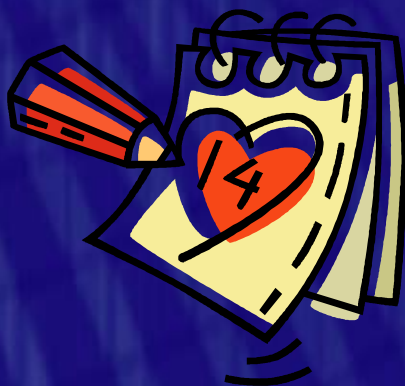




HUMAAN PAPILLOMAVIRUS VACCINS



Valentijn Vaccinatiesymposium



Februari 2006



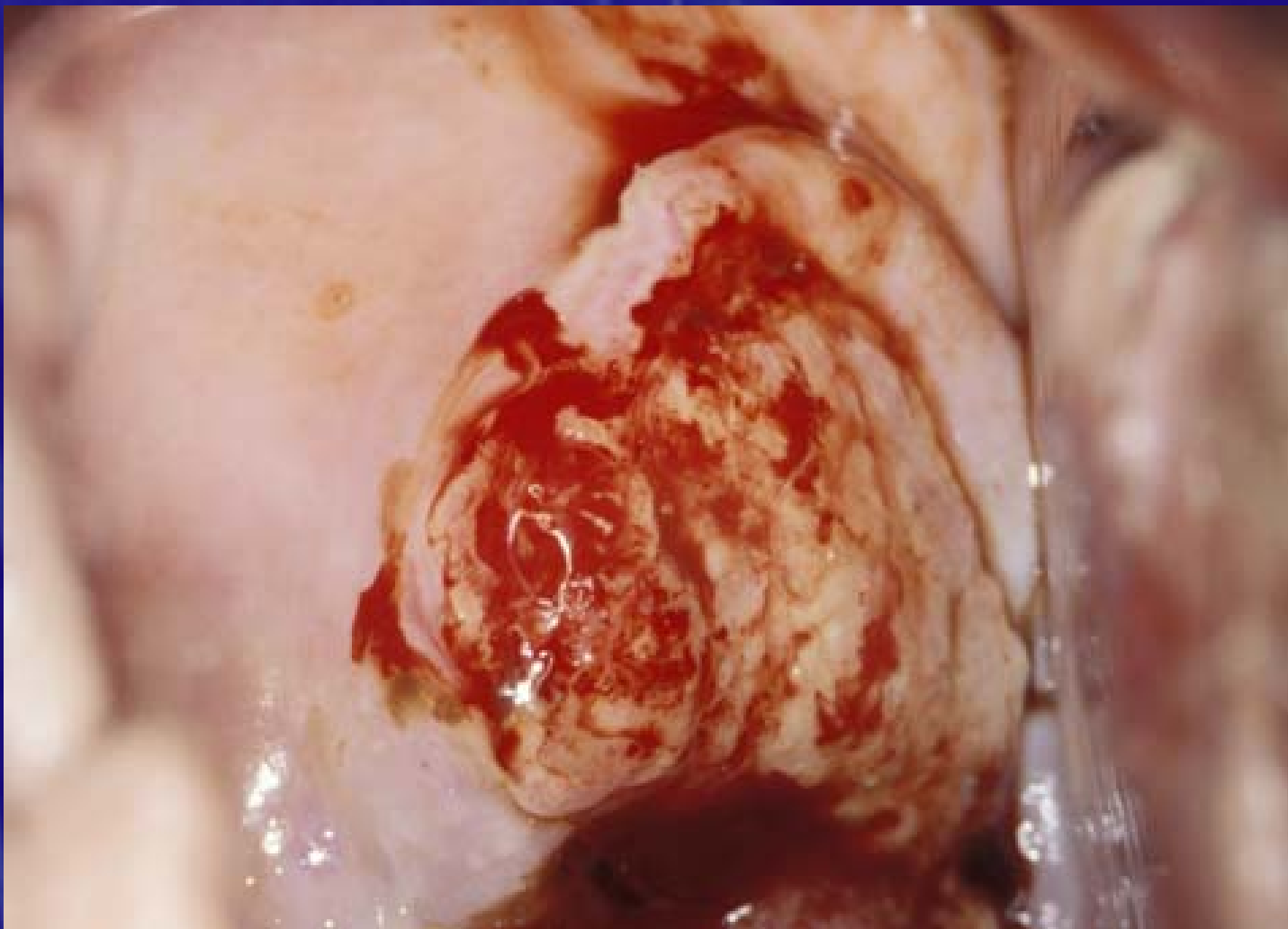
H. Bogaerts, MD ,FFPM
Vice-President, Worldwide Medical Affairs,
GSK Biologicals

Global Immunisation

**“Vaccines are one of the greatest achievements
of biomedical science and public health”**

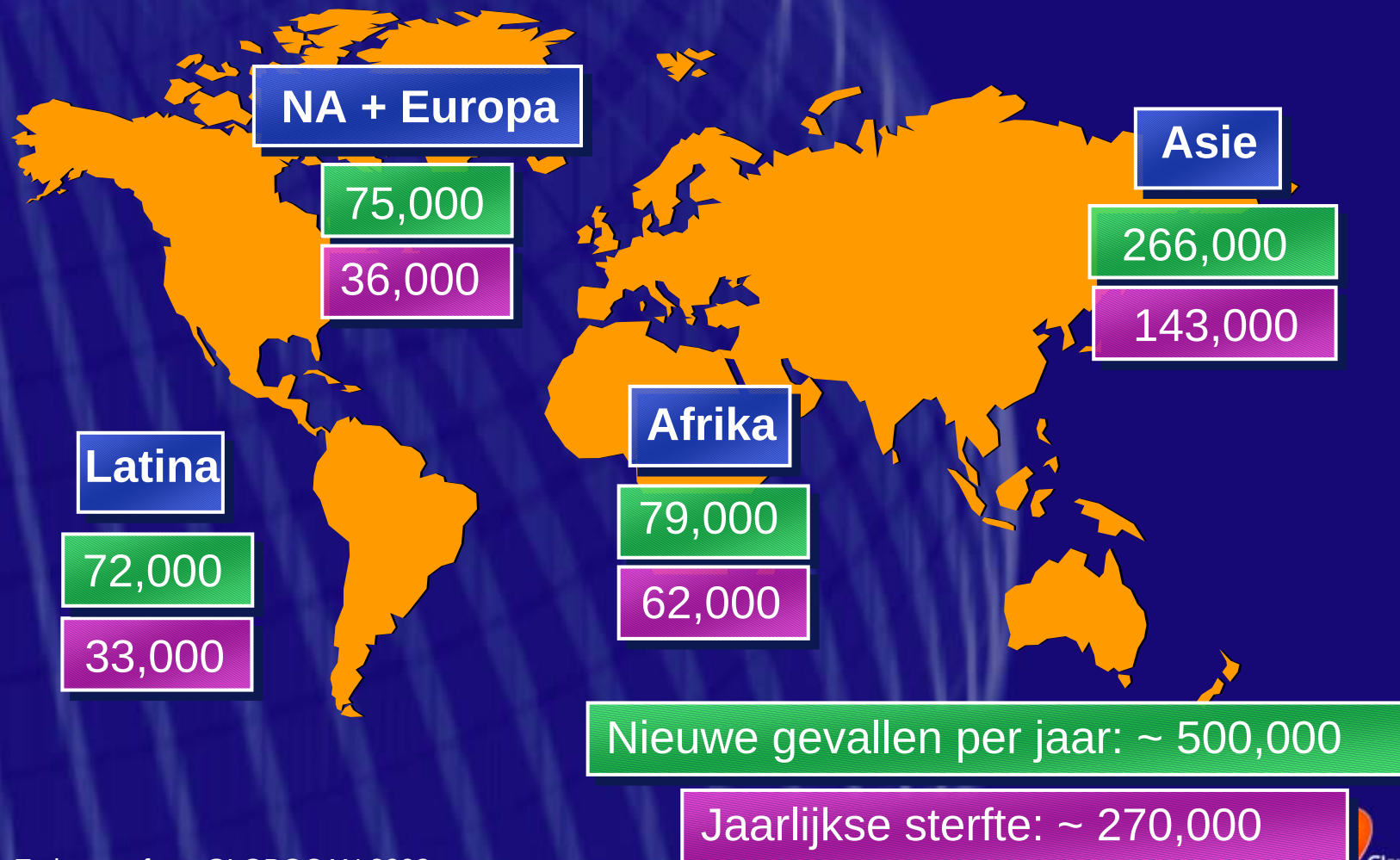
Ref : MMWR; 1999, 48(12):243-248

Baarmoederhalskanker – 24 jarige vrouw, HPV 16 positief



“Medical Need” : Epidemiologie

Elke 2 minuten sterft er een vrouw aan baarmoederhalskanker



Baarmoederhalskanker in België

- Incidentie:

~9.1 / 100.000 vrouwjaren , ~600 gevallen/jaar

- Mortaliteit:

~3.5/100.000 vrouwen na een gestage terugloop
de voorbije decennia, ~300 gevallen/jaar

- Uitstrijkjes (Screening) :

