

HPV vaccinatie anno 2016

Margaret Stanley
Department of Pathology
Cambridge



Verklaring van mogelijke belangen

Dr. Margaret Stanley heeft
opgetreden als consultant en adviseur
voor
Merck Sharp & Dohme
GlaxoSmithKline
Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme.

2

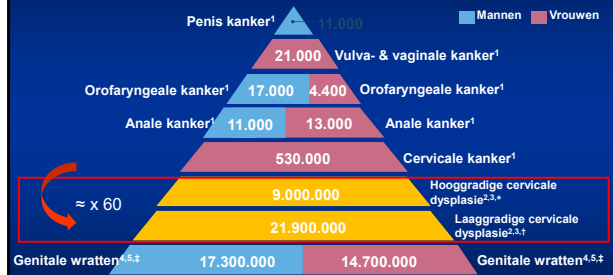
Wat is HPV?



- Grote familie van dsDNA virussen, zonder enveloppe
>170 HPV types of stammen
- Gastheer-specifiek - geen diereservoir
- Besmettelijke fase plaatselijk in het weefsel, beperkt tot volledig gedifferentieerd plaveiselcel epitheel
- 30-40 types infecteren het mucosale epitheel van vrouwen en mannen
2 groepen
 - Laag risico types veroorzaken wratten HPV 6,11
 - Hoog risico types veroorzaken kanker 13 oncogene types HPV 16,18 - belangrijkste

3

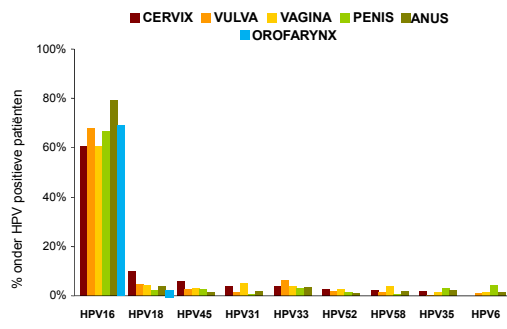
Wereldwijde HPV-gerelateerde ziektelast: 607.000 kankergevallen in Mannen en Vrouwen



*Schatting: 90% van hooggradige cervicale lesions zijn HPV gerelateerd; †Schatting: 73% van laaggradige cervicale lesions zijn HPV-gerelateerd; ‡Schatting: geschatte prevalentie van genitale wratten: 54% mannen, 49% vrouwen
1. Forman DL, et al. Vaccine, 2012;30(12):F23-2. World Health Organization; 3. Guan P, et al. Int J Cancer, 2012;131:2349-2359; 4. World Health Organization; 5. Greer CE, et al. J Clin Microbiol, 1995;33:2058-2063; 6. Public Health England.

4

RELATIEVE BIJDRAGE van HPV 16,18,45,31,33,52,58,35 & 6



De Sanjose et al 2010 Lancet Oncol, 2010;11:1048-56

5

HPV vaccins Waar staan we nu?

- populatie doeltreffendheid ziekte virus prevalentie
- Beschermingsduur

6

Profiel Profylactische HPV VLP Vaccins

	Cervarix Bivalent vaccin	Gardasil Quadrivalent vaccin	Gardasil9 Nonavalent vaccin
Producent	Glaxo Smith Kline	Merck	Merck
Volume	Per dosis 0,5ml	Per dosis 0,5ml	Per dosis 0,5ml
Adjuvant	AS04: Al(OH) ₃ 500mg MPL® 50mg	Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate sulphate®	Amorphous Aluminium Hydroxyphosphate sulphate®
Antigenen	L1 HPV16 20µg L1 HPV18 20µg	L1 HPV6 20µg L1 HPV11 40µg L1 HPV16 40µg L1 HPV18 20µg	L1 HPV6 30µg L1 HPV11 40µg L1 HPV16 60µg L1 HPV18 40µg L1 HPV31 20µg L1 HPV33 20µg L1 HPV45 20µg L1 HPV52 20µg L1 HPV58 20µg
Expressiesysteem	Ib-5 Baculovirus	Gist: Saccharomyces cerevisiae	Gist Saccharomyces cerevisiae
Schema	Intramusculair 0, 1, 6 maanden	Intramusculair 0, 2, 6 maanden	Intramusculair 0, 2, 6 maanden

