

Stellungnahme zum Wirksamkeitsvergleich und damit der Einsatzlegitimation von Gardasil® und Cervarix® in der Schweiz

Das BAG und die eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) sehen zum aktuellen Zeitpunkt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Impfstoffen, die eine Bevorzugung des einen oder anderen rechtfertigen würden. Die Kantone können beide Impfstoffe zur Verfügung stellen, sodass es im Ermessen der praktizierenden Ärzte liegt, zu entscheiden, welcher Impfstoff verabreicht werden soll. Es soll jedoch klar vermieden werden, in der Impfabfolge einer Person die beiden Impfstoffe zu mischen, dass heisst pro geimpfter Person soll nur ein Impfstoff verabreicht werden.

Einleitung

Nachdem im Jahre 2006 Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) durch Swissmedic zugelassen worden und seit Anfang Januar 2007 auf dem Markt erhältlich ist, wurde nun im März 2010 der zweite HPV-Impfstoff, Cervarix® (GSK), von Swissmedic zugelassen. Er ist seit Mai auf dem Schweizer Markt verfügbar.

Hieraus stellt sich die Frage, ob einem der Impfstoffe aufgrund klarer Vorteile der Vorzug gegeben werden sollte.

Das vorliegende Dokument möchte die Evidenzlage der beiden Impfstoffe bezüglich entscheidender Outcomes darstellen, wie sie zum aktuellen Zeitpunkt aus der wissenschaftlichen Literatur einsehbar ist. Nähere Informationen zum Erreger, zur Klinik und zur Epidemiologie sowie weiteren Public-Health-Aspekten und den Impfstoffen

können aus den Richtlinien und Empfehlungen des BAG entnommen werden [1].

Vergleich der beiden Impfstoffe

Eine vergleichende Übersicht der beiden Impfstoffe bezüglich der Zusammensetzung zeigt Tabelle 1.

Ein Hauptproblem beim Vergleich der beiden Impfstoffe ist, dass bisher nur eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) vorliegt, die beide Impfstoffe direkt bezüglich Immunogenität und Nebenwirkungen miteinander vergleicht [2]. Die übrigen RCT vergleichen einen der beiden Impfstoffe mit einem Placebo, dem Adjuvans oder einem anderen Impfstoff [3–9]. Dies erschwert einen Direktvergleich, da verschiedene Faktoren im Studienaufbau, der Population oder der Auswertung die Ergebnisse beeinflussen können.

Die bisher publizierten RCT berichten über kurzfristige Outcomes (Follow-up Zeitraum im Schnitt 3 Jahre, maximal 5 Jahre), die als Surrogatparameter für die langfristig relevanten Outcomes, wie Krebsinzidenz und Mortalität, dienen sollen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienendpunkten zusammengefasst, die über die einzelnen Studien hinweg einheitlich benutzt wurden und somit einen Vergleich zulassen. Bei dieser Evidenzanalyse (unsystematische Literaturdurchsicht) wurde bewusst auf die schweizerische Zielpopulation der Impfung (Mädchen zwischen dem 11. und dem 14. Lebensjahr oder Studiengruppen bis maximal 25 Jahre) sowie auf eine möglichst «empfindliche» Studienpopulation fokussiert («according to protocol»-[ATP-]Populationen:

Junge Frauen, die zu Studienbeginn für die humanen Papillomaviren der Impfstoffe sero- und DNA-negativ waren und alle 3 Dosen des Impfstoffes erhalten hatten). Ausserdem wurden in erster Linie Studien berücksichtigt, die nach der Publikation von BAG und EKIF «Empfehlungen zur Impfung gegen HPV» aus dem Jahr 2008 neu erschienen sind und somit zusätzlich Informationen zu diesem bereits publizierten Dokument beisteuern.

Tabelle 1: Zusammensetzung Cervarix® und Gardasil® [1].

	Cervarix®	Gardasil®
Antigen	20 µg L1-Kapsidprotein HPV-16/18	20 µg L1-Kapsidprotein HPV-6/18 40 µg L1-Kapsidprotein HPV-11/16
	Rekombinante DNA-Technologie Insektenzellen	Rekombinante DNA-Technologie Hefezellen
Adjuvans	AS04: 50 µg MPL + 500 µg Aluminiumhydroxid	225 µg Aluminiumhydroxyphosphatsulfat
Hilfsstoffe	Natriumchlorid Natriumdihydrogenphosphatdihydrat	Natriumchlorid L-Histidin Polysorbat 80 Natriumborat

MLP: 3-O-Desacyl-4'-Monophosphoryl-Lipid-A

Wirksamkeit in klinischen Studien (efficacy)

Bisherige RCT zeigen für beide Impfstoffe eine Wirksamkeit von meist über 90%, sowohl bezüglich des Auftretens von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) Grad 2 oder höher (CIN2+) durch HPV-16 und -18 als auch bezüglich persistierender Infektionen über einen Zeitraum von 6 Monaten mit HPV-16 und -18 (Tabelle 2).

