

Universele HPV-vaccinatie in Vlaanderen: een update



Karel Hoppenbrouwers
Nagende Valentijn Vaccinatiesymposium
Antwerpen – 18 februari 2011

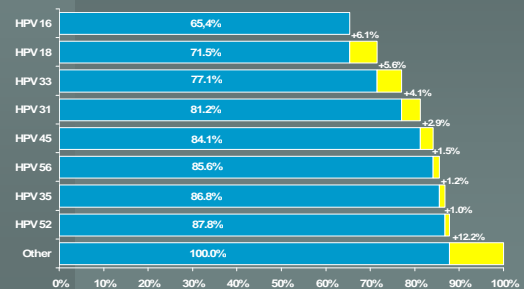
Inhoud van de presentatie

- HPV-infecties en HPV-vaccins
- HPV vaccinatie in Vlaanderen en Europa
- Duurzaamheid van vaccin-geïnduceerde immuunrespons
- Vaccinatie van vrouwen > 25 jaar

Achtergrondinformatie: relatie tussen virus en pathologie

- De **epidemiologische associatie tussen HPV-infectie en baarmoederhalskanker** (en de intraepitheliale lesies die er aan voorafgaan) is voldoende aangetoond.
- De **epidemiologische associatie tussen HPV-infectie en anogenitale tumoren en condylomata accuminata** is voldoende aangetoond.
- Hoog risico **HPV-infectie** gaat vrijwel **obligaat** vooraf aan baarmoederhalskanker, maar leidt **niet noodzakelijk** tot baarmoederhalskanker.

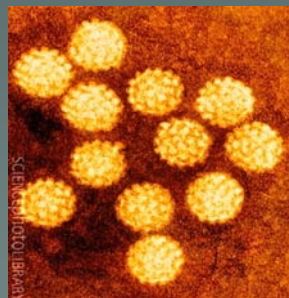
Cumulatieve proportionele bijdrage van 8 HPV-types aan cervixkanker in Europa en N-Amerika (Arbyn, 2007)



Achtergrondinformatie: het virus

Het capside bestaat uit twee eiwitmoleculen, de zogenaamde **'late proteins': L1 en L2**

Het genoom van het virus codeert voor zogenaamde **'early proteins': E1, E2, en E4 t.e.m. E7**



Achtergrondinformatie: vaccin met virus-like particles (VLP)

- **Neutraliserende epitopen** bevinden zich op het **L1 kapselproteïne**
- Men brengt neutraliserende epitopen tot **expressie via gistcellen/insectencellen**, die vormen VLP's waarin neutraliserende epitopen goed tot expressie komen
- **VLP's** lijken op de **ronde kapsels van virionen**, maar bevatten geen DNA
- **VLP's induceren antistoffen** zonder zich te vermenigvuldigen → geen risico op infectie of kanker

Achtergrondinformatie:
HPV-vaccins

	GARDASIL®	CERVARIX®
TYPE VACCIN	VLP L1 proteïne	VLP L1 proteïne
SAMENSTELLING	HPV 6 20µg HPV 11 40µg HPV 16 40µg HPV 18 20µg	HPV 16 20µg HPV 18 20µg
VECTOR VOOR PRODUCTIE	Gistcellen	Insectencellen
ADJUVANS	Al hydroxyde sulfaat	ASO4
VACCINATIESCHEMA	0-2-6 maanden	0-1-6 maanden
PRODUCENT	Sanofi Pasteur MSD	GlaxoSmithKline

Hoge Gezondheidsraad
Aanbeveling (2007)

- Algemene profylactische vaccinatie van jaarlijks één jaarcohorte meisjes tussen 10 t.e.m. 13 jaar, volgens randvoorwaarden die nu gelden voor HBV vaccinatie van pre-adolescenten.
- Bijkomende profylactische (inhaal)vaccinatie van volledige jaarcohortes tot en met de leeftijd van 15 jaar overwegen. Vergroten en versnellen populatie-effect. (in update van de aanbeveling in 2008 niet meer vermeld)

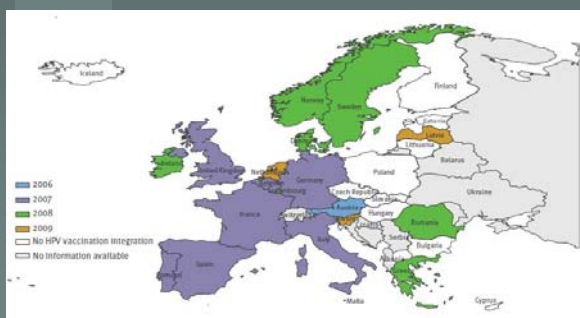
Hoge Gezondheidsraad
Aanbeveling (2007)

- Aanbod tot vaccinatie kan door behandelend arts aan vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die nog geen seksueel contact gehad hebben.
- Behandelende arts oordeelt op individuele basis over zinvolheid van vaccinatie bij vrouwelijke adolescenten en jonge vrouwen (14 t.e.m. 26 jaar) die reeds seksuele betrekkingen gehad hebben.