~65-80% van vrouwen leeftijd 25-64 jaar

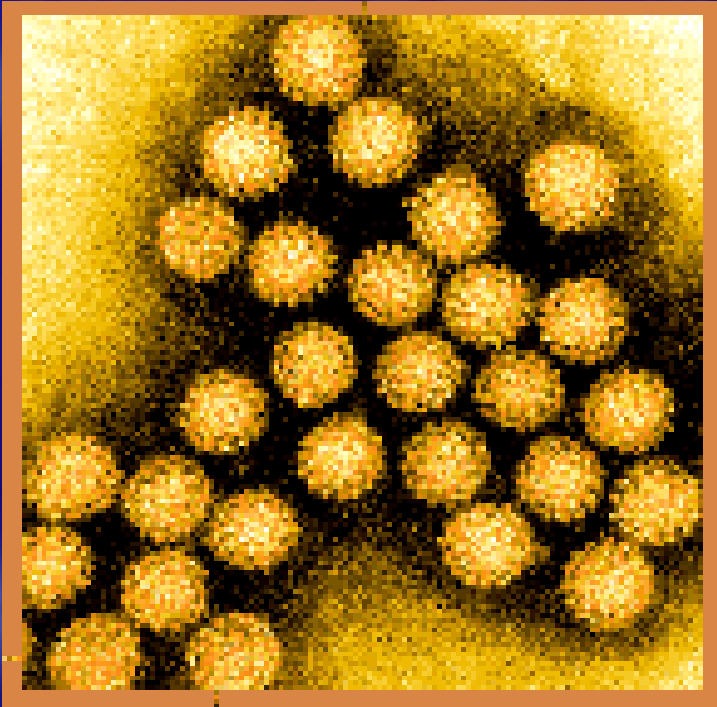
~6-700.000 uitstrijkjes/jaar . Kost : ~17 Mio Euro

**Grote angst voor (onbekend) traject na een
abnormaal uitstrijkje²**

1 : Arbyn M, Van Oyen H, Eur J Cancer 2000 ;36 :2191-2197

2 : Bekkers RLM et al, J Psychosom Obstet Gynaecol 2002; 23: 257-261

Humaan Papilloma Virus (HPV)

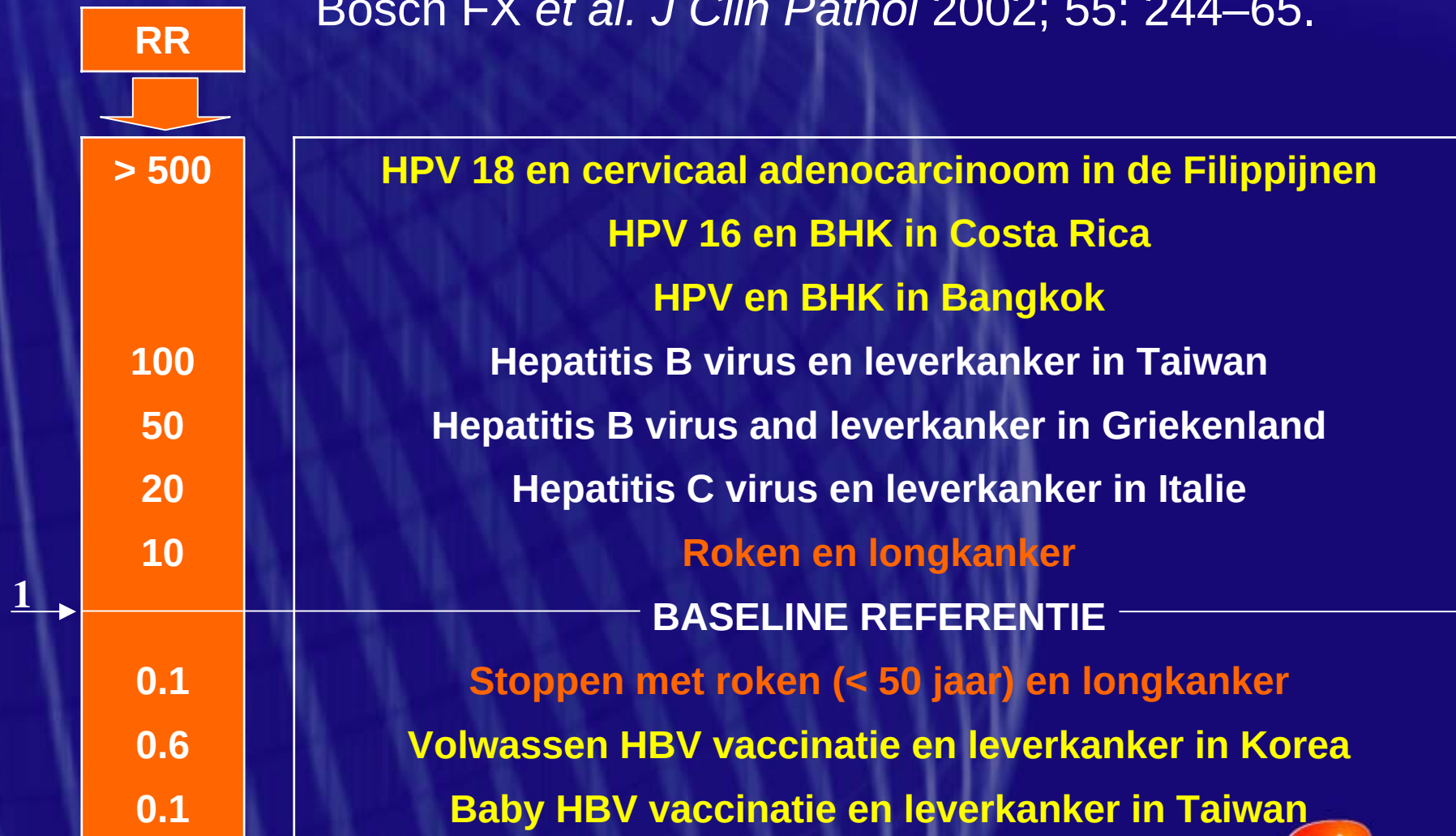


HPV capsids, approximately 55 nm in diameter

- HPV is één der species van het genus *Papillomavirus* in de Papovaviridae familie
- HPV is a relatief klein double stranded DNA virus met een sferisch capsid
- Er zijn meer dan 200 types HPV
- Men onderscheidt Oncogene en Laag risico HPV types

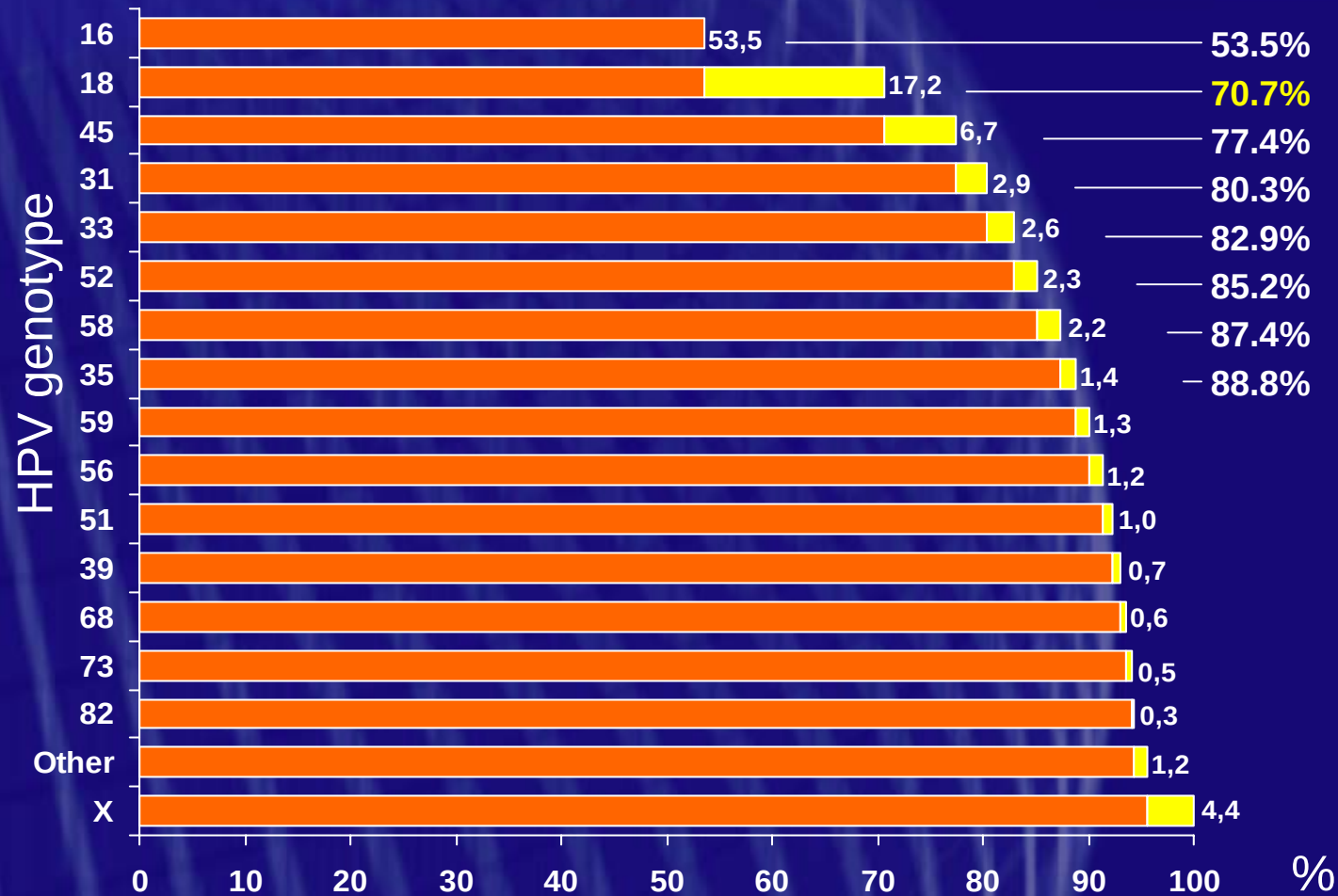
HPV infectie is noodzakelijk voor baarmoederhalskanker

Bosch FX *et al.* *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.

