

HPV e Tumori dell'Apparato Genitale Femminile:

I'Era dei Vaccini

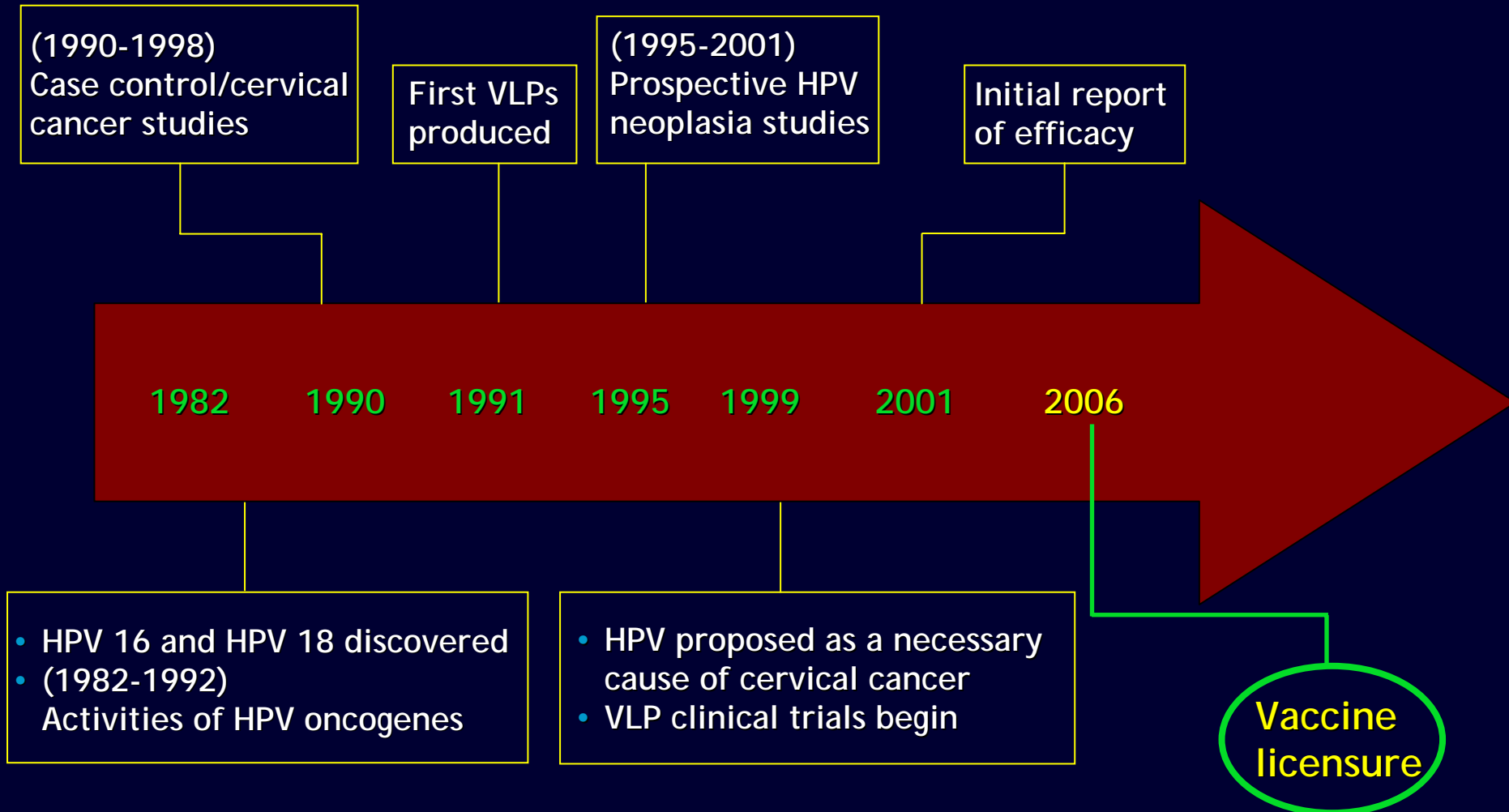
**Dati Sperimentali sull'uso del
Vaccino anti-HPV**