FDA licentie 2007 2006 2014
EMA licentie 2007 2007 2015

Landen waar het HPV Vaccin opgenomen is in het Nationaal Immunisatie Programma¹



Geïntroduceerd op dit moment (63 landen ofwel 32,5%)
Niet beschikbaar (131 landen ofwel 67,5%)
Niet van toepassing

¹ook gedeeltelijke introductie
1. Vaccine in National Immunization Programme Update: Map production Immunization Vaccines and Biologicals (VfB), WHO/VfB Database, World Health Organization website: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/vaccines/biologics/status.pdf?ua=1, Accessed July 28, 2015.

Eerste systematische review over de impact na HPV vaccinatie

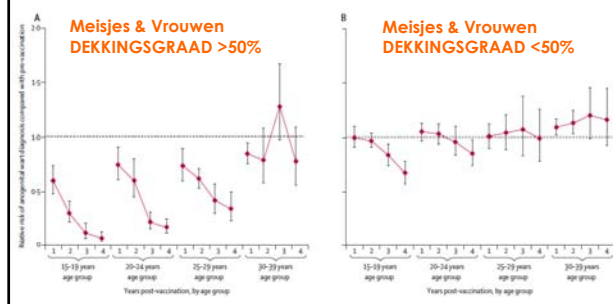
Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis 2015, March 3, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)10737-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)10737-4)

PERIODE: 2007-2014
AANTAL STUDIES: 20 (140M p-j of follow up)
Vergelijk resultaten in post- vs. pre-vaccinatie perioden

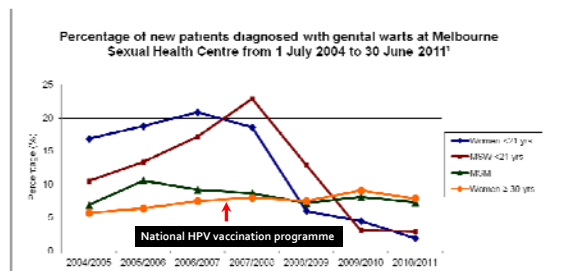
Drolet et al, Lancet Infect Dis 2015

RR van anogenitale wratten gedurende de eerste 4 jaar na introductie van Gardasil t.o.v. de pre-vaccinatie periode



Drolet et al, Lancet Infect Dis 2015

Australië: genitale wratten bijna verdwenen na het opstarten van een nationaal HPV programma

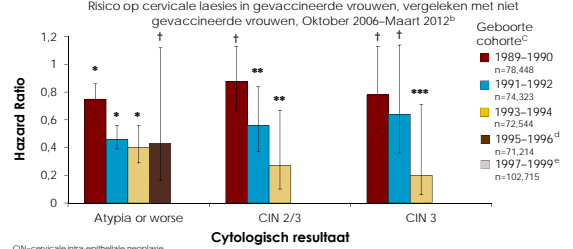


Bijna 90% afname van nieuwe gevallen van genitale wratten, zowel in mannen als vrouwen < 21 jaar

1. Read et al., Sex Transm Infect 2012; 87: 544-547. doi:10.1136/bsex-2011-090734

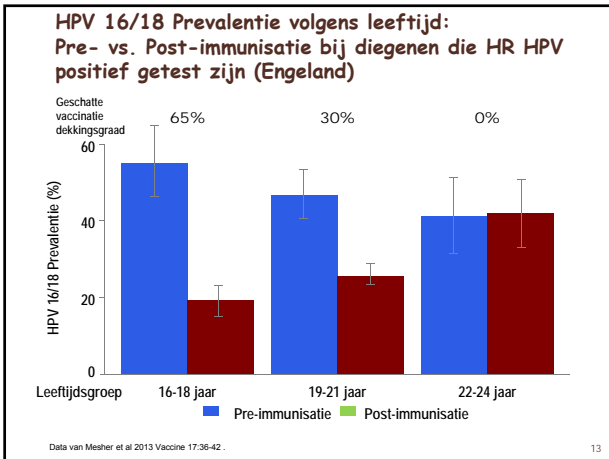
Significante afname van risico op cervicale lesies in Denemarken na introductie van qHPV vaccin^{1,a}