Uitvoering van de aanbeveling universele
vaccinatie (2011)

- Algemene profylactische vaccinatie van jaarlijks één cohort meisjes in het eerste jaar van het secundair onderwijs, sinds 1 september 2010 (in Vlaanderen)
- Inhaalvaccinatie via gedeeltelijke RIZIV-terugbetaling van drie dosissen vanaf 12 jaar tot en met 15 jaar (sinds 1 mei 2008), later uitgebreid tot en met 18 jaar (sinds 1 december 2008).

Introductie HPV in vaccinatieprogramma's in
Europa (Venice2 2010 survey)



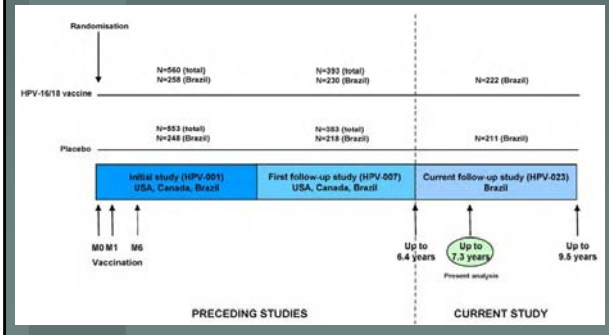
Introductie HPV in vaccinatieprogramma's in
Europa (Venice2 2010 survey)

Countries (N=18) ^a	Gender	Target age group	Coverage (3 doses, %)
Austria	Female / Male	Girls/Women - Boys/Men before sexual debut	-
Belgium	Female	12-18	-
Denmark	Female	12	58 (2010)
France	Female	14	24 (2008)
Germany	Female	12-17	-
Greece	Female	12-15	-
Ireland	Female	12-13	-
Italy	Female	11	56 (2009)
Latvia	Female	12	-
Luxemburg	Female	12	17 (2009)
Netherlands	Female	12	-
Norway	Female	12	30 (2010)
Portugal	Female	13	81 (2009)
Romania	Female	12	-
Slovenia	Female	11-12	-
Spain	Female	11-14	-
Sweden	Female	10-12	-
United Kingdom	Female	12	80 (2009)

^aThe 18 countries that have human papillomavirus in the national immunisation schedule.

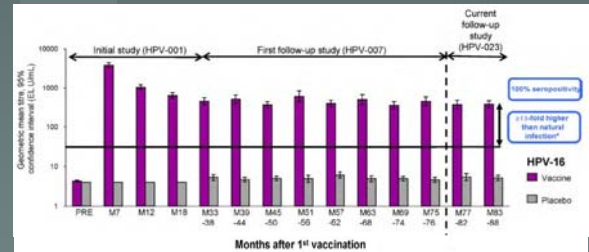
Behoud van immuunrespons (15-25 jaar)
Cervarix (HPV16/18) (7,3 jaar)

De Carvalho N et al. Vaccine 2010



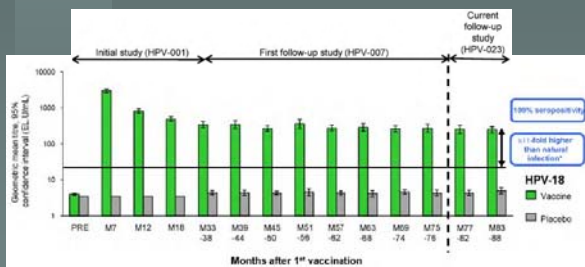
Behoud van immuunrespons (15-25 jaar)
Cervarix (HPV16) (7,3 jaar)

De Carvalho N et al. Vaccine 2010



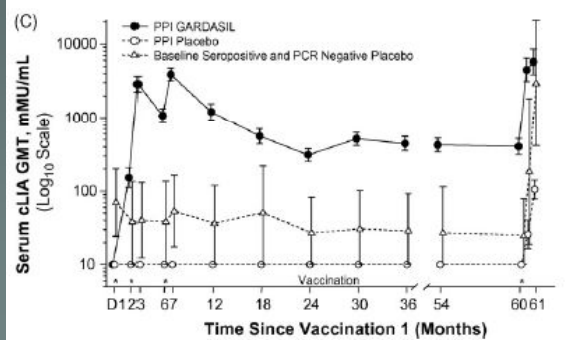
Behoud van immuunrespons (15-25 jaar)
Cervarix (HPV18) (7,3 jaar)