Sergio Pecorelli

Università degli Studi di Brescia

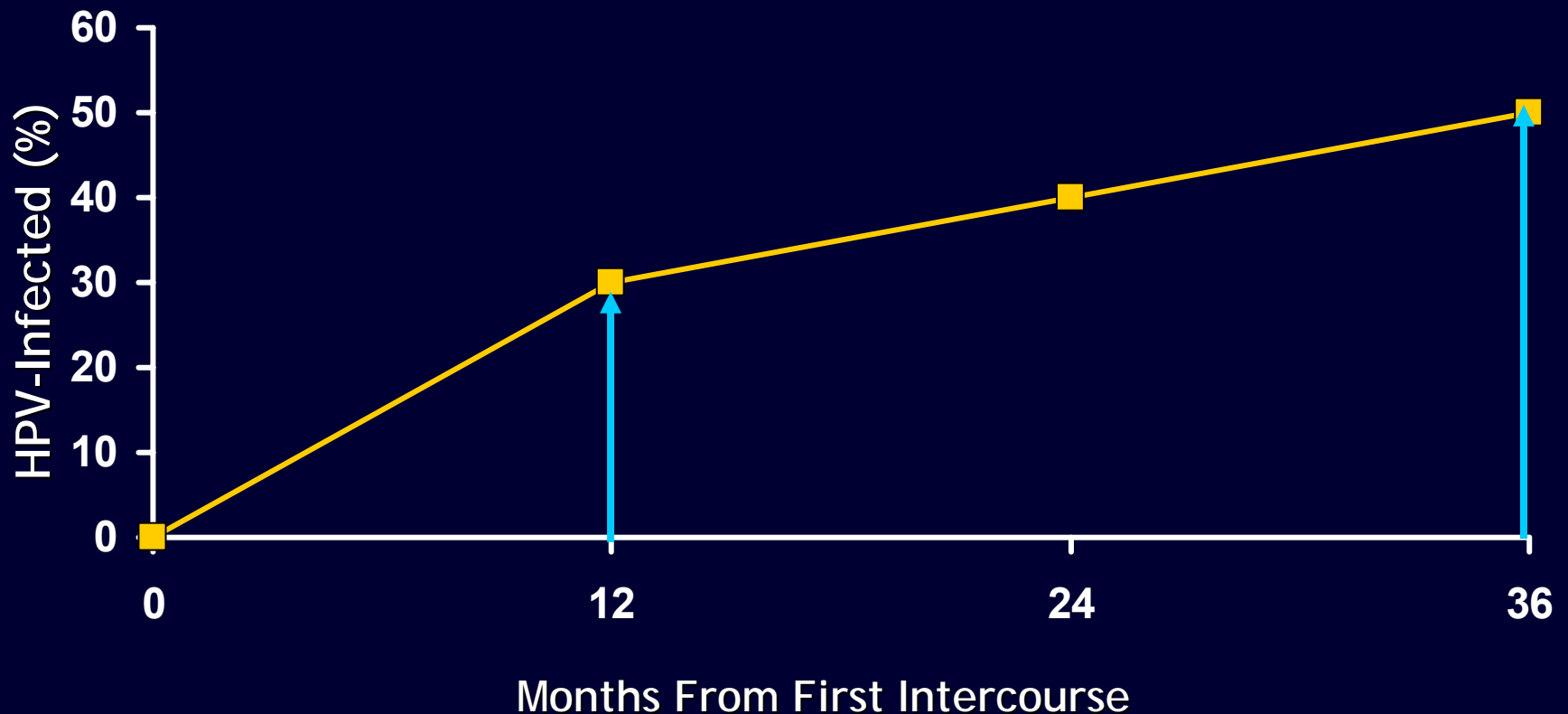
Bologna, 8 Giugno 2007

Prophylactic HPV Vaccines: Prevention is Now a Reality



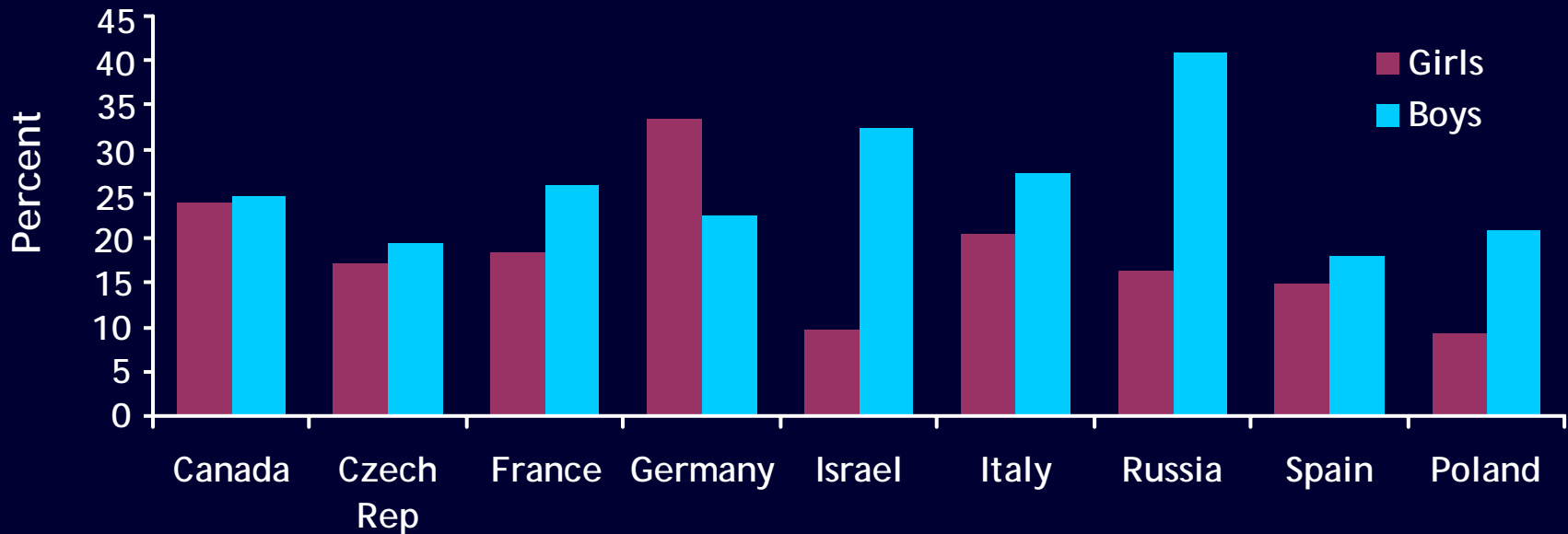
VLPs=virus-like particles.

Most Women Become Infected With HPV Soon After Beginning Intercourse



A che età iniziano i primi rapporti?