- Vergeleken met niet-gevaccineerde vrouwen was er bij de gevaccineerde vrouwen (21 dosis):
 - Een afname tot 60% van het risico op atypische cellen of erger
 - Een afname tot 80% van het risico op CIN 2/3 en CIN 3



CIN=cervicale intra-epitheliale neoplazie
Statistisch significant vergeleken met niet-gevaccineerde vrouwen: *P<0,005, **P<0,001, †niet significant.
^aData zijn gebaseerd op een cohortstudie van vrouwen geboren in Denemarken tussen 1989 en 1999 getuigd aan een nationale Deense Pathologie databank. Individuele HPV vaccinatie status was verkregen van nationale registers van 2006 tot 2012. †Fourballen staan voor 95% CI.
^bTotale cohort: N=399.244. †† waren te weinig gevallen om de hazard ratio's te schatten voor CIN 2/3 of CIN 3. ††† waren geen gevallen.
^c1. Bakula-Folokov B et al. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: dj460.

12



Beschermingsduur

Vaccins moeten een robuust immuun geheugen induceren voor bescherming op lange termijn

HPV vaccins moeten een bescherming bieden die ten minste 20-30 jaar duurt

14

Mechanisme van bescherming van HPV VLP vaccins

Veronderstelling
bescherming komt tot stand via neutraliserende antilichamen

Bewijs
passieve transfer van gezuiverd IgG afkomstig van hyperimmune donoren, geïmmuniseerd met L1 VLPs, biedt volledige bescherming aan naïeve ontvangers na virale blootstelling

Breiburd et al J Virol 1996
Suzich et al PNAS 1995

15

Geheugen compartimenten bij humorale immuniteit

Geheugen B cellen

- Verantwoordelijk voor "recall" respons
- Voornamelijk te vinden in de milt, maar niches buiten de milt bestaan ook¹
- Eveneens kleine circulerende populatie

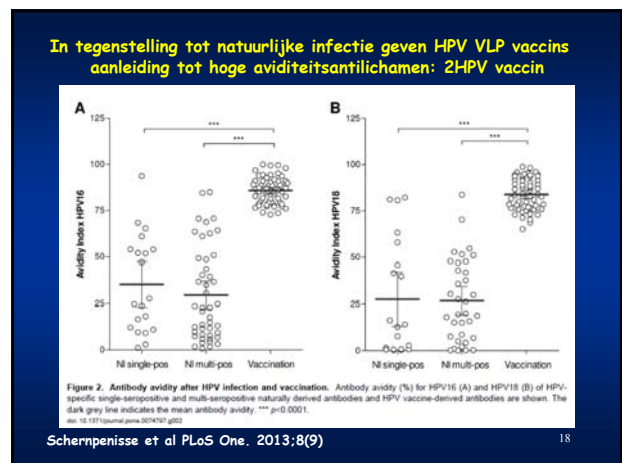
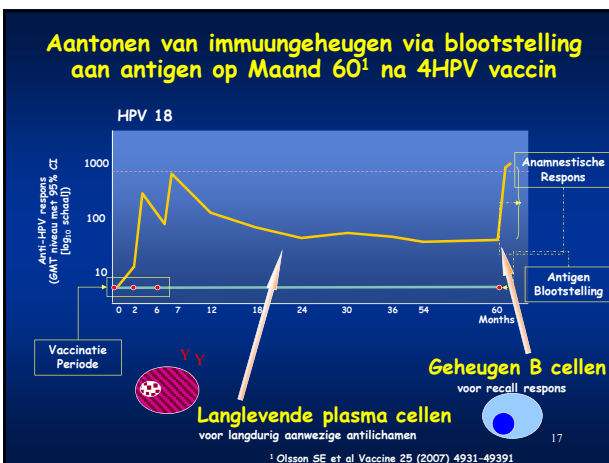
Langlevende plasma cellen