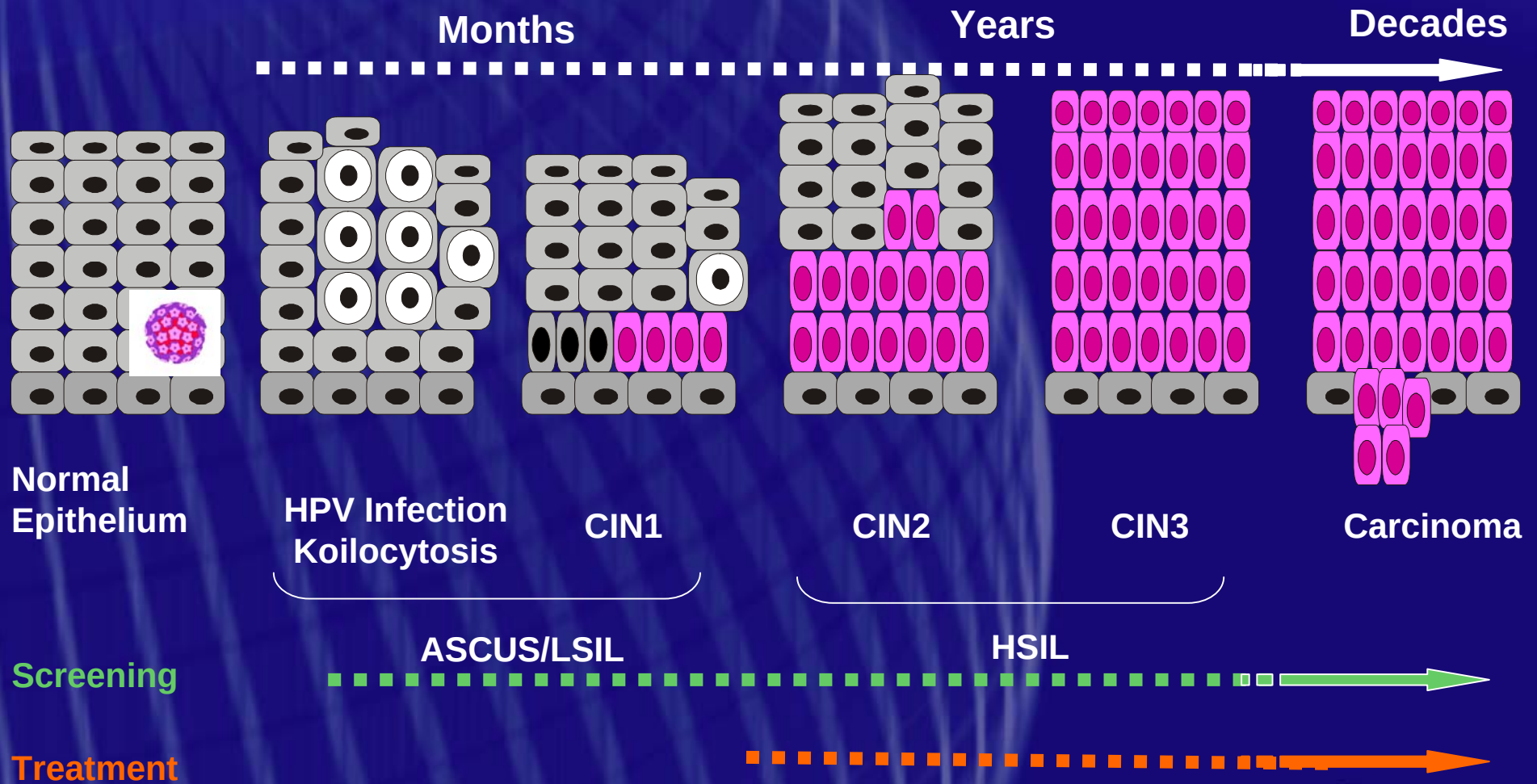


HPV types in baarmoederhalskanker

Cumulatief percentage baarmoederhalskanker gevallen (%)



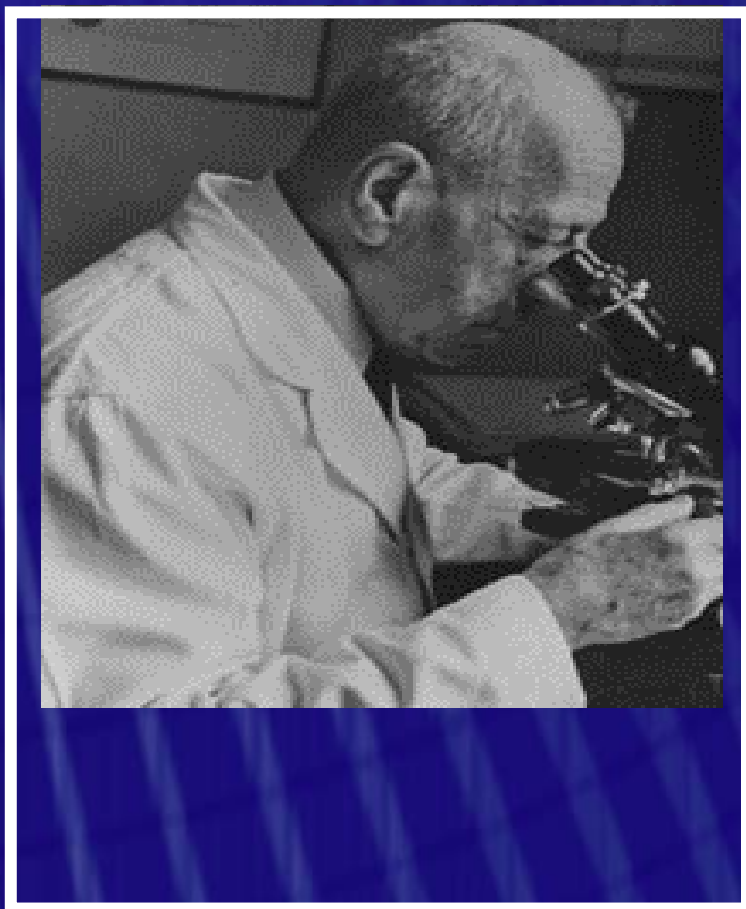
Baarmoederhalskanker: natuurlijke progressie



Overdracht

- Iedereen die seksueel actief is, loopt risico om geïnfecteerd te raken met oncogene HPV-types
- HPV wordt meestal overgedragen door genitaal huid op huid contact tijdens seksuele activiteit.
- Condooms verminderen het risico op transmissie, maar zorgen niet voor volledige bescherming
- Ongeveer 70-80% van alle seksueel actieve vrouwen wordt op een bepaald moment geïnfecteerd met HPV. Meestal is dit al snel na de eerste seksuele activiteit