- In a survey, many adolescents 15 years of age reported that they have had sexual intercourse (2001-2002)¹



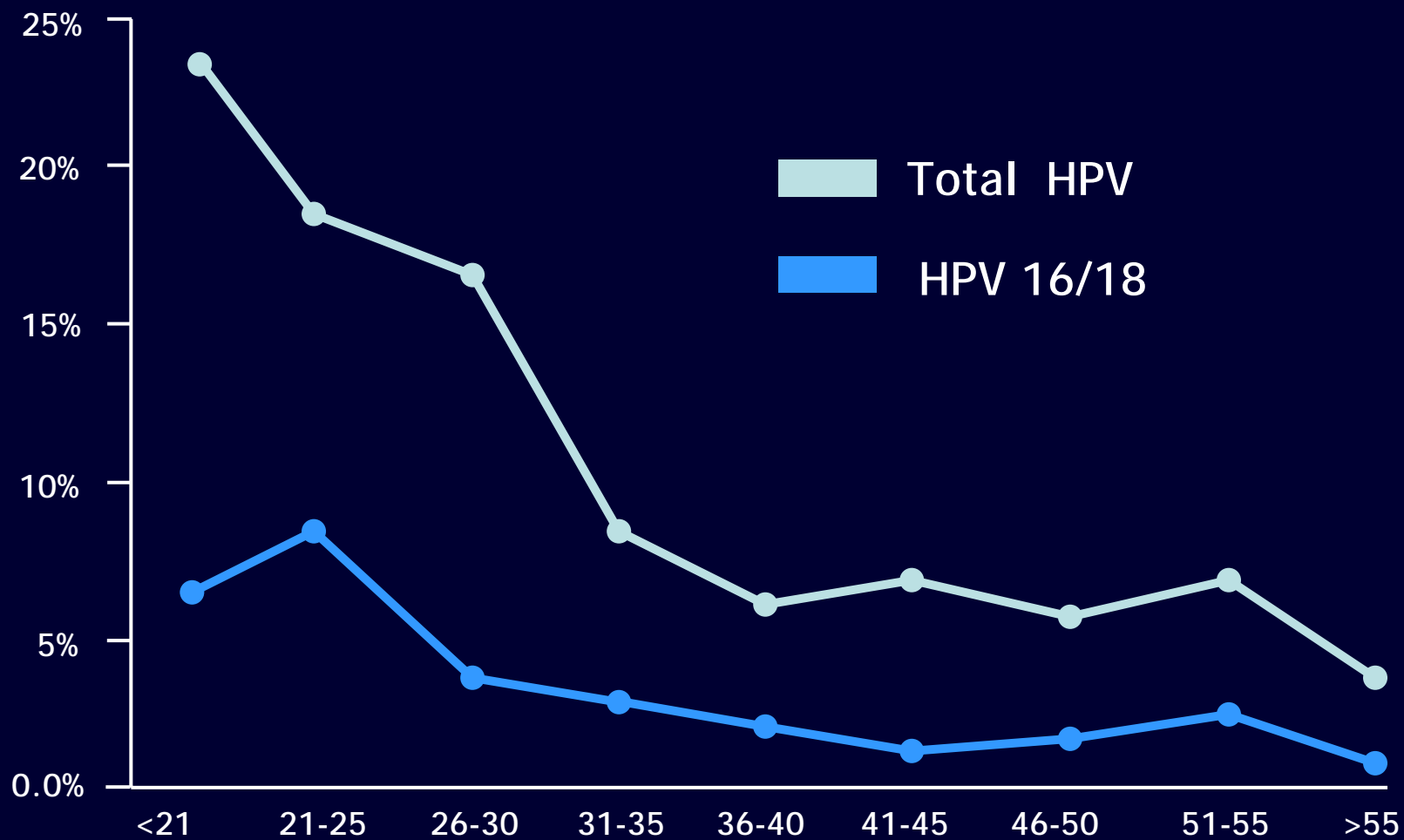
- In Brazil, 32% of girls/47% of boys reported sexual debut <14 years of age (1998)²
- In the United States, >7% of adolescents reported sexual debut <13 years of age (2003)³

1. Adapted from Ross J et al. In: Currie C et al, eds. *Health Policy for Children and Adolescents*, No. 4. 2004:153-160.

2. Brazilian Center for Analysis and Planning of the Ministry of Health (CEBRAP). Available at: http://www.aids.gov.br/cebrap/relatorio_04_pesq_CEBRAP.pdf. Accessed July 19, 2005.

3. Grunbaum JA et al. *MMWR*. 2004;53:1-96.

HPV Prevalence by Age



Risposta immune all'HPV

- L'esposizione naturale ad infezioni virali produce una risposta immunologica di tipo anticorpale e cellulo-mediata, tuttavia:
 - L'HPV non produce viremia, resta localizzato a livello epiteliale e mucosale
 - I tipi HPV oncogeni stimolano fattori cellulari che inibiscono la risposta immune locale
- Pertanto, infezioni pregresse da HPV oncogeni non necessariamente inducono immunità verso infezioni successive:
 - Il livello di protezione conferito dall'infezione naturale è variabile
 - Sono possibili le reinfezioni o nuove infezioni

Immunizzazione contro HPV

- Studi suggeriscono una immunizzazione tipo-specifico all' HPV¹
- Anticorpi Neutralizzanti tipo-specifico²
- Particelle simil-virali (VLPs) sono capsidi virali ricombinanti che inducono anticorpi neutralizzanti tipo-specifico²
- VLPs sono altamente immunogeniche²
- Iniezione IM a 0, 1-2, e 6 mesi