De Carvalho N et al. Vaccine 2010



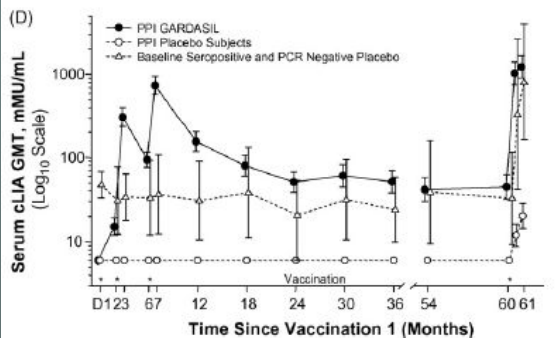
Behoud van immuunrespons (16-23 jaar)
Gardasil (HPV16)(5 jaar)

Olsson SE et al. Vaccine 2007



Behoud van immuunrespons (16-23 jaar)
Gardasil (HPV18)(5 jaar)

Olsson SE et al. Vaccine 2007



HPV vaccinatie bij vrouwen > 25 jaar?

Poppe W et al. Current Cancer Therapy Reviews 2010

- **Risico op HPV-infectie:**
 - ✓ Hoogste in eerste jaren na start seksueel contact
 - ✓ Lifetime risico bij seksueel actieve vrouwen op leeftijd 50 jaar is 80%
 - ✓ Incidente van infectie met een oncogeen type bij 25-55 jarige vrouwen is 5-10%
 - ✓ Nieuwe infecties na seksueel contact of heropflakking latente infecties?
- **Risico op progressie van HPV-infectie naar CIN2/3 lesies (Kjaer S et al. Cancer research 2006):**
 - ✓ Vrouwen 40-50 jaar > Vrouwen 22-32 jaar

HPV vaccinatie bij vrouwen > 25 jaar?
 Poppe W et al. Current Cancer Therapy Reviews 2010

- Risico op infectie met HPV16 én HPV18 is klein (Skinner et al. 2007)(Phase III clinical trial Cervarix):
 - ✓ DNA (+) 16 én 18 : < 0,5%
 - ✓ DNA (+) 16 of 18 : 6,7% (14-33j) en 3,6% (26-72j)
- Screening cervix:
 - ✓ Geen effect op adenocarcinoom; incidentie neemt toe
 - ✓ Geen effect op andere genitale carcinomata

HPV vaccinatie bij vrouwen > 25 jaar?
 Olsson SE et al. Human Vaccines 2009 (Gardasil)

- In drie studies Gardasil:
 - ✓ in placebogroep en HPV DNA (-) maar HPV Sero (+) voor HPV 6, 11, 16 en/of 18
 - ✓ n=2616; 15% van totale steekproef in 3 studies
 - ✓ random placebo of vaccinatie
 - ✓ follow-up 40 maanden
 - ✓ CIN1+ lesies

	Vaccine			Placebo			Efficacy (%)	95% CI
	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate		
CIN 1	1,243	0	0.0	1,283	6	0.1	100.0	(12.7, 100.0)
CIN 2 or Worse	1,243	0	0.0	1,283	4	0.1	100.0	(<0, 100.0)
CIN 2	1,243	0	0.0	1,283	1	0.0	100.0	(<0, 100.0)
CIN 3 or Worse	1,243	0	0.0	1,283	4	0.1	100.0	(<0, 100.0)
CIN 3	1,243	0	0.0	1,283	3	0.1	100.0	(<0, 100.0)
AIS	1,243	0	0.0	1,283	1	0.0	100.0	(<0, 100.0)
HPV 16	574	0	0.0	625	6	0.3	100.0	(8.5, 100.0)
HPV 18	236	0	0.0	233	1	0.1	100.0	(<0, 100.0)

HPV vaccinatie bij vrouwen > 25 jaar?
 Olsson SE et al. Human Vaccines 2009 (Gardasil)

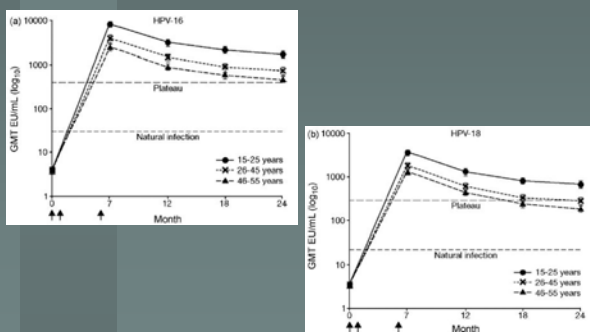
- In drie studies Gardasil:
 - ✓ in placebogroep en HPV DNA (-) maar HPV Sero (+) voor HPV 6, 11, 16 en/of 18
 - ✓ n=2616; 15% van totale steekproef in 3 studies
 - ✓ random placebo of vaccinatie
 - ✓ follow-up 40 maanden
 - ✓ externe genitale lesies