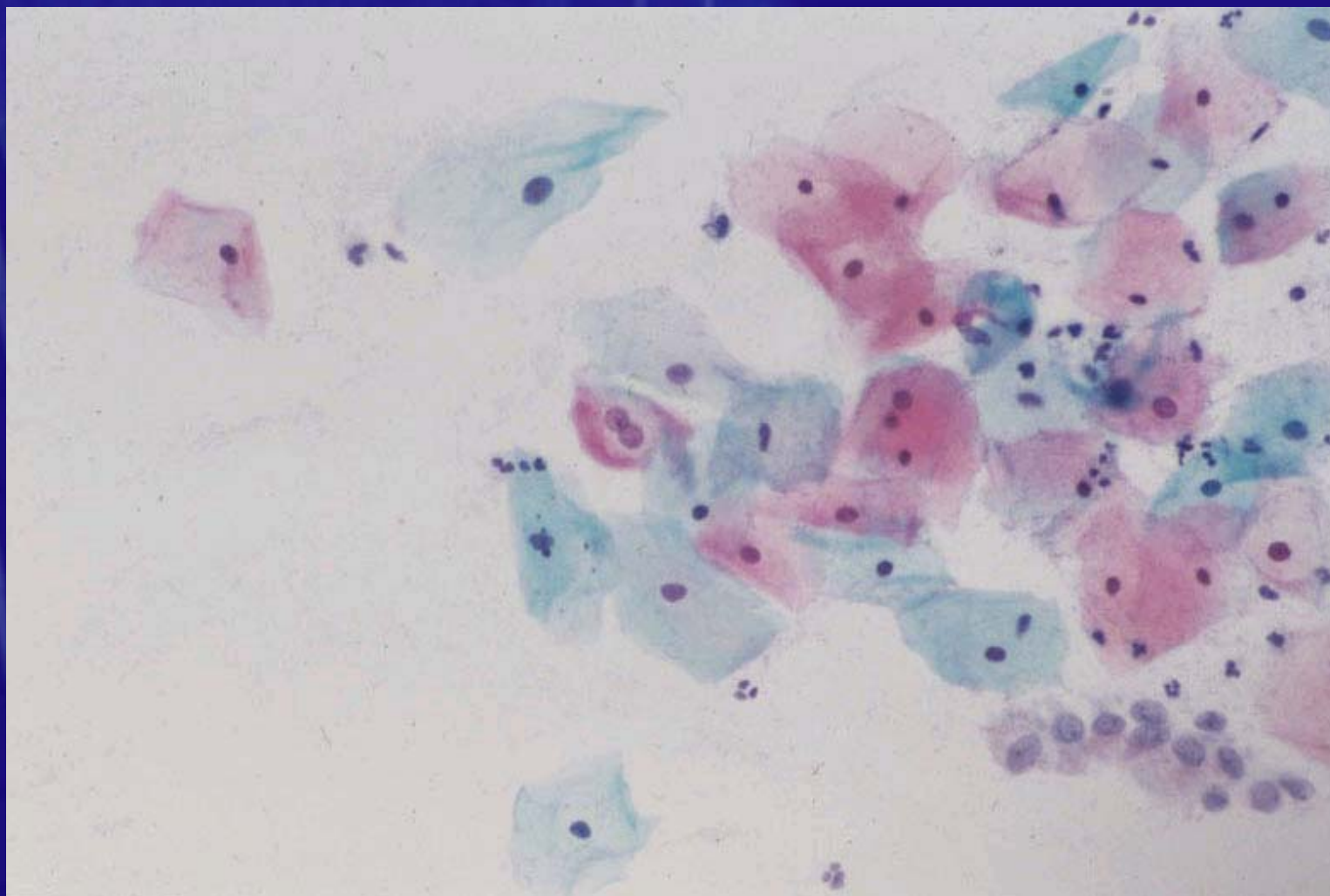
Secundaire preventie



Dr Papanicolaou

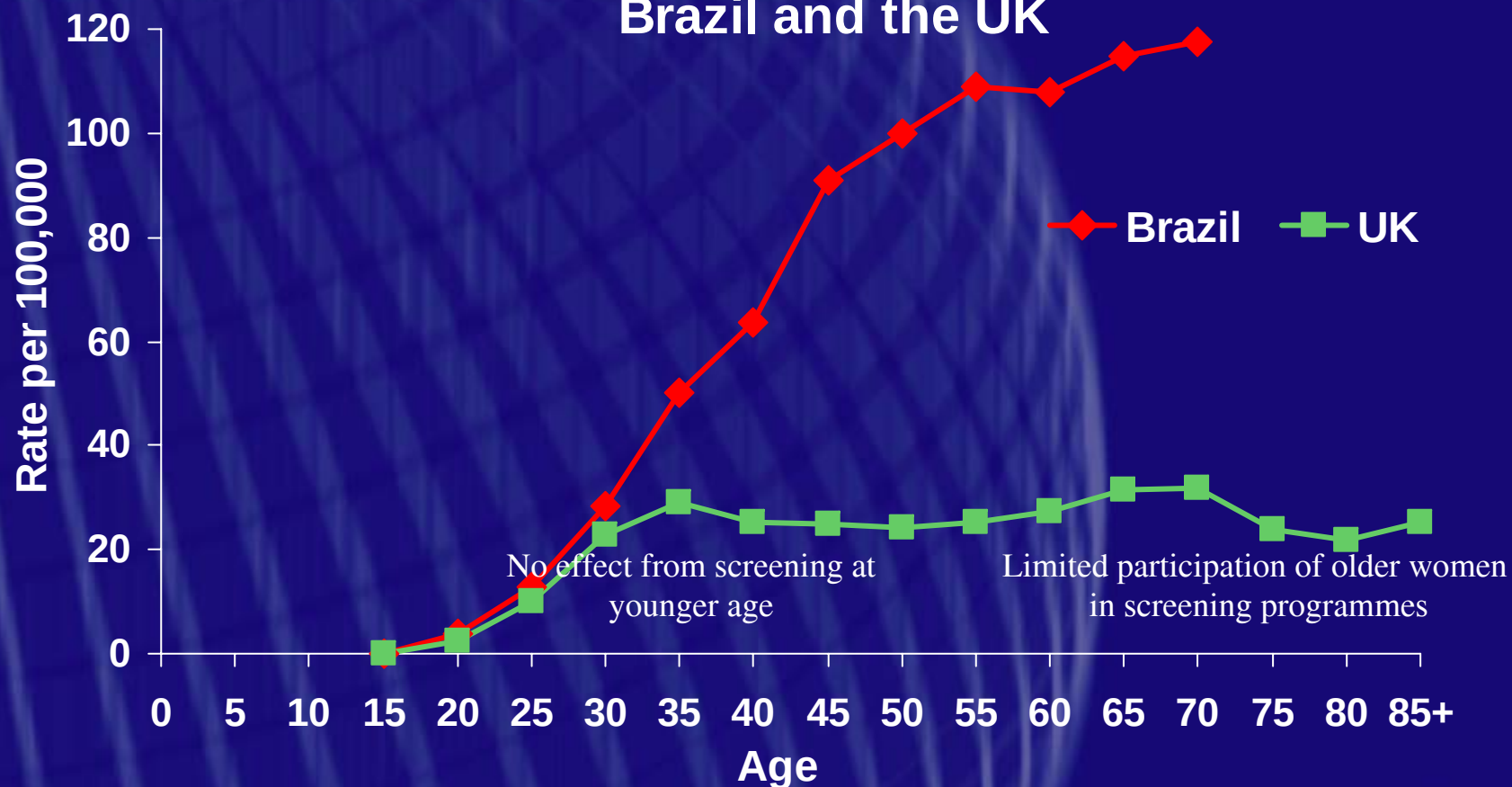
- ‘Pap smear’ screening – cytology screening
- Virus causes cellular changes that can be detected early
- Whole populations need to be screened to be effective
- Expensive and time-consuming for healthcare professionals and individuals
- Psychological burden of “abnormal” findings

Pap smear: LSIL



Impakt van cervicale screening

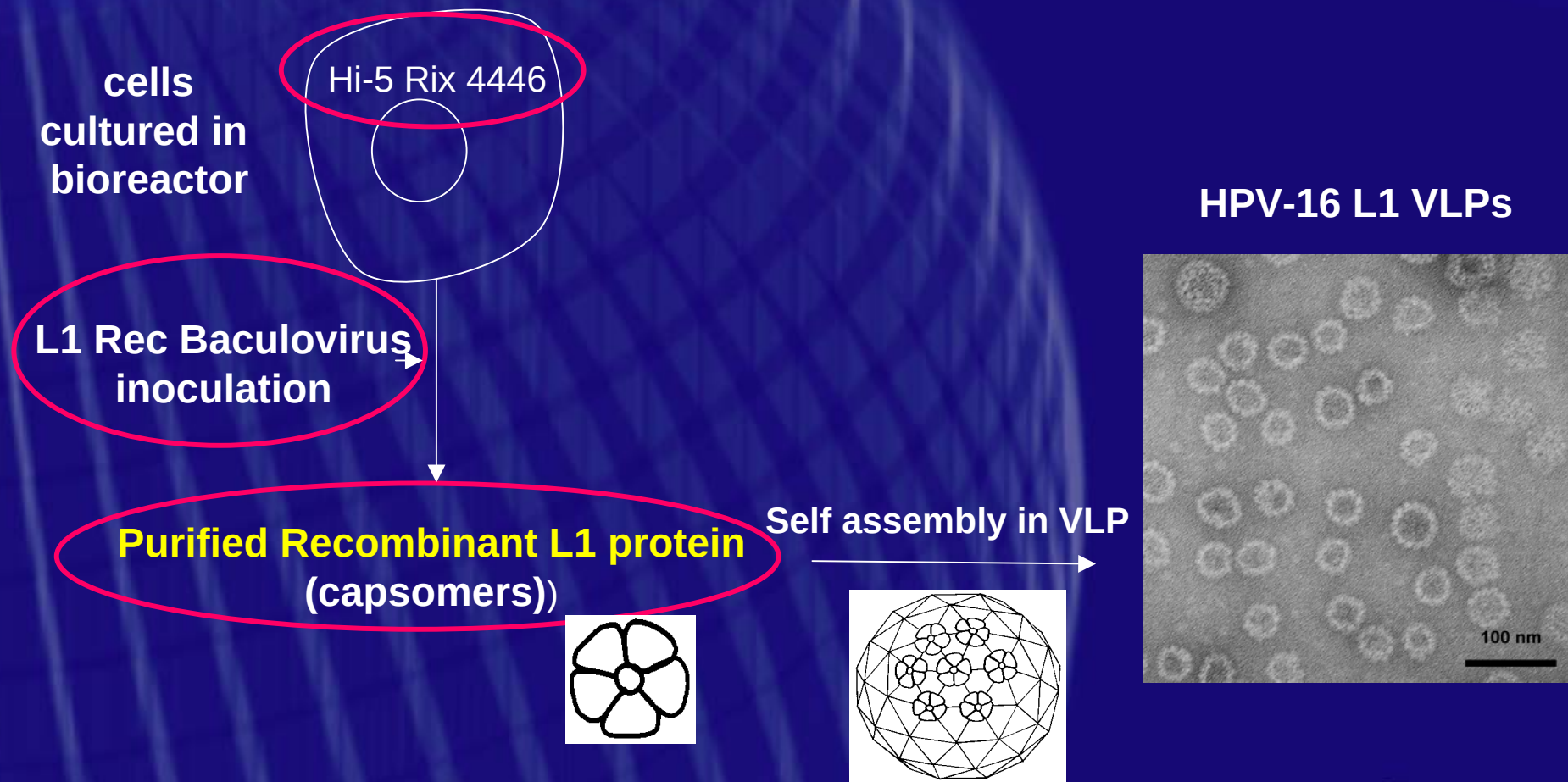
Age-specific incidence rates of cervical cancer in Brazil and the UK