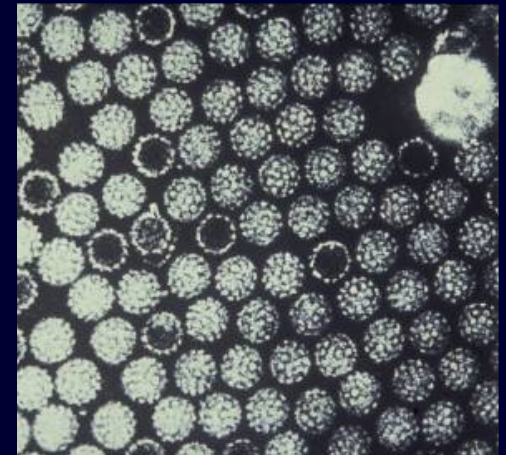
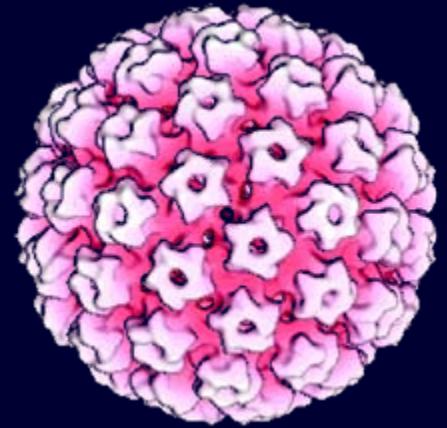


Foto fornite gentilmente da Margaret Stanley.

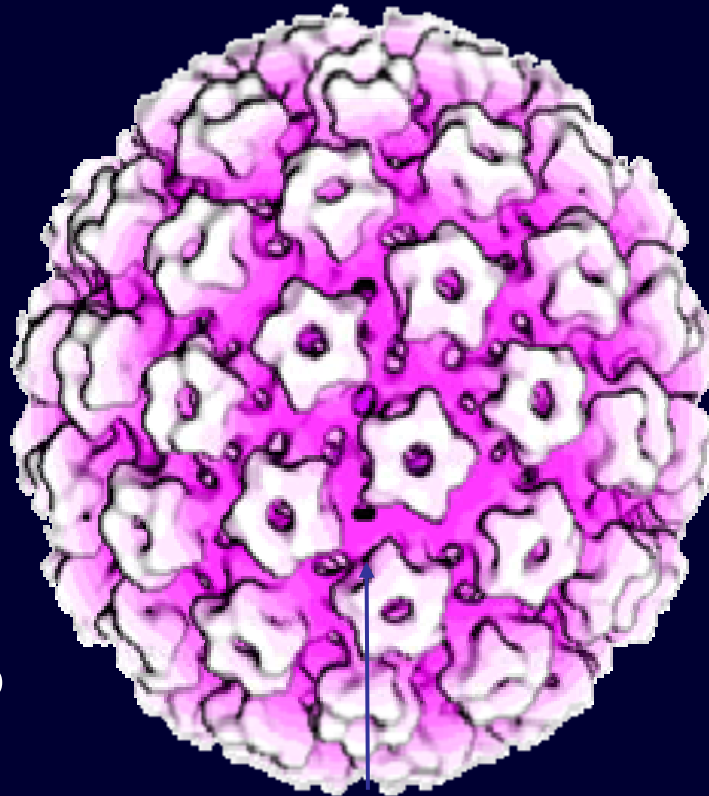
1. Viscidi RP et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:324-327.

2. Schiller JT et al. *Nat Rev Cancer.* 2004;2:343-347.

Schema di HPV virus-like particles (VLPs)

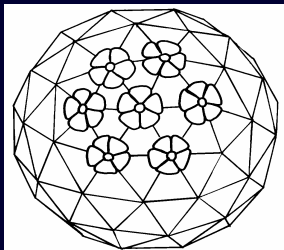
- Proteina ricombinante L1

- Assomiglia ad una particella virale



- Autoassemblano in VLPs

- Non infettante, assenza di DNA



Pentamero L1



Quadrivalent and Bivalent HPV Vaccine Components

	Quadrivalent HPV Vaccine ¹	Bivalent HPV Vaccine ²
HPV types	6, 11, 16, 18	16, 18
Doses in µg	20/40/40/20	20/20
Technology used to produce L1 VLPs	Yeast	Insect cell
Adjuvant	Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate (Merck & Co., Inc.)	AS04: Aluminium hydroxide + 3-deacylated monophosphoryl lipid A (MPL, Corixa/GSK)
Adjuvant dose	225 µg	500 µg/50 µg

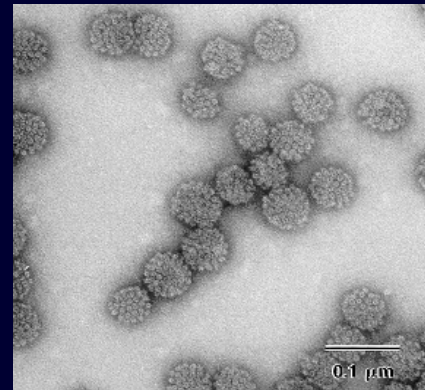
1. Villa LL et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:671-678.