Immunogenität

Zur Bewertung des Aufbaus einer Immunabwehr wurden in den meisten Studien die Geometric Mean Titters (GMT) angegeben. Allerdings unterscheiden sich die Messmethoden dieser Grösse zwischen den

Studien. Für diesen Outcome wurde für beide Impfstoffe je eine Studie mit einem Follow-up von 5 beziehungsweise 6 Jahren veröffentlicht [3,10]. Es konnte einerseits gezeigt werden, dass mit beiden Impfstoffen für HPV-16 und teilweise auch für HPV-18 eine vielfach stärkere Antikörperantwort hervorgerufen wird als durch eine abgelaufene natürliche Infektion, und dass ausserdem die Immunantwort nach vollständiger Impfung nach Plateaubildung über einen Zeitraum von 5 bzw. 6 Jahren erhöht bleibt [3,10]. Bei Gardasil® waren für HPV-18 die Impfantikörpertiter (GMT) 60 Monate nach Impfung auf einem ähnlichen Niveau wie nach einer natürlichen Infektion.

Durch eine Boosterung nach 60 Monaten konnte ein erneuter rascher Anstieg der Antikörpertiter hervorgerufen werden, was für die Bildung eines immunologischen Gedächtnisses spricht. Man kann davon ausgehen, dass dieser Effekt auch bei Cervarix® zu erwarten wäre (bisher gibt es hierzu noch keine Publikation). Es zeigte sich, dass die Immunantwort (GMT) im Direktvergleich bei Cervarix® stärker ausfiel (Tabelle 2) [2], wobei aber die Relevanz dieses Ergebnisses wegen eines fehlenden Cut-off-Wertes, den Schutz betreffend, für die Antikörpertiter unklar bleibt [11]. Die Seropositivität für HPV-16 und -18 betrug bei beiden Impfstoffen einen Monat nach der dritten Dosis

Tabelle 2: Übersicht der relevanten Endpunkte für den Vergleich zwischen Cervarix® und Gardasil® gemäss aktuellen Studiendaten.

Outcome	Cervarix®	Gardasil®	Referenzen
Immunogenität (GMT)			
HPV-16	36 792 (29'266–46'254 [#])	10 053 (8 136–12 422 [#])	Einstein et al. [2] (n = 734)
HPV-18	16 487 (13'384–20'310 [#])	2 258 (1 809–2 818 [#])	
GMT Ratio		3,7 (2,6–5,2 ^{&}) 7,3 (5,1–10,4 ^{&})	Einstein et al. [2] (n = 734)
Wirksamkeit (%)			
Persistierende Infektionen (neu infiziert) über 6 Monate			Paavonen et al. [5] (n = 16 162) Villa et al. [9] (n = 468)
HPV-16	93,7% (90,1–96,1*)		
HPV-18	95,3% (90,7–98,0*)		
HPV-16/18	93,8% (91,0–95,9*)	95,8% (83,8–99,5 [#]) ¹	
CIN 2+			
HPV-16	95,7% (82,9–99,6*)	97% (84–100 [#])	Paavonen et al. [5] (n = 16 162)
HPV-18	86,7% (39,7–98,7*)	100% (61–100 [#])	
HPV-16/18	92,9% (79,9–98,3*)	98% (86–100 [#])	Future II study group [6] (n = 10 565) and Kjaer et al. [20]
Unerwünschte Wirkungen			
			Einstein et al. [2] ² (n = 1106)
Lokal			
– Schmerz	92,9% (90,4–95,0 [#])	71,6% (67,5–75,4 [#])	
– Grad 3 ³	17,4% (4,2–20,9 [#])	3,4% (2,0–5,4 [#])	
– Rötung	44,3% (40,0–48,6 [#])	25,6% (21,9–29,5 [#])	
– Schwellung	36,5% (32,3–40,7 [#])	21,8% (18,3–25,5 [#])	
Systemisch			
– Müdigkeit	49,8% (45,5–54,2 [#])	39,8% (35,6–44,1 [#])	
– Kopfschmerzen	47,5% (43,2–51,9 [#])	41,9% (37,6–46,3 [#])	
– Fieber	14,4% (11,6–17,7 [#])	11,0% (8,5–14,0 [#])	
– Myalgie	27,6% (23,8–31,6 [#])	19,6% (16,3–23,3 [#])	
– Gastrointestinale Störungen	32,7% (28,7–36,9 [#])	26,5% (22,7–30,5 [#])	