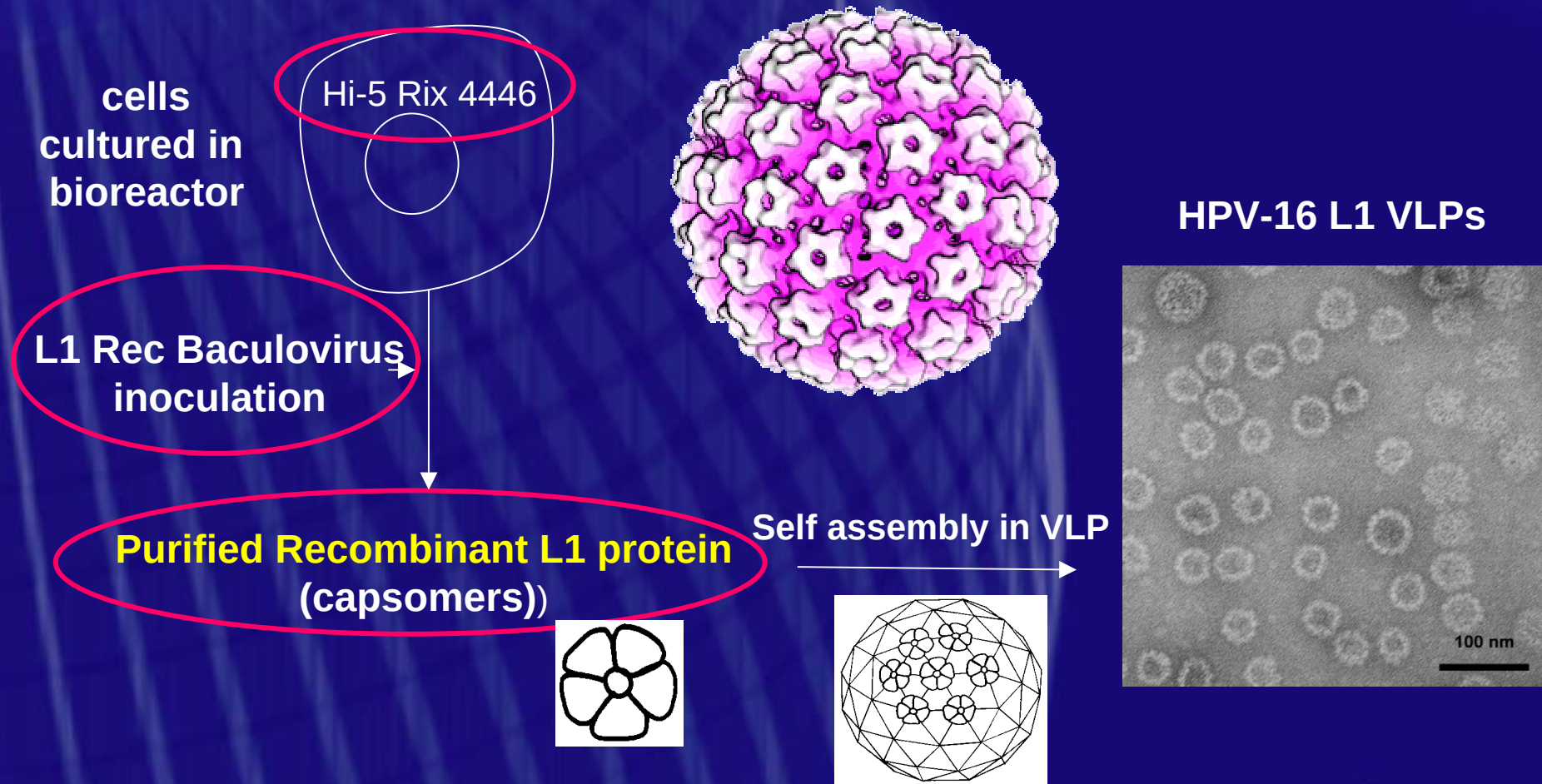
HPV Vaccins : Basisprincipes

- Antigenen :
HPV L1 capsid eiwitten , geproduceerd dmv recombinant DNA technieken gevolgd door doorgedreven zuiveringsprocessen
- L1 eiwitten vormen door *auto-assemblage* zgn 'virus like particles' (VLPs) die zeer sterk gelijken op het origineel HPV virus
- VLPs zijn niet infectieus en bevatten geen DNA
- Gebruik van een adjuvans
- Vaccinatie is IM en volgens een 3-dosissen schema

GSK HPV vaccin recombinant antigeen expressie systeem



GSK HPV vaccin recombinant antigeen expressie systeem



Vaccins in ontwikkeling: GSK & MERCK

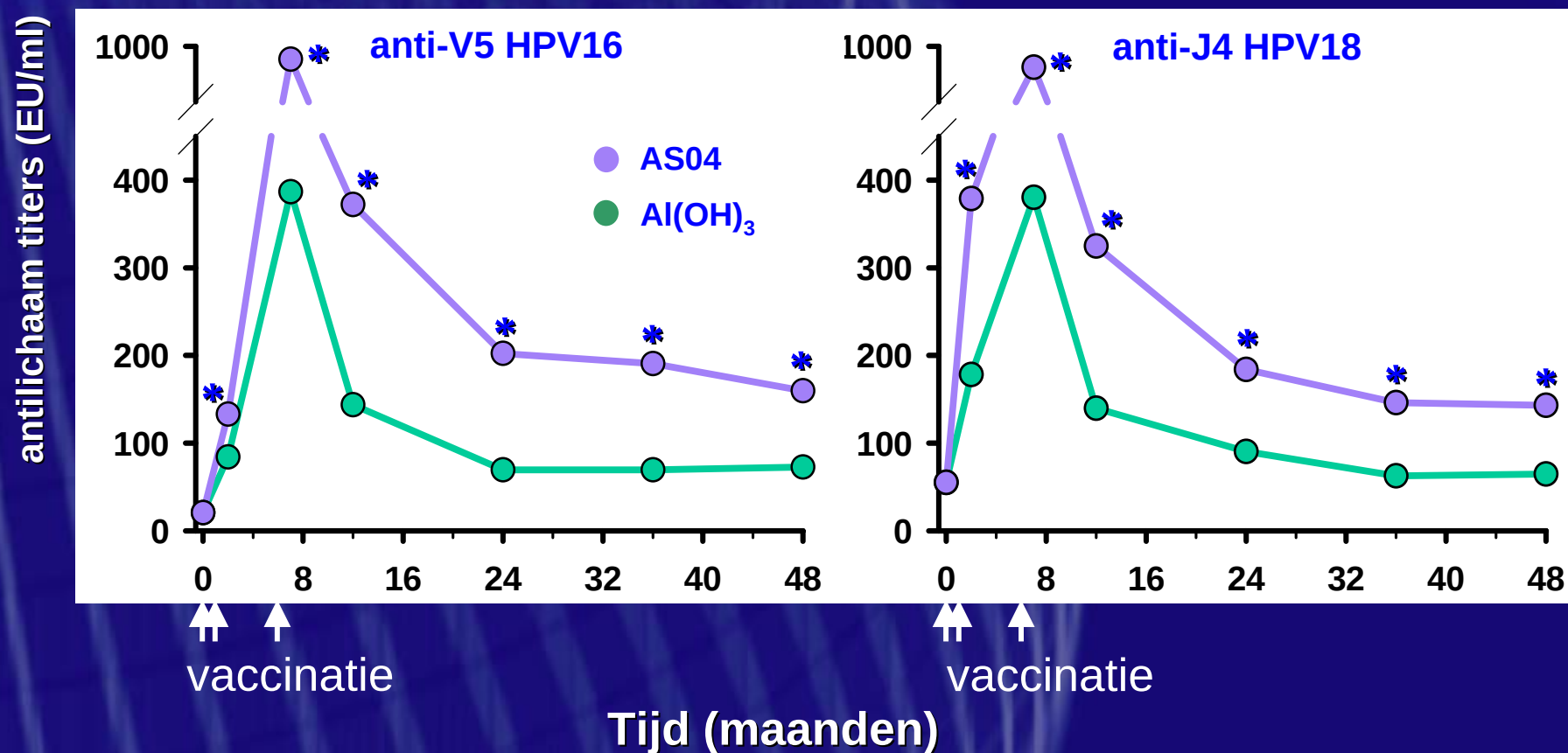
GSK	Merck
16/18 Oncogenic Types	16/18 Oncogenic Types +6/11 Low Risk Genital Warts' Types
Novel Adjuvant AS04 Novel Expression System : Hi- 5	First Generation Adjuvant Aluminium Yeast Expression System
Cancer Focus : Pure Cervical Cancer Vaccine	Cancer and STD : Cervical Cancer and Genital Warts
Females only At Launch :10 y onwards	Females and Males At Launch : 9-24 years (only females !)
First expected launch : 2007, Europe	First expected Launch : 2006 , US