2. Harper DM et al. *Lancet.* 2004;364:1757-1765.

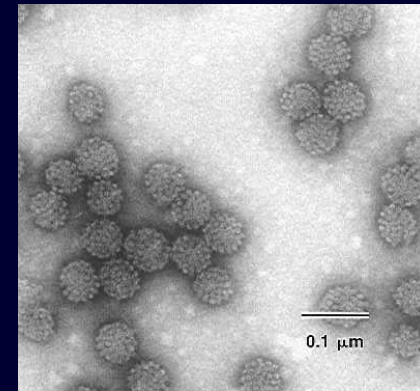
Gardasil[®] : Vaccino quadrivalente

- Adjuvante 225 μg di alluminio per dose
- Volume dell'iniezione: 0.5 ml
- Tempi di somministrazione: 0 - 2 e 6 mesi

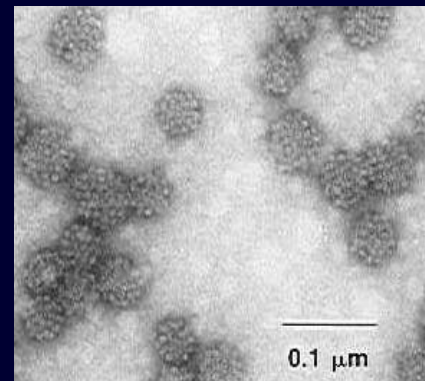
**HPV tipo 6
(20 mcg)**



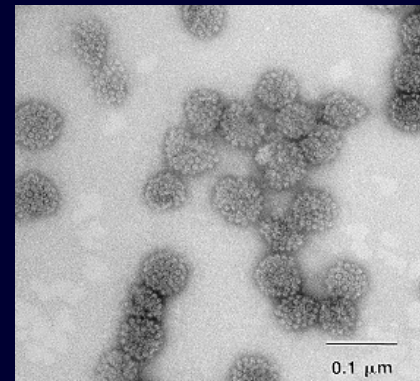
**HPV tipo 11
(40 mcg)**



**HPV tipo 16
(40 mcg)**



**HPV tipo 18
(20 mcg)**



Gardasil® unisce innovazione ed esperienza per combinare insieme efficacia e sicurezza

Innovazione grazie ad una nuova metodica – Particelle simil virali (*Virus-like particles: VLP*)* che mimano il virus ed inducono una risposta immunitaria intensa e duratura

Esperienza di milioni di dosi di vaccini ben tollerati–

I vaccini con adiuvante **AAHS**** hanno dimostrato un'efficacia elevata e un buon profilo di sicurezza¹

L'**adiuvante AAHS** indirizza e stimola la risposta immunitaria per la produzione di anticorpi specifici

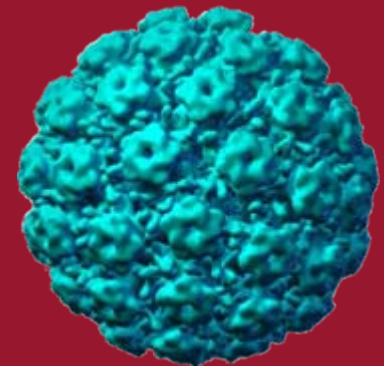
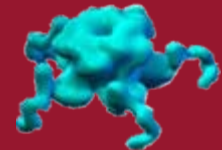
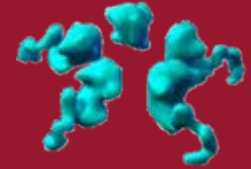
Gardasil®, contiene AAHS e VLP, ha dimostrato di indurre memoria immunitaria²

* Involucri vuoti composti da proteine virali ma senza all'interno materiale genetico virale. Sono del tutto simili al papillomavirus umano ma non possono causare la malattia.

** Alluminio idrossi fosfato solfato amorfo, 225 µg di alluminio

[1] Recombivax Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [2] Villa LL et al. Abstract presentato ad ICID, 15–18 giugno 2006. Lisbona, Portogallo.

①

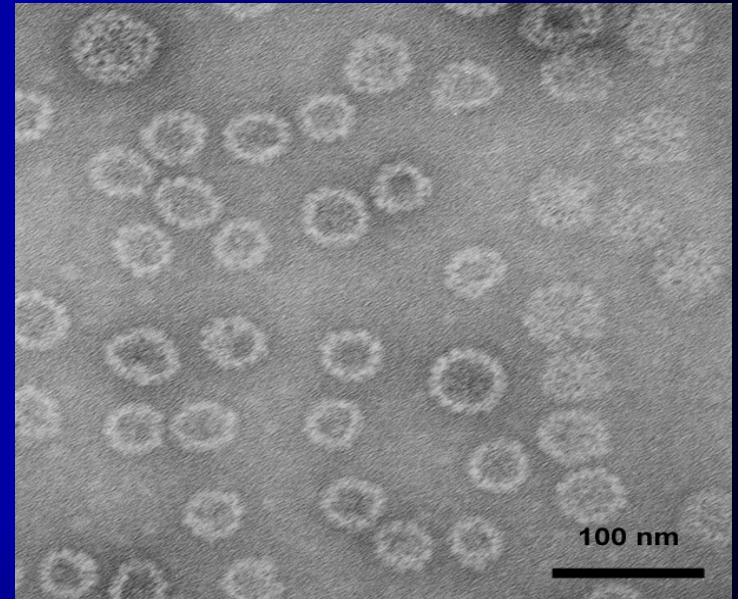
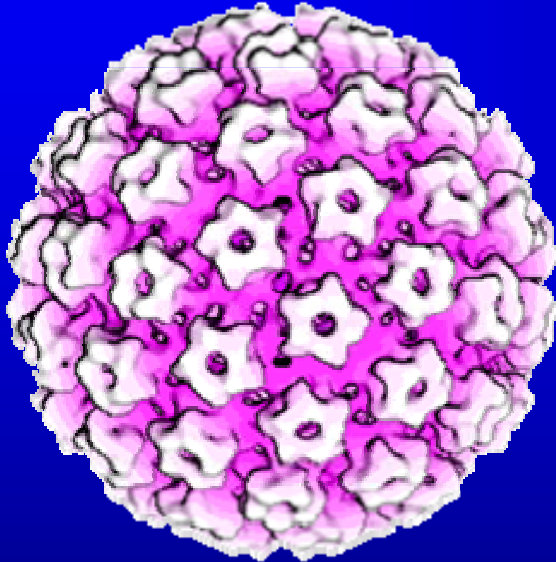


