse events related to vaccination were reported. The vaccine group had more injection site symptoms (pain, swelling, redness) than the placebo group

*Injection site symptoms (overall):*

*Study group: 499/531 (94.0%)*  
*Control group: 472/538 (87.7%)*

*General symptoms (overall):*

*Study group: 458/531 (86.3%)*  
*Control group: 462/538 (85.9%)*

**Conclusions as stated by the authors:**

The bivalent HPV vaccine was efficacious in prevention of incident and persistent cervical infections with HPV-

---



---

16 and HPV-18, and associated cytological abnormalities and lesions. Vaccination against such infections could substantially reduce incidence of cervical cancer

---

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments from the group
<p><b>Author, year of publication</b> Harper DM et al. 2006.</p> <p><b>Reference: (38)</b></p> <p><b>Aims:</b> Assess the long-term safety, immunogenicity and efficacy of a bivalent HPV-16/18 L1 virus-like particle vaccine against incidence and persistent infection with HPV 16 and HPV 18 and their associated cytological and histological outcomes</p>	<p><b>Study design:</b> RCT. Double-blind. Included 28 centers in Canada, USA and Brazil Follow-up study of Harper et. al. 2004 (37)</p> <p><b>Intervention:</b> <i>Study group:</i> HPV-16/18 vaccine <i>Control group:</i> placebo</p> <p>Three doses of vaccine or placebo given at day 1, month 1, and month 6 was given in the initial study (Harper, 2004)</p> <p><b>Study vaccine:</b> HPV-16/18 virus-like particle (20 µg of each genotype) with AS04 adjuvant containing 500 µg aluminium hydroxide and 50 µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A. Vaccine from GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium</p> <p><b>Inclusion criteria:</b> Eligible women were those who participated in the initial efficacy study, received all three doses of vaccine or placebo, and for whom treatment allocation remained double blinded</p> <p><b>Characteristics of the ITT population:</b> N=776 women <i>Study group:</i> n = 393 / <i>Control group:</i> n = 383</p> <p><b>Characteristics of the according-to-protocol population (efficacy):</b> <i>Study group:</i> n = 350 / <i>Control group:</i> n = 344</p>	<p><b>Results in according to protocol population: 48 months follow-up:</b> <i>Cases of incident HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 1/310 <i>Control group:</i> 28/277 Vaccine efficacy for incident HPV 16/18 infections is 96.9% (95% CI, 81.3-99.9%; p&lt;0.0001)</p> <p><i>Cases of persistent HPV 16/18 infection (6 month definition):</i> <i>Study group:</i> 1/311 <i>Control group:</i> 16/287 Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 94.3% (95% CI, 63.2-99.9%; p=0.0062)</p> <p><i>Cases of persistent HPV 16/18 infection (12 month definition):</i> <i>Study group:</i> 0/311 <i>Control group:</i> 7/295 Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 100% (95% CI, 33.6-100%; p=0.0062)</p> <p><b>Results in ITT population: 48 months follow-up:</b> <i>Cases of incident HPV 16/18 infection:</i> <i>Study group:</i> 2/352 <i>Control group:</i> 31/313 Vaccine efficacy for incident HPV 16/18 infections is 94.4% (95% CI, 77.9-99.3%; p&lt;0.0001)</p> <p><i>Cases of persistent HPV 16/18 infection (6 month definition):</i> <i>Study group:</i> 1/357 <i>Control group:</i> 19/329</p>	<p><b>Comments:</b> No cervicovaginal samples were obtained in the follow-up phase of the study</p> <p>Women were censored from assessment in the extended follow-up analyses if a defined endpoint associated with HPV 16/18 occurred in the initial efficacy study.</p> <p>Women were also censored from type-specific assessment if an incident infection associated with any other high-risk HPV type had been detected in the initial efficacy study.</p> <p><b>The study was of high quality</b></p>

---

**Characteristics of the according-to-protocol population (immunogenicity):**

*Study group: n = 310 / Control group: n = 249*

**Characteristics of the according-to-protocol population (safety):**

*Study group: n = 373 / Control group: n = 371*

Observation time: 48 months

**Endpoints:**

Incident and persistent HPV-16/18 infection  
Efficacy against ASCUS including LSIL/HSIL  
Efficacy against CIN.  
Immunogenicity.  
Safety and tolerability

Persistent infection (6 months definition):  
Detection of the same HPV type in two consecutive assessments, with no negative sample in between, over a minimum of 5 months

Persistent infection (12 months definition):  
Detection of the same HPV type in two consecutive assessments, with no negative sample in between, over a minimum of 10 months

Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 95.2% (95% CI, 69.6-99.9%; p<0.0001)

*Cases of persistent HPV 16/18 infection*

*(12 months definition):*

*Study group: 0/357*

*Control group: 10/340*

Vaccine efficacy for persistent HPV 16/18 infections is 100% (95% CI, 57.0-100%; p=0.0007)

*Combined initial and extended follow-up vaccine efficacy against CIN2/3:*

*Study group: 0/481*

*Control group: 5/470*

Vaccine efficacy against CIN2/3 associated with HPV-16/18: 100% (95% CI -7.7 -100%; p=0.0292).

**Geometric mean titers in according to protocol population:**

There was at least a 133-fold difference between the vaccine and placebo groups for both HPV-16 and HPV-18 at the end of the extended follow-up period

Vaccine-induced geometric mean titres at 51-53 months were about 17-fold and 14-fold higher in HPV-16 and HPV-18 infections, respectively, than noted for natural infection

**Total number of seropositive individuals in vaccine group in according to protocol population:**

Month :	7	45-50	51-53
HPV 16:	303/303	189/189	40/40
HPV 18:	302/303	189/189	40/40

**Adverse events:**

More women in the placebo group than in the vaccine group reported adverse events and new onset of

---

chronic diseases.

A comparable number of women in both groups reported serious adverse events; none was judged related, or possibly related, to vaccination

**Conclusions as stated by the authors:**

Up to 4.5 years, the HPV-16/18 Li virus-like particle AS04 vaccine is highly immunogenic and safe, and induces a high degree of protection against HPV-16/18 infection and associated cervical lesions. There is also evidence of cross protection.

---