	Vaccine			Placebo			Efficacy (%)	95% CI
	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate		
HPV 6/11/16/18	1,268	0	0.0	1,301	8	0.2	100%	(39.5, 100.0)
Condyloma	1,268	0	0.0	1,301	7	0.2	100.0	(28.3, 100.0)
YINI or VaINI	1,268	0	0.0	1,301	1	0.0	100.0	(<0, 100.0)
VAIN(1) or VAIN(2/3)	1,268	0	0.0	1,301	2	0.0	100.0	(<0, 100.0)
HPV 6	546	0	0.0	579	5	0.3	100.0	(<0, 100.0)
HPV 11	142	0	0.0	149	0	0.0	N/A	N/A
HPV 16	587	0	0.0	632	2	0.0	100.0	(<0, 100.0)
HPV 18	241	0	0.0	234	1	0.1	100.0	(<0, 100.0)

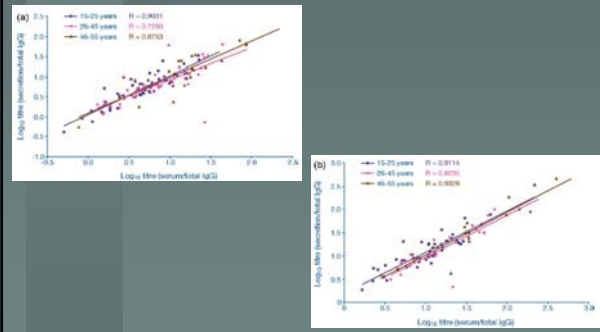
HPV vaccinatie bij vrouwen > 25 jaar?

- HPV-vaccinatie bij HPV-Sero (+) en HPV-DNA (-) vrouwen:
 - ✓ Minder dan 50% van de vrouwen heeft meetbare antistoffen na infectie
 - ✓ Beschermend effect van natuurlijke seropositiviteit is slechts partieel
 - ✓ Vaccinatie zorgt voor krachtige immuunrespons
 - ✓ Vaccinatie beschermt tegen persistente infecties en genitale lesies
- HPV-vaccinatie bij HPV-DNA (+) vrouwen:
 - ✓ Vaccinatie biedt geen bescherming tegen complicaties van het betreffende HPV-type
 - ✓ Vaccinatie zou, meer dan natuurlijke immuniteit, (kunnen) beschermen tegen latere re-infectie?
 - ✓ Vaccinatie geeft geen verhoogd risico op nevenwerkingen of canceruze letsels

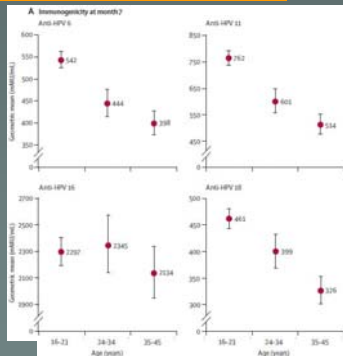
Behoud van immuunrespons (15-55 jaar) Cervarix (HPV18)(24 maanden)
 Schwartz et al. Vaccine 2009



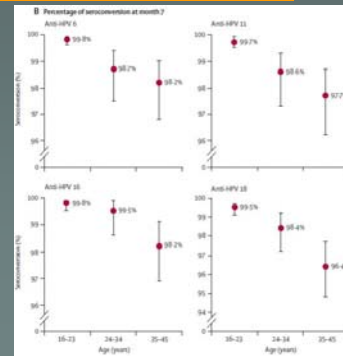
Serum IgG vs mucosale secretie (15-55 jaar) Cervarix (HPV18)(24 maanden)
 Schwartz et al. Vaccine 2009



Immunogeniciteit GMT (24-45 jaar)
Gardasil (n=1911) vs Placebo (1908)
Munoz et al. Lancet 2009



Immunogeniciteit % seroconversie (24-45 jaar)
Gardasil (n=1911) vs Placebo (n=1908)
Munoz et al. Lancet 2009



Efficaciteit (24-45 jaar)
Gardasil (n=1911) vs Placebo (n=1908)
Munoz et al. Lancet 2009

- Gemiddelde duur van follow-up: 2,2 jaar
- **Per-protocol analysis**
 - ✓ **VE** tegen ziekte of infectie (≥6m) met HPV 6/11/16/18: **90,5%**
 - ✓ **VE** tegen ziekte of infectie (≥6m) met HPV16/18: **83,1%**

Geactualiseerde HGR-aanbeveling wordt voorbereid, rekening houdend met recente gegevens over...

- Duur van bescherming/effect/impact
- Cross protection
- Real life impact studies en herd immunity
- Lange termijn data voor verschillende leeftijdsgroepen
- Effect van vaccinatie bij HPV-seropositieven
- Co-administratie
- Veiligheid
- Gebruik bij zwangeren, tijdens borstvoeding
-