L'assemblaggio delle proteine virali
L! porta alla produzione delle
particelle simil virali (VLP) contenute
in Gardasil®



Vaccino anti-HPV 16, 18 di GSK: profilo

16/18 VLPs (20 µg)



- Nuovo Adjuvante di GSK (AS04) Alluminio + MPL
- Iniezione intramuscolare
- 0, 1, 6 mesi
- Ragazze e donne ≥ 10 anni

MPL™ – Molecola immunostimolante

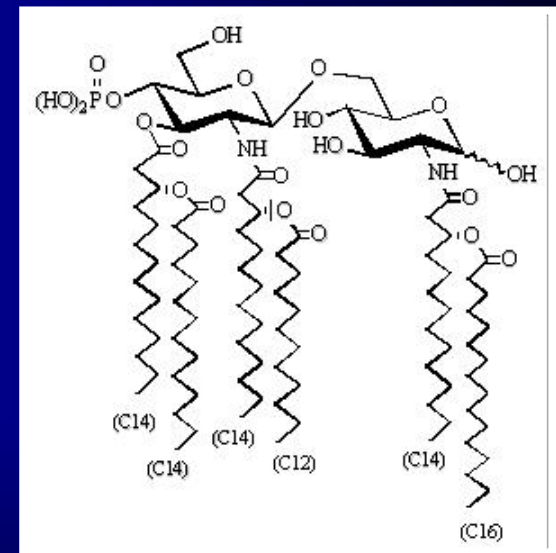
- LPS (Lipopolisaccaride)
Detossificato: ottenuto da
Salmonella minnesota

Sali di alluminio + MPL™



Adiuvante innovativo AS04

3-deacyl
Monophosphoryl A



AS04 – nuovo adiuvante brevettato da GSK

- Si basa sull'effetto combinato dei Sali d'alluminio e del MPL™
- Induce titoli anticorpali funzionali elevati e persistenti
- Nuova tecnologia indirizzata a nuovi vaccini (anti-herpes simplex (HSV), anti-epatite B negli emodializzati (FENDrix™), anti-papillomavirus (HPV), anti-malaria, etc.)
- Il primo di una serie di nuovi sistemi adiuvanti sviluppati da GSK Biologicals

Vaccino Tetravalente (Gardasil[®])

Vaccino Tetravalente (Gardasil[®]): Piano clinico di sviluppo

Protocollo 005 (N=2,391)
donne di 16-23 anni

Protocollo 007 (N=1,155)
donne di 16-23 anni

Yr 5 valutazione di dose booster

FUTURE I (N=5,442)
donne di 16-23 anni

Follow up

FUTURE II (N=12,167)
donne di 15-26 anni

Follow up

Durata di efficacia studio Registro
Regione Nordica

Ph III Adolescenti Ig (N=4,800)
9-15 anni, maschie femmine

Follow up Adolescenti

Studio efficacia
in donne adulte (26-45)

Studio efficacia
in uomini (16-26)

Worldwide Submission

Jan
2003

Jan
2004

Jan
2005

Jan
2006

Jan
2007

Jan
2008

Jan
2009

FUTURE I: GARDASIL® Studio di efficacia – Overview

SPMSD data on file, 2005

Livello	Fase III Studio di efficacia clinica randomizzato , in doppio-cieco
Endpoints correlati a HPV 6, 11, 16 and 18	<ul style="list-style-type: none">● Endpoint coprimario 1: efficacia CLINICA nei confronti di CIN, AIS e carcinoma cervicale● Endpoint coprimario 2: efficacia CLINICA sulle lesioni genitali esterne (condilomi genitali, VIN e VaIN) e sul carcinoma vulvare e vaginale
Soggetti	<ul style="list-style-type: none">● ~5,400 soggetti● Le caratteristiche demografiche ugualmente distribuite nei due gruppi● 62 centri (in tutto il mondo)
Analisi statistica	● Prestabilita da SAP (Statistical Analysis Plan) quando si fossero verificati almeno 38 casi di CIN correlati ai tipi vaccinali e 38 casi di lesioni genitali esterne (LGE).
Durata programmata	4 anni di follow up (3.5 anni dopo la vaccinazione con la terza dose)