- Voornamelijk te vinden in beenmerg²
- Verantwoordelijk voor aangehouden lange termijn antilichamen
- Overlevingsperiode is verschillend voor verschillende heterogene subpopulaties

Beide compartimenten kunnen onafhankelijk zijn van elkaar^{1,2}

¹Mamami Matsuda et al 2008 Blood 111:4653
²Ahuja et al 2008 PNAS 105:4802

16



Antilichaamrespons na vaccinatie is veel sterker dan na natuurlijke infectie

Immunisatieroute

Natuurlijke infectie - virus heeft slechte toegang tot lymfeklier

intra-epitheliale infectieuze cyclus - geen viremie
infectieus virus uitgescheiden door mucosale oppervlaktes¹

VLP vaccins worden intramusculair afgeleverd

snelle toegang van VLPs tot bloedbaan,
lokale lymfeklieren, milt (toegang tot alle B cellen subsets)
vermijdt ontwijking van immuunsysteem door het virus¹

Optimaal immunogeen, Optimaal immunisatieschema

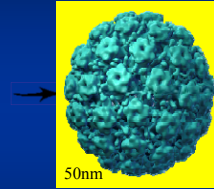
¹Stanley MA Vaccine 2006.

19

VLPs zijn heel immunogeen

Grootte

Toegang tot lymfe- en bloedvaten
Gemakkelijke toegang tot lymfeklieren



Geometrie

Regelmatige, repetitieve structuur van pentameren activeert B cellen en antigeen presenterende cellen

Opwekken van robuuste antilichamen, zelfs in afwezigheid van adjuvant (cross link B cel receptoren, activatie TLRs)

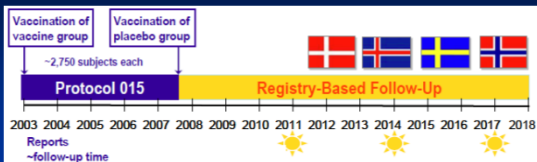
Opwekken robuuste geheugenrespons

Serologisch geheugen
Reactief geheugen

langdurig aanwezige antilichamen
anamnestische of recall respons

20

Doeltreffendheid opvolgstudies 4HPV vaccin

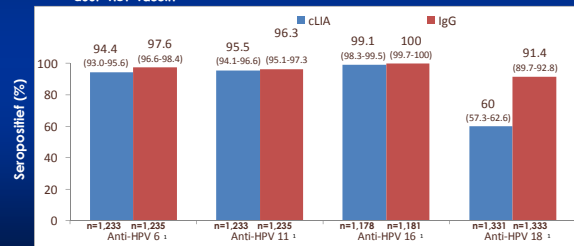


- Eerste tussentijdse data van een verlenging van Future II - geen HPV 16/18-gerelateerde gevallen van CIN 2+ of vulvaire en vaginale kankers, tot 10 jaar
- Een gelijkaardig, onafhankelijk uitgevoerde studie in Finland bevestigt deze bevindingen met 0 gevallen van HPV 16/18-gerelateerde CIN 3+
- Doeltreffendheid tot 8 jaar in adolescenten via een uitbreiding op de studie - geen gevallen van HPV 6/11/16/18 infectie of ziekte in de eerste tussentijdse analyse

21

Lange-Termijn beoordeling van Immunogeniciteit na 4HPV Vaccinatie: Resultaten

- Immunogeniciteit tegen HPV 6/11/16/18 blijft hoog na 9 jaar
- Seropositiviteitsverhouding is afhankelijk van de gebruikte test
- In afwezigheid van een immunologische correlatie van bescherming blijft klinische doeltreffendheid de beste maat voor bescherming bekomen door het vaccin



cLIA=competitive Luminex immunoassay; IgG=immunoglobulin G; qHPV=quadrivalent human papillomavirus.
1: Nogueira M et al. Poster presented at: 28th International Papillomavirus (IPV) Conference, 30 November-6 December 2012; San Juan, Puerto Rico.