GSK : Rationale voor toepassing van een nieuw adjuvans

- AS04 resulteert in een **sterkere en langere immuun-respons**, vergeleken bij aluminium alleen: de duur van de bescherming is een belangrijk punt (leeftijd doelgroep vanaf 10 jaar)
- HPV induceert een lokale infectie. Preventie vergt aanwezigheid van een voldoende concentratie neutraliserende anti-lichamen op de potentiële plaats van infectie (de cervix).
- Klinische ervaring
 - Verbeterd immuun profiel versus aluminium
 - In het algemeen veilig en goed verdragen
 - >28,000 personen zijn gevaccineerd met AS04-bevattende vaccins
- CHMP goedkeuring van AS04 in nieuw recombinant hepatitis B vaccin (FENDrix®)

Verbeterde anti-lichaam respons met AS04 adjuvans

Zelfde antigeen, met Aluminium of AS04 adjuvans



* Wilcoxon's non Parametric

Giannini SL, et al. Poster B68, AACR, 2005, Baltimore, USA



GSK studie HPV-001: Immunogeniciteit (ELISA)

Type	Tijdstip	Seropositivity (%)	GMT	Ratio of GMT vs Natural Infection
HPV-16	PRE	0	4	107
	Mo 7	100	5334	
Natural HPV 16 Infection			50	
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mo 7	99.7	3365	
Natural HPV 18 Infection			41	

Harper D et al; Lancet, 2004, 364 : 1757-65

Phase II WERKZAAMHEIDS-STUDIES VACCIN vs. PLACEBO

MERCK TRIAL: VACCINE vs. PLACEBO

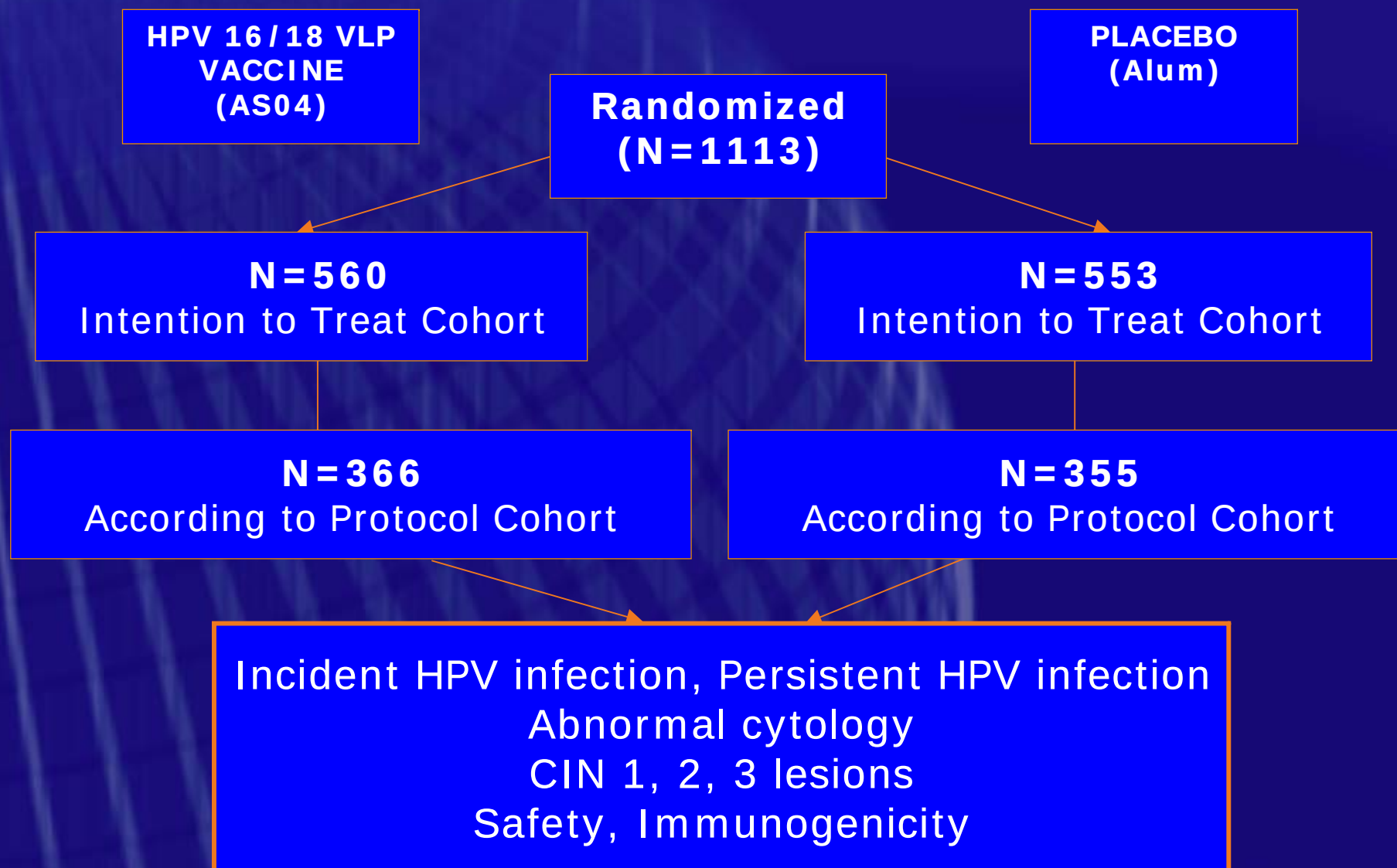
EFFICACY AGAINST CERVICAL HPV INFECTIONS

Type 16

CERVICAL HPV INFECTIONS	Number of women	Number of HPV infections	Infection rate per w-y	Number of women	Number of HPV infections	Infection rate per w-y	Efficacy 95% CI
PERSISTENT	768	0	0	765	41 9 cin	3.8	100 (90-100)
TRANSIENT or PERSISTENT	768	6	0.6	765	68	6.3	91.2 (80-97)