Soweit nicht anders erwähnt, sind die Daten von der Per-Protocol-Studienpopulation. Der Fokus lag auf den Ergebnissen der jüngsten Altersgruppen, d.h. 15–26 Jahre alte Frauen. [#] 95%-KI, * 96,1%-KI, [&] 95,89%-KI, [&] 97,6%-KI, GMT: Geometric Mean Titters, gemessen mit PBNA (Pseudovirion-Based Neutralization Assay), CIN 2+: Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2 oder höher.

¹ HPV-6-, -11-, -16-, oder -18-assoziierte persistierende Infektion oder Erkrankung.

² Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis an Tag 1–7 nach jeglicher Impfdosis, gesamthaft geimpfte Kohorte/ITT, n = 1 106.

³ Definiert als Schmerzen, die normale Aktivitäten behindern.

um die 100%, bei Cervarix® zeigte sich auch bis zu 75 Monate nach Impfbeginn für die HPV-Typen 16 und 18 eine Seropositivität um die 100% [2,10,12,13]. Olsson et al. konnten für Gardasil® nach 60 Monaten für HPV-16 eine Seropositivität von 98% und für HPV-18 von 65% zeigen [3]. Von den HPV-18-Negativen zeigten 97% nach dem Booster eine erneute Serokonversion.

Unerwünschte Impferscheinungen:

Der Vergleich der lokalen wie auch der systemischen Nebenwirkungen kann im indirekten Studienvergleich in der Annäherung versucht werden, am besten kann dies jedoch an der Studie von Einstein et al. im Direktvergleich nachvollzogen werden [2]: Somit scheint hier die Impfung mit Cervarix® bezüglich lokaler Nebenwirkungen wie Schmerz, Rötung und Schwellung signifikant mehr Nebenwirkungen aufzuzeigen als Gardasil® (Tabelle 2). Im Trend gilt dies auch für die lokalen Grad-3-Nebenwirkungen sowie die systemischen Nebenwirkungen, wobei hier die Häufigkeit nur betreffend Müdigkeit und Myalgie für Cervarix® signifikant höher lagen. Diese Ergebnisse werden im indirekten Studienvergleich unterstützt.

Kreuzschutz

Einzelne Studien untersuchten den Effekt der beiden Impfstoffe bezüglich Schutz vor HPV-Typen, die nicht Teil der Impfung waren (Kreuzschutz) [5,14–16]. Aufgrund dieser Daten existiert ein potenzieller Kreuzschutz bei beiden Impfstoffen für gewisse HPV-Typen, wobei dieser für Cervarix® höher zu sein scheint. Die Zahl der Fälle ist aber teilweise sehr klein, und die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studienergebnisse bleibt fraglich.

Zu berücksichtigen ist, dass in diesen Studien eine «naive» Population verwendet wurde, das heisst, die eingeschlossenen Frauen waren zwar zu Studienbeginn für die jeweiligen HPV-Typen DNA-negativ, aber nicht unbedingt seronegativ. Paavonen et al. gehen für Cervarix® aufgrund der Ergebnisse von einem zusätzlichen Schutz gegenüber Zervixkarzinomen von 11–16% aus (zusätzlich zu dem Schutz gegen die HPV-Typen 16 und 18, die durch die

Impfung abgedeckt sind und für rund 70% aller Zervixkarzinome verantwortlich sind); analog würde dies für Gardasil® einem zusätzlichen Schutz von schätzungsweise 7–10% entsprechen. Würde man versuchen, diese Zahlen auf die Schweiz zu extrapolieren, würde man von 13 (11–16) zusätzlich verhinderten Fällen von Karzinomen durch eine Impfung mit Gardasil® und 22 (18–26) zusätzlich verhinderten Fälle durch eine Impfung mit Cervarix® ausgehen (ausgehend von 164 generell durch eine Impfung verhinderbaren Fällen).

Limitationen der bisherigen Evidenz

Häufig wurden für die Outcomes unterschiedliche Methoden verwendet (zum Beispiel Antikörpermessung durch Pseudovirion-Based Neutralization Assay [PBNA] versus ELISA oder Angaben der Nebenwirkungen in Ereignissen pro Dosis versus pro Teilnehmerin).

Ebenso wurden teilweise unterschiedliche Interventionen für die Vergleichsgruppen verwendet (Placebo, Adjuvantien oder andere Impfungen), die berücksichtigten Studienpopulationen waren teilweise unterschiedlich und die Präsentation der Daten schwer vergleichbar.