Female United to Unilaterally Reduce Endo/ecto cervical Cancer



BRESCIA: Univ. Brescia / Spedali civili
Carosi-Matteelli

NAPOLI : Fondazione Giovanni Pascale
Greggi

PALERMO:Istituto Materno Infantile
Perino

ROMA (2): Regina Elena – Mariani
S.Andrea – Moscarini, Lukic



FUTURE I: GARDASIL® Studio di efficacia

Endpoints primari: dimostrare la prevenzione di

Lesioni cervicali

CIN 1-3

AIS

Carcinoma cervicale

correlate ai tipi HPV 6,11, 16,
18

Lesioni genitali esterne

Condilomi genitali

VIN 1-3

VaIN 1-3

Carcinoma vulvare

Carcinoma vaginale

correlate ai tipi HPV 6,11, 16, 18

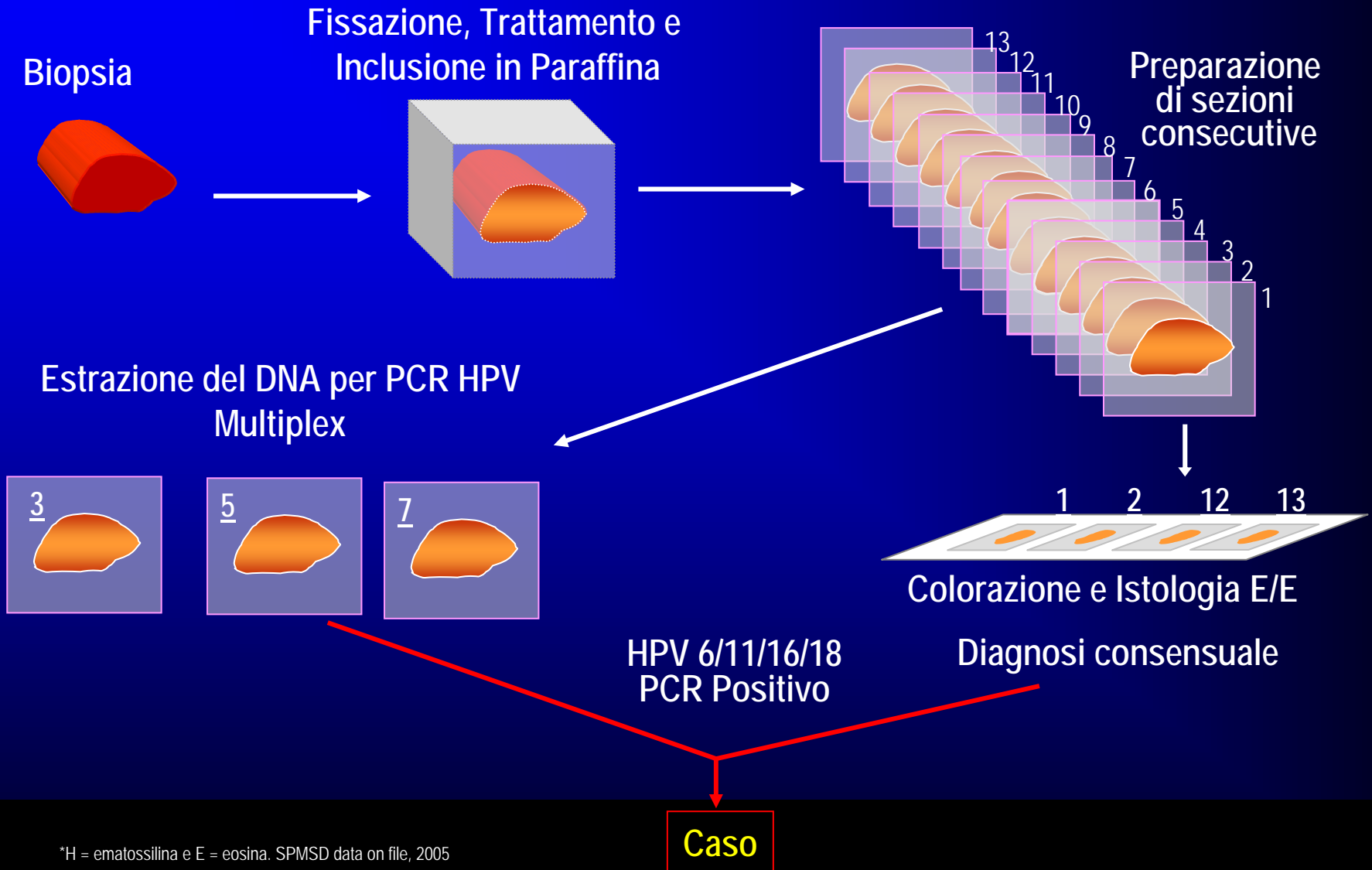
Definizione di caso:

- **Rilevamento del DNA** del tipo vaccinale nella biopsia della lesione

- **Diagnosi consensuale** da parte del Panel degli Esperti Patologi*

* Panel era composto da 4 esperti in Patologia Ginecologica, abituati nel fare diagnosi istologica a scopo di accertamento. SPMSD data on file, 2005

FUTURE I: Studio di efficacia – Procedura bioptica per la definizione di un caso



FUTURE I: Dati di efficacia nella popolazione PPE

Dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
Follow-up medio di 20 mesi post-vaccinazione

Endpoint	Gardasil (N=2.717)		Placebo (N=2.725)		Efficacia osservata (%; IC 95%)
	n	Casi	n	Casi	
LGE correlate a HPV 6, 11, 16, 18	2261	0	2279	40	100.0 (88.4, 100)
Condilomi Genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18	2261	0	2279	29	100.0 (86.4, 100)
CIN correlati a HPV 6, 11, 16, 18	2240	0	2258	37	100.0 (87,4, 100)

Popolazione valutabile secondo Protocollo per Efficacia (PPE):

HPV-naïve all'inizio dello studio;

Avesse ricevuto tutte le 3 dosi;

Restasse HPV-naïve fino al completamento delle 3 dosi(1 mese dopo la terza dose)

No violazioni maggiori del protocollo

Avesse rispettato la tempistica della visite e dei test del follow-up

SPMSD data on file, 2005. GARDASIL® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.