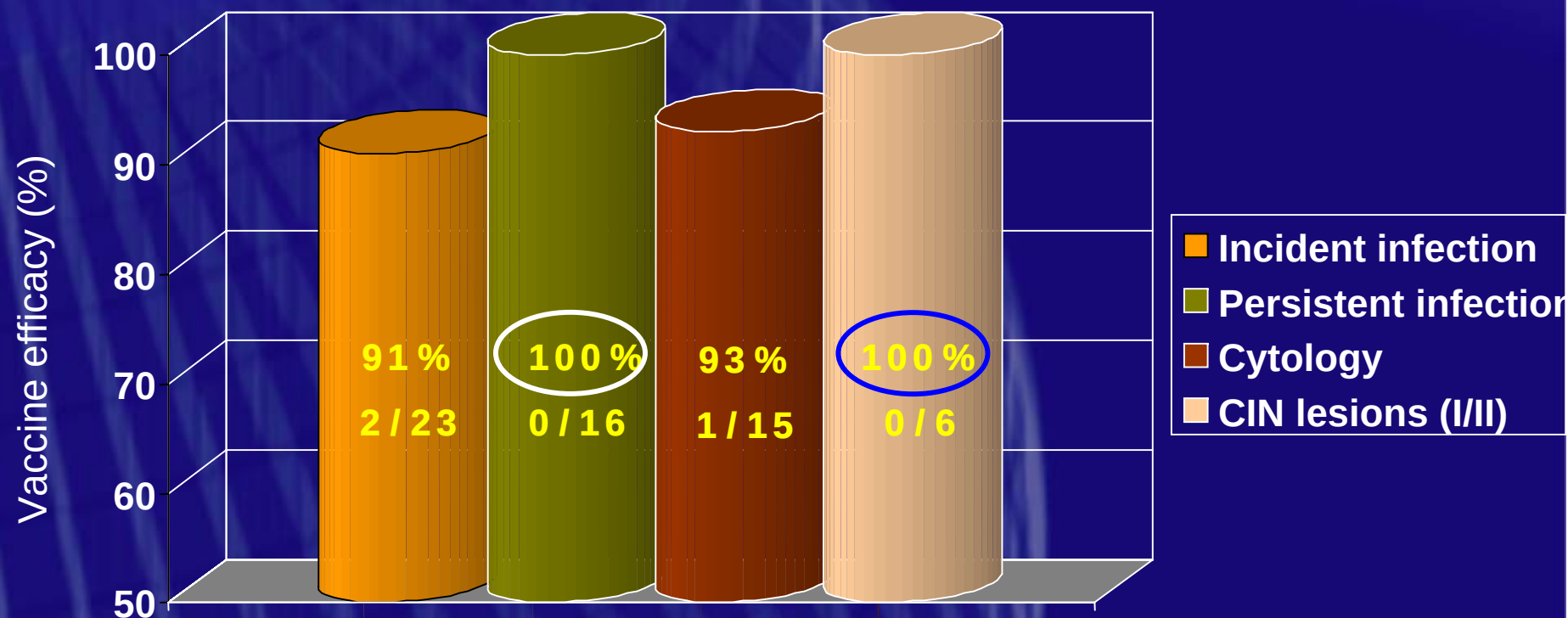
Koutsky et al N Engl J Med 2002

GSK Study HPV 001: Pivotal Efficacy Trial



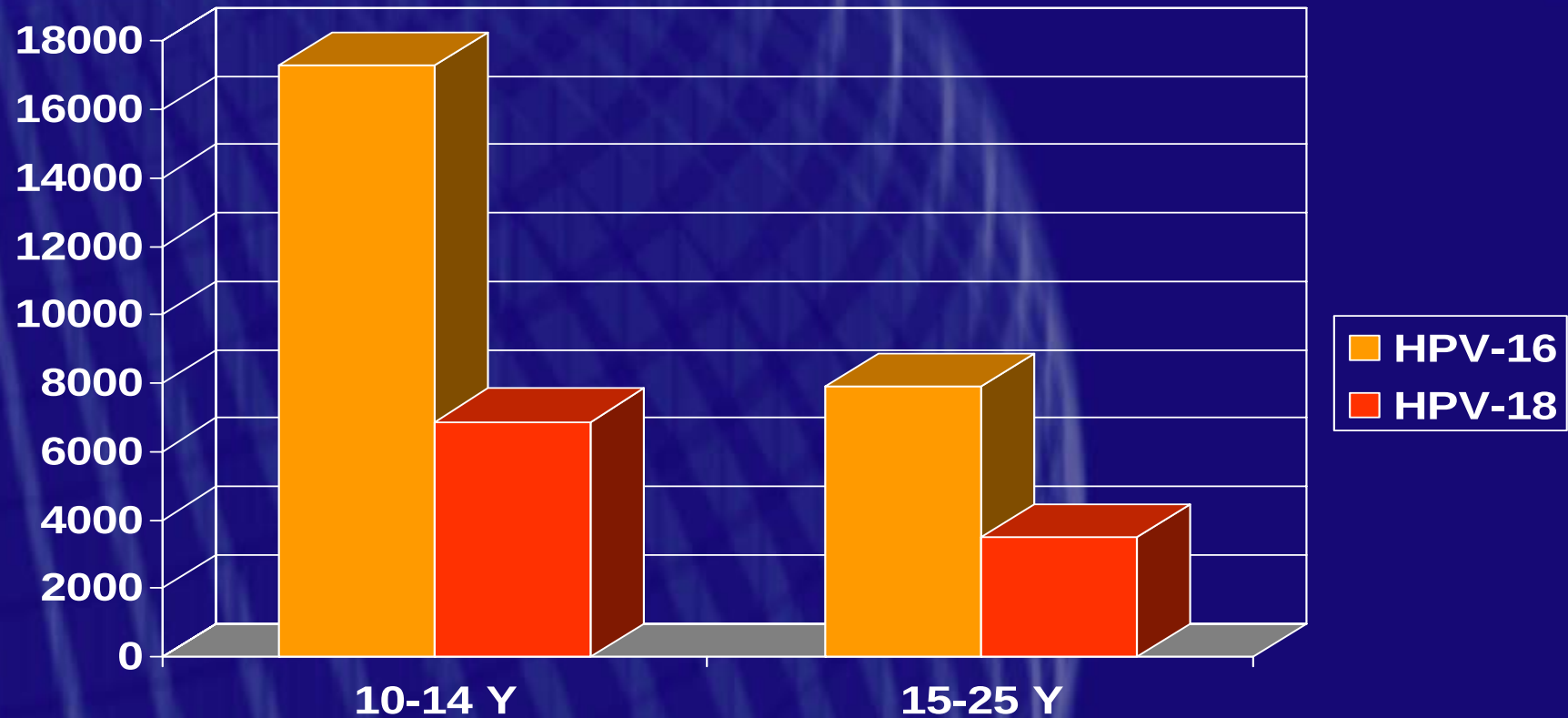
Lancet, 2004, 364 : 1757-1765

HPV 001: Bescherming tegen HPV – 16/18 *



* Analysis of incident/persistent infection and cytology performed in ATP cohort (cervical samples). Analysis of CIN performed in ITT cohort (DNA detected in tissue)

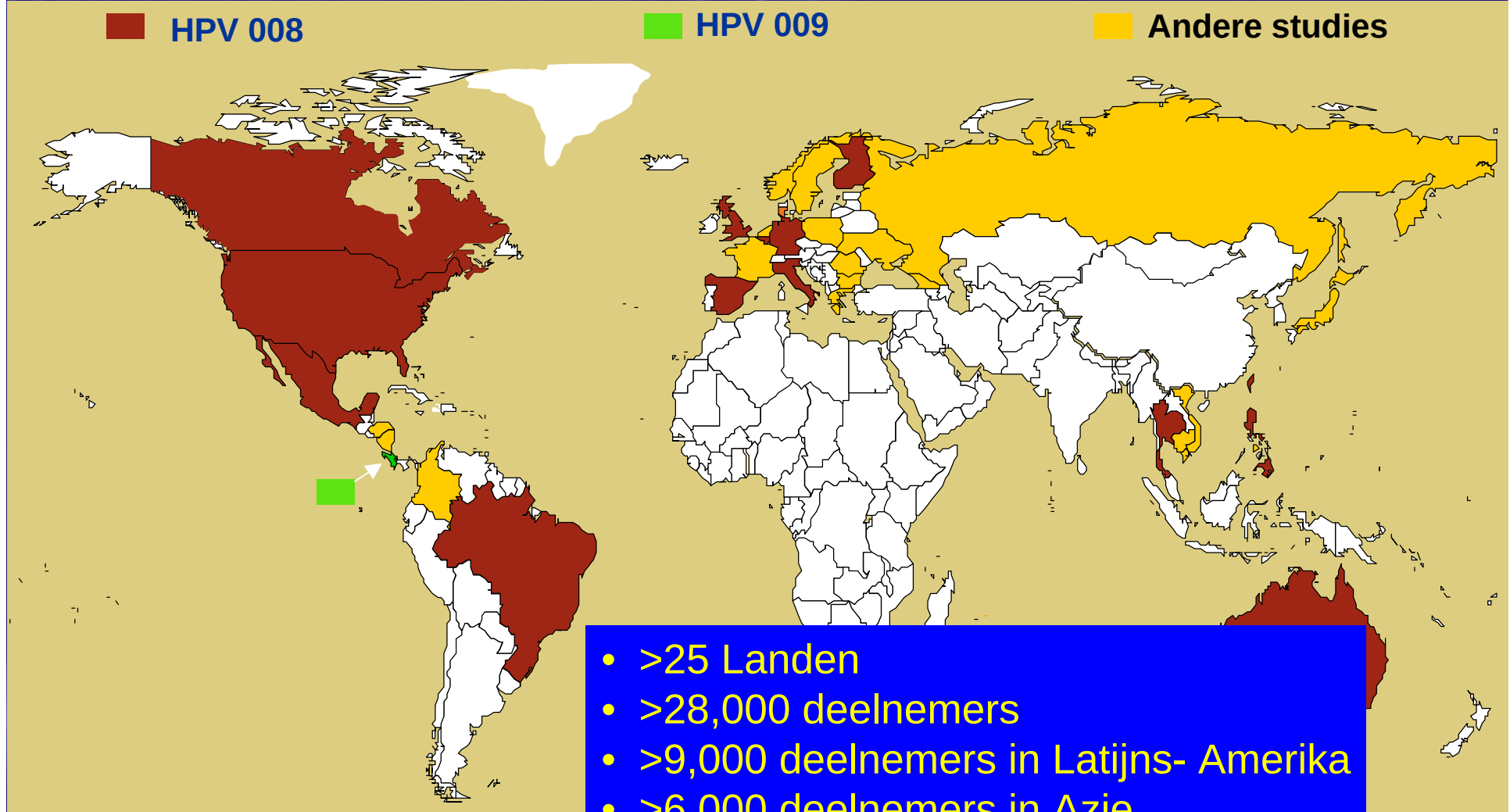
Immunogeniciteit in adolescenten



Dubin G et al, late breaker poster ,ICAAC,2005



Phase III Studies: Een Wereldwijd Programma



HPV vaccinatie: de klinische praktijk

1. Kansen en uitdagingen:

- Eerste vaccin specifiek gericht tegen kanker
- 'Medical need' primair bij (jonge) vrouwen
- Wereldwijde ziektelast:
 - Niet gescreende populatie: morbiditeit/ mortaliteit
 - Gescreende populatie:
 - Secundaire preventie heeft beperkingen
 - Kosten van screening en behandeling