22

Cervarix HPV-001/007: Doeltreffendheid tegen HPV-16/18 eindpunten (tot 8,4 jaar)

Eindpunt	Cervarix gevallen N=193	Controle gevallen N=175	Vaccin doeltreffendheid	
			%	95% CI
Incidente Infectie	3	43	95.1	84,6;99,0
6-maand aangehouden infectie	0	17	100	79,8;100
12-maand aangehouden infectie	0	9	100	56,1;100
N=224 N=219				
CIN1+	0	7	100	34,4;100
CIN2+	0	3	100	-128;100

Rotelli Martins et al 2012 Hum Vaccin Immunotherap 8:390-7

23

Waar staan we nu?

Zowel 2HPV als 4HPV VLP vaccins zijn uiterst doeltreffend met een goed veiligheidsprofiel

Met hoge vaccinatiegraad $\geq 70\%$

Populatie doeltreffendheid
Ziektereductie - wratten >90%
CIN2+ $\geq 50\%$
Reductie virus prevalentie
Groepsimmuniteit

Beschermingsduur tegen ziekte veroorzaakt door HPV 16/18 loopt tot minstens 9 jaar (qHPV en bHPV)

Bescherming is gerealiseerd via antilichamen

Basis- en boostervaccinatie (0,6 of 12 maanden) dosis schema voor vrouwelijke adolescenten <15 jaar

24

Wat biedt de toekomst?

- 9HPV vaccin
?Voorspelde impact
- Vaccinatie van mannen
?Universeel
?Doelgroepgericht (MSM)

25

Gardasil9: Belangrijkste Resultaten van Fase III Studies

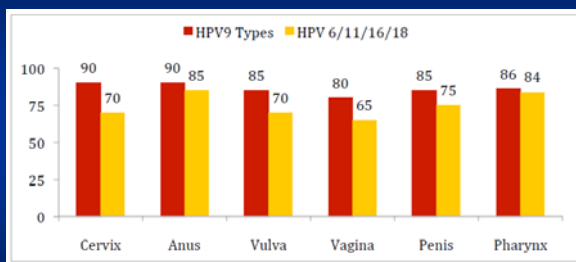
Onderwerp	Resultaten
HPV 6/11/16/18*	<ul style="list-style-type: none"> • Non-inferieure antilichaamrespons vs. qHPV vaccin • Gelijkaardige bescherming tegen ziekte
HPV 31/33/45/52/58*	<ul style="list-style-type: none"> • 97% bescherming tegen ziekte
Adolescenten**	<ul style="list-style-type: none"> • Non-inferieure antilichaamrespons vs. vrouwen
Veiligheid	<ul style="list-style-type: none"> • >15.000 personen hebben 9vHPV vaccine ontvangen • AE profiel gelijkaardig met dat van qHPV vaccin - Meer injectie-site AEs (overwegend mild/matig qua intensiteit)

*Doeltreffendheidsstudie in jonge vrouwen

**Adolescenten kunnen niet meteen beoordeeld worden voor doeltreffendheid (lage blootstelling aan HPV)

26

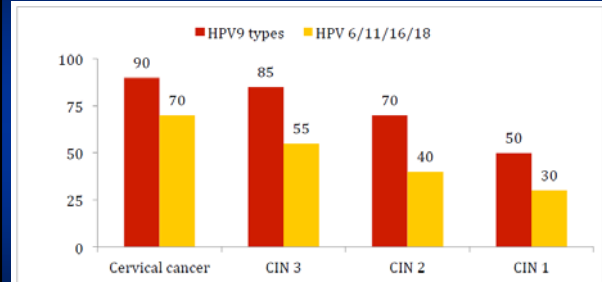
Verwachte doeltreffendheid van 9HPV vaccin tegen HPV geassocieerde kankers



de Sanjosé S et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1048-1056.
 Alemany L et al. *Int J kanker.* 2015;136:98-107.
 Joura EA et al. *kanker Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1997-2008.
 Guan P et al. *Int J kanker.* 2012;131:2349-2359.