Die bisher publizierten Studien berichten über kurzfristige Outcomes (Follow-up Dauer von ca. 3 Jahren), die teils als Surrogatparameter für die langfristig relevanten Outcomes, wie Krebsinzidenz und Mortalität, dienen (Für diese relevanten Langzeitergebnisse ist einerseits der bisherige Anwendungszeitraum der Impfstoffe zu kurz, andererseits wird mithilfe von Screeninguntersuchungen das Eintreten dieser Endpunkte dank frühzeitiger Behandlung in den Studien in vielen Fällen unterbunden). Ausserdem wurden die meisten publizierten Studien unter Federführung oder durch Unterstützung der entwickelnden Pharmaunternehmen durchgeführt. Diese Faktoren können dazu beigetragen haben, dass die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt ist, und sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden. Systematische Zusammenfassungen der Evidenz gibt es aus den genannten Gründen erst wenige [17,18,19].

Schlussfolgerung

Beim heutigen Stand kann davon ausgegangen werden, dass Gardasil® und Cervarix® bezüglich Wirksamkeit gegenüber HPV-16-und-18-assoziierten Läsionen gleich effektiv sind. Sie könnten eventuell aufgrund einer vorhandenen Kreuzreaktion sogar eine höhere Wirksamkeit aufweisen als bisher angenommen. Cervarix® weist im Direktvergleich eine stärkere Immunogenität auf und bewirkt möglicherweise einen leicht höheren Kreuzschutz gegen nicht im Impfstoff enthaltene HPV-Typen.

Im Direktvergleich zeigte sich nach Cervarix® eine erhöhte Rate vor allem lokaler Nebenwirkungen, was die Compliance einschränken könnte (obwohl in der Studie von Einstein et al. mit 84,4% bzw. 84,6% keine Unterschiede in der Compliance zwischen den Impfstoffen festgestellt werden konnten [2]). Gardasil® deckt neben den beiden HPV-Risikotypen 16 und 18 auch noch zwei weitere Typen ab, die für rund 90% der Genitalwarzen verantwortlich sind (Typen 11 und 6). Für Gardasil® besteht eine längere Postmarketingerfahrung als für Cervarix®.

Das BAG und die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) sehen zum aktuellen Zeitpunkt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Impfstoffen, die eine Bevorzugung des einen oder anderen rechtfertigen würden. Die Kantonsärzte können beide Impfstoffe zur Verfügung stellen, so dass es im Ermessen der praktizierenden Ärzte liegt, zu entscheiden, welcher Impfstoff verabreicht werden soll. Es soll jedoch klar vermieden werden, in der Impfabfolge einer Person die beiden Impfstoffe zu mischen, das heisst, pro geimpfter Person soll nur ein Impfstoff verabreicht werden.

Das BAG und die EKIF werden die weitere Evidenz bezüglich der besprochenen Outcomes wie auch relevanter Langzeitoutcomes und neue Erkenntnisse betreffend einer eventuell notwendigen Auffrischimpfung genau verfolgen und die Empfehlungen gegebenenfalls anpassen.

Eidgenössische Kommission für Impffragen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06

Literatur

- Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF), Arbeitsgruppe HPV-Impfung. Empfehlungen zur Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV). Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2008.
- Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepf F et al.: Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix® and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009, 5: 705-719.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C et al.: Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007, 25: 4931-4939.
- Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009, 5: 694-701.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D et al.: Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, 374: 301-314.
- The FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007, 356: 1915-1927.
- 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: 271-278.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al.: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006, 24: 5571-5583.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE et al.: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006, 95: 1459-1466.
- Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC et al.: Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009, 374: 1975-1985.
- Bonanni P, Boccalini S, Bechini A: Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: a review of the evidence. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 1: A46-A53.
- 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: 1757-1765.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM et al.: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006, 367: 1247-1255.
- Herrero R: Human papillomavirus (HPV) vaccines: limited cross-protection against additional HPV types. *J Infect Dis* 2009, 199: 919-922.
- Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009, 199: 936-944.
- Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al.: The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009, 199: 926-935.
- La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W: HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2007, 25: 8352-8358.
- Damm O, Nocon M, Roll S, Vauth C, Willich S, Greiner W: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) zur Prävention HPV 16/18 induzierter Zervixkarzinome und deren Vorstufen. Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd. 83, Herausgeber: DIMDI, Köln 2009. (www.dimdi.de-HTA)
- Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D: Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007, 177: 469-79.
- Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G et al.: A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009, 2: 868-878.