HPV vaccinatie: de klinische praktijk

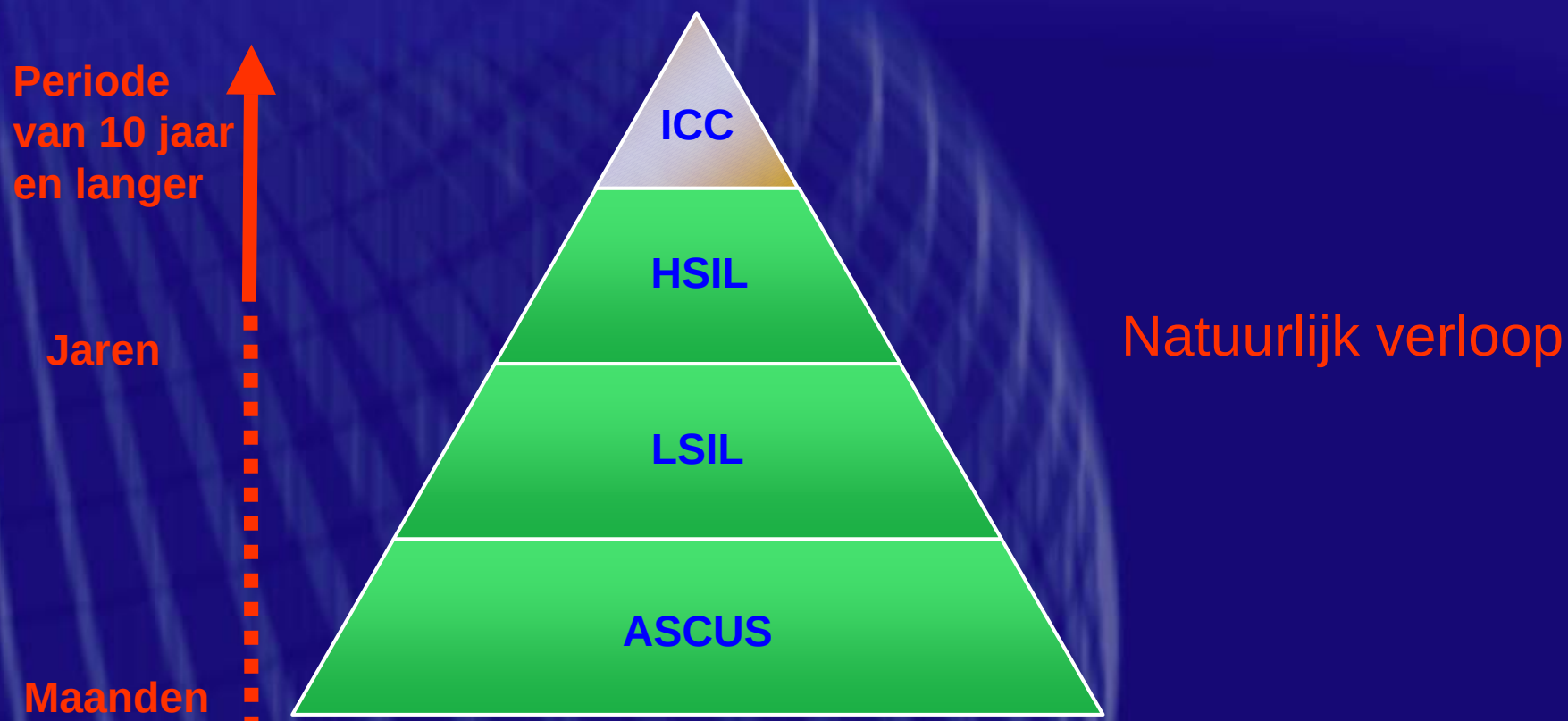
2. Vaccinatie strategieën.

- Prioriteit is het vaccineren van (jonge) vrouwen
« Limited benefit of vaccinating also men/boys, especially when coverage in women/girls is high »

Ref: Garnett GP, J Infect Dis. 2005;191 (Suppl 1): S97-106

- Prioriteit om te vaccineren tegen kanker; genitale wratten kunnen lastig zijn, maar vormen geen grote ziektelast.
- Doelgroepen:
 - Tiener meisjes, vóór aanvang seksuele activiteit
 - Meisjes/vrouwen van 15-25 jaar
 - Vrouwen boven 25 jaar

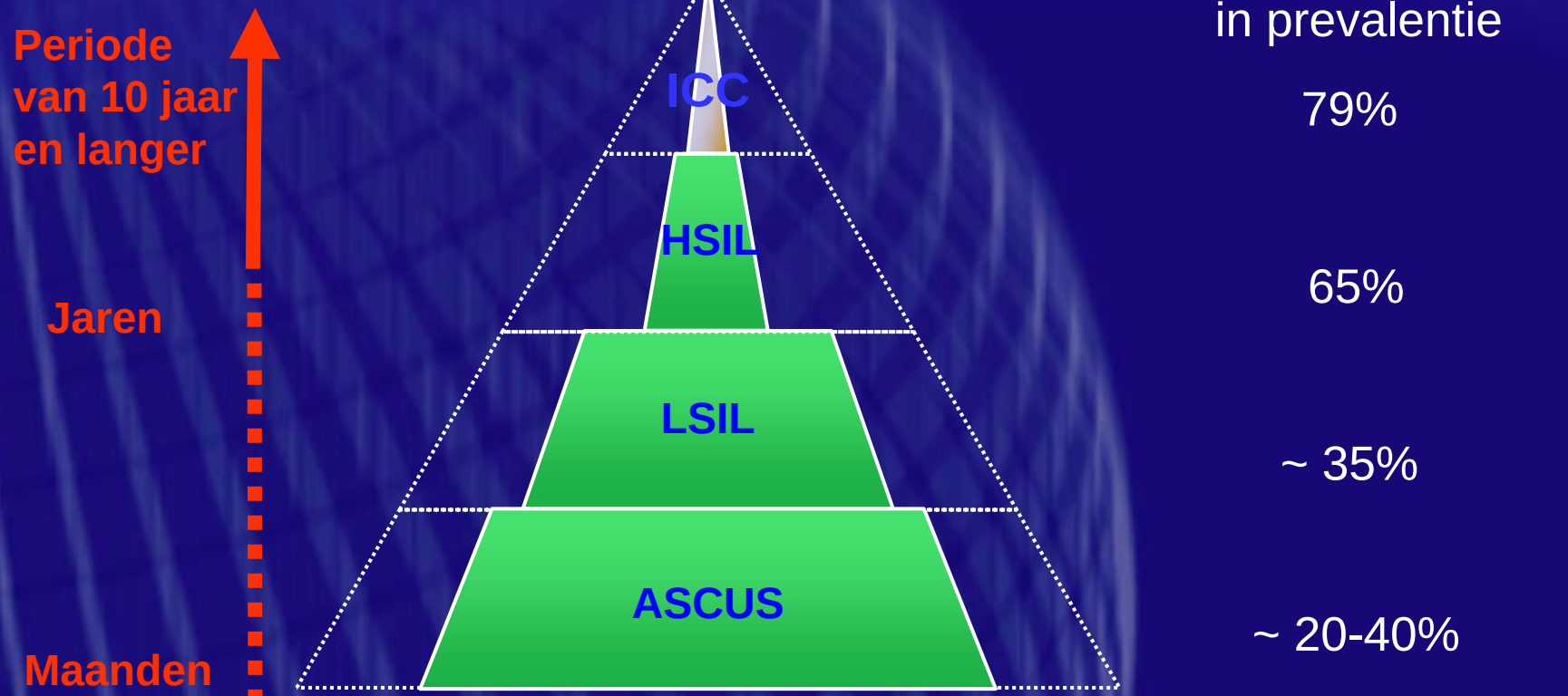
Effect van vaccinatie mag snel worden verwacht



ASCUS: Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance
L/HSIL: Low/High Grade Squamous Intraepithelium Lesion

ICC: Invasive Cervical Cancer

Effect van vaccinatie mag snel worden verwacht



ASCUS: Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance
L/HSIL: Low/High Grade Squamous Intraepithilium Lesion
ICC: Invasive Cervical Cancer

HPV Vaccinatie: health economics

Huidige kosteneffectiviteitsanalyses voor de Verenigde Staten

auteur	publ jaar	populatie	vaccin effectiviteit	screening
Sanders	2003	Meisjes 12 jaar	75% high risk HPV	2 jaar
Goldie	2003/2004	Meisjes 12 jaar	90% HPV16/18	1-2 jaar
Taira	2004	Meisjes +/- jongens 12 jaar	90% HPV16/18	2 jaar

HPV Vaccinatie: health economics

Huidige kosteneffectiviteitsanalyses voor de Verenigde Staten

auteur	publ jaar	populatie	vaccin effectiviteit	screening
Sanders	2003	Meisjes 12 jaar	75% high risk HPV	2 jaar
Goldie	2003/2004	Meisjes 12 jaar	90% HPV16/18	1-2 jaar
Taira	2004	Meisjes +/- jongens 12 jaar	90% HPV16/18	2 jaar

auteur	kost per QALY		conclusie
Sanders	\$ 22,755	vaccinatie & huidige screening vs huidige screening	substantieel voordeel voor volksgezondheid
Goldie	\$ 24.300	vaccinatie & huidige screening vs huidige screening	combinatie is meer kosteneffectief
Taira	\$ 14.583	wel vs geen meisjes vaccinatie	vaccinatie=kosteneffectief
Taira	\$ 442.039	meisjes + jongens vs meisjes vaccinatie	jongens erbij is niet kosteneffectief

Conclusies

- Baarmoederhalskanker vormt een grote ziektelast.
- De huidige preventie methoden bieden ruimte voor verbeteringen mede door integratie van vaccinatie.
- HPV 16/18 vaccins zijn succesvol in het voorkomen van HPV infectie van de baarmoederhals en de daarmee geassocieerde letsels.
- Een eerste analyse laat zien dat vaccinatie in combinatie met screening kosteneffectief kan zijn.
- **Brede bewustmaking nodig bij alle betrokkenen !**