27

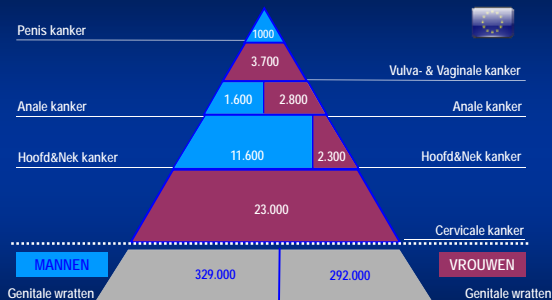
Verwachte doeltreffendheid van 9HPV vaccin tegen cervicale intra-epitheliale lesies



Serrano et al *Infect Ag kanker* 2012;7:38.
 Guan P et al. *Int J kanker.* 2012;131:2349-2359.

28

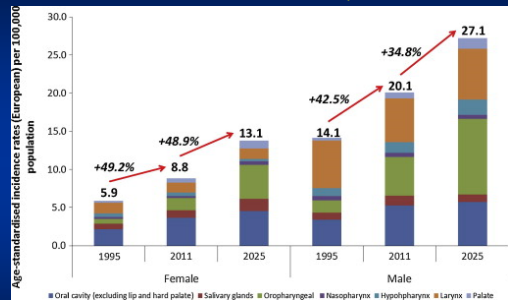
HPV is een Krachtig Carcinogeen dat Verscheidene Kankers veroorzaakt in Mannen en Vrouwen



Jaarlijks nieuwe gevallen van kanker en genitale wratten gerelateerd aan HPV
 6, 11, 16 en/of 18 bij mannen en vrouwen in Europa

Annual number of new cancer cases calculated based on crude incidence rates from IARC database (1998-2002) and population estimate Eurostat 2008; estimate Globcan 2008 for cervical cancer; published HPV prevalence rates were applied (for Europe, when available) Genital warts estimates based on incidence rates in UK, HPA 2007

Hoofd en nek kankers in Engeland volgens anatomische site: Distributie in 1995, 2011 en voorspeld voor 2025



Louie et al 2015 *Oral Oncology* 51:341

30

Waarom vaccineren we geen jongens

Pros

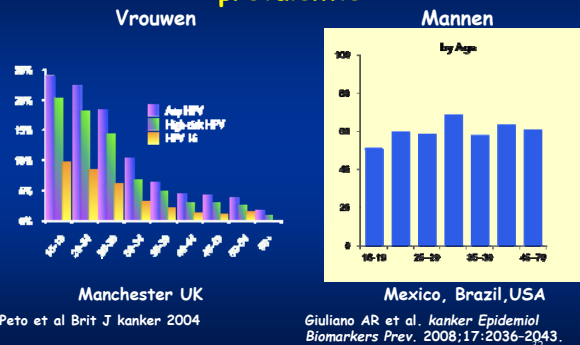
- De prevalentie van genitale HPV infecties varieert met de leeftijd in vrouwen maar niet in mannen
- Minder mannen (20-30%) dan vrouwen (70-90%) ontwikkelen een immuunrespons tegen een HPV infectie
- Mannen zijn niet beschermd door antilichamen ontwikkeld na natuurlijke infectie, constant gereïnficeerd

MAAR

- HPV vaccins beschermen tegen HPV infectie en ziekte in mannen

31

Genitale HPV: leeftijd gerelateerde prevalentie



Lage Serum Antilichaam Respons tegen HPV Infectie in Mannen

- HPV-16 seroconversie waarden voor mannen¹ waren lager dan de eerder gerapporteerde waarden voor vrouwen²
 - Prevalente infecties: 20% mannen¹ vs. 94% vrouwen²
 - Incidente infecties: 7% mannen¹ vs. 67% vrouwen²

HPV type (n)	Seroconversie (%) op 24 ma (95% CI)		
	Gecombineerde analyse (prevalente en incidente infectie)	Prevalente infectie ^a	Incidentie infectie ^a
16 (97)	13 (6.6-24.8)	19.6	7.1
31 (35)	36 (21.1-57)	32.1	15.3
33 (25)	8 (2.1-28.4)	33.3	0
35 (8)	12.5 (1.9-61.3)	0	0
52 (25)	4 (0.1-25.2)	0	0
58 (15)	6.7 (1-38.7)	0	0
67 (36)	21.1 (10.6-39.4)	25.0	15.2

^aWaarden van Kaplan-Meier schattingen voor cumulatieve type-specifieke seroconversie na prevalentie of incidentie infecties. CI=confidence interval; ma=maanden.

1. Edelstein ZR et al. J Infect Dis. 2011;204:209-216. 2. Carter JJ et al. J Infect Dis. 1996;174:927-936.

33

Profylactische Doeltreffendheid van Gardasil® Tegen HPV 6/11/16/18 Hooggradige Anale Ziekte en EGL

	GARDASIL n=194		Placebo n=208		% Doel-treffendheid	95% CI
	# Gevallen	IR/100 PY	# Gevallen	IR/100 PY		
AIN2+	3	0,8	13	3,1	74,9	9.95
AIN2	2	0,5	9	2,2	75,8	ns
AIN3	2	0,5	6	1,4	63,7	ns

MSM Per Protocol Doeltreffendheid Populatie, Einde van de Studie data, P020

Palefsky J et al., N Engl J Med 365:1576

	GARDASIL n = 1,397		Placebo n = 1,408		% Doel-treffendheid	95% CI
	# Gevallen	IR/100 PY	# Gevallen	IR/100 PY		
EGL	3	0,1	31	1,1	90,4	69.98

Per Protocol Efficacy Population, End of Study data, P020

Giuliano AR et al. N Engl J Med. 2011 364:1481

34

Waarom vaccineren we geen jongens

Contra's

- MSW krijgen groepsimmunitet van vaccinatie beperkt tot alleen vrouwen wanneer vaccinatie dekkingsgraad >80% - niet kosten efficiënt
- MSM niet beschermd door vaccinatie beperkt tot alleen vrouwen, maar kunnen gevaccineerd worden als een hoog risico groep

35

Groepsbescherming is geen groepsimmunitet

- Groepsbescherming voor mannen hangt af van een hoge HPV vaccinatie dekkingsgraad in vrouwen
- Duurzaamheid van groepsbescherming hangt af van een aanhoudende hoge vaccinatie dekkingsgraad in vrouwen
- Immunisatie voor start van seksuele activiteit beschermt ALLE mannen, onafhankelijk van hun seksuele voorkeur
- Vermindering in virus circulatie in de populatie is essentieel voor een maximum impact in ziektelast bekomen door immunisatie van jongens en meisjes - echte groepsimmunitet

36

Richten op MSM voor vaccinatie kent uitdagingen

?*Kosten effectiviteit* - hangt af van de prijs/dosis en bezorgingskost/dosis

?*Inefficiënt* - op de leeftijd wanneer men seksuele voorkeur verklaart zijn meeste MSM reeds blootgesteld Vaccin impact en kosten effectiviteit nemen af

?*Discriminerend* - discrimineert tegen MSM en oudere vrouwen

?*Stigmatiserend* - gevaar om dit als een "homofiel vaccin" te identificeren

37

Rationale voor immunisatie van mannen

In Europa is de ziektelast van HPV geassocieerde kankers nu bijna gelijk in mannen en vrouwen

Mannen hebben een significant en groeiend risico op HPV geassocieerde ziekten

Geen betrouwbare en kosten effectieve screeningsmethodes om HPV geassocieerde kankers te voorkomen in mannen

Geslacht neutrale vaccinatie - immunisatie van jongens en meisjes zou een snelle vermindering in virus prevalentie ($R_0 < 1$) bewerkstelligen (duur van bescherming wordt minder belangrijk) - echte groepsimmunitet

Zonder vaccinatie blijven mannen het risico lopen op een HPV infectie en resulterende ziekte

38



Dank u

39