FUTURE I: Dati di efficacia nella popolazione PPE

Dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)

Follow-up medio 3 anni dalla prima dose

Endpoint	Gardasil (N=2723)		Placebo (N=2.732)		Efficacia osservata (%; IC 95%)
	n	Casi	n	Casi	
LGE correlate ad HPV 6,11,16,18	2261	0	2279	60	100.0 (94, 100)
CIN correlati a HPV 6, 11, 16, 18	2241	0	2258	65	100.0 (94, 100)

Popolazione valutabile secondo Protocollo per Efficacia (PPE):

Soggetti che hanno assunto tutte e tre le dosi entro 12 mesi

Sieronegativi e HPV-DNA negativi (PCR) al giorno 1 ai tipi HPV 6,11,16 o18

Rimasti PCR negativi agli stessi tipi vaccinali fino ad 1 mese dopo 3 dose

No violazioni maggiori del protocollo

Inclusi anche se esame citologico anormale al giorno 1



GARDASIL[®] Analisi combinata di efficacia

Popolazione PPE (CIN 2/3 o evento più grave)

Dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)

Ulteriore follow up di un anno

Endpoint	Gardasil (N= 10,268)		Placebo (N= 10,273)		Efficacia osservata % (CI 95%)
	n*	Casi	n*	Casi	
CIN 2/3 o AIS correlati a HPV 16, 18	8492	1	8462	85	99% (93, 100)
Da tipo 16	7401	1	7203	73	99 (92-100)
Da tipo 18	7381	0	7314	18	100 (78.100)
CIN 2	8492	0	8462	56	100 (93-100)
CIN 3	8492	1	8462	51	98 (89-100)
AIS	8492	0	8462	7	100(31-100)

* Iversen OE, 5th International Conference on Cervical Cancer, April 13°-15°, 2007 - Venice Lido, Italy.



Caso: CIN 3 da HPV 16 in soggetto che ha ricevuto GARDASIL®

HPV	Day 1		Month 7		Month 13.5		Month 32.5		Month 33.6				
	Swab	Swab	Swab	Swab	Biopsy	ECC	Biopsy	ECC	Biopsy	LEEP 1	LEEP 2	LEEP 3	LEEP 4
52	+	+	NT	NT	-	-	+	-	+	+	+	+	+
16	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Path Panel Diagnosi = CIN 3

- Caso da probabile contaminazione
- Non sono stati osservati casi con simile modalità in altri soggetti placebo nello studio P015
- Dato anticorpale non presente

GARDASIL® Analisi Integrata: Neoplasia Intraepiteliale Vulvare 2/3, Neoplasia Intraepiteliale Vaginale 2/3¹






Dati di efficacia Per-protocol* dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)

Follow up a tre anni

Endpoint	GARDASIL® (n= 9087)		Placebo (n=9087)		Efficacia % (IC 95%)
	n	Casi	n	Casi	
VIN 2/3 –VaIN 2/3 correlate a HPV 16, 18	7811	0	7785	15	100% (72, 100)
VIN 2/3 correlate a HPV 16-18	7811	0	7785	8	100% (42-100)
Tipo 16	6687	0	6500	7	100% (33-100)
Tipo 18	7450	0	7381	1	100% (<-999-100)
VaIN 2/3 correlate a HPV 16, 18	7811	0	7785	7	100% (31, 100)
Tipo 16	6687	0	6500	6	100% (18-100)
Tipo 18	7450	0	7381	1	100% (<-999-100)



FUTURE II: Studio di efficacia di GARDASIL[®] – Overview

Livello	Fase III Studio di efficacia randomizzato , in doppio-cieco
Endpoints correlati a HPV 6, 11, 16 e 18	 Efficacia nei confronti delle alterazioni cervicali di alto grado correlate a HPV 16, 18 (CIN 2/3) o del carcinoma cervicale invasivo correlato a HPV 16, 18
Soggetti	 ~11.500 soggetti 16-23 anni  Le caratteristiche demografiche ugualmente distribuite secondo le regioni geografiche nei due gruppi  90 centri di studio
Analisi statistica	 Prestabilita da SAP (<i>Statistical Analysis Plan</i>) quando si fossero verificati 19 casi di CIN 2/3 o eventi più gravi correlati al tipo 16, 18 nella popolazione valutabile secondo il protocollo
Durata programmata	4 anni di follow up (3.5 anni dopo la vaccinazione con la terza dose)



FUTURE II: GARDASIL® Studio di efficacia

Endpoints primari: dimostrare la prevenzione di

Lesioni cervicali di alto grado

CIN 2/3

0

Carcinoma Cervicale

Invasivo

Correlati a tipi HPV 16 e 18

- Definizione di caso:
- **Il rilevamento del DNA** del tipo vaccinale nella biopsia della lesione
- **una diagnosi consensuale** da parte del Panel degli Esperti Patologi*

* Panel era composto da 4 esperti in Patologia Ginecologica, abituati nel fare diagnosi istologica a scopo di accertamento. SPMSD data on file, 2005



FUTURE II: Dati di efficacia della popolazione PPE (CIN 2/3 o eventi più gravi)

Dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
Media di 17 mesi dopo il completamento del ciclo di
vaccinazione

Endpoint	Gardasil (N=6.082)		Placebo (N=6.075)		Efficacia osservata (%; IC 95%)
	n	Casi	n	Casi	
CIN 2/3 o eventi più gravi correlati a HPV 16, 18	5301	0	5258	21	100.0 (80.9, 100)

Popolazione valutabile secondo Protocollo per Efficacia (PPE):

HPV-naïve all'inizio dello studio;

Avesse ricevuto tutte le 3 dosi;

Restasse HPV-naïve fino al completamento delle 3 dosi(1
mese dopo la terza dose)

No violazioni maggiori del protocollo Avesse rispettato la
tempistica della visite e dei test del follow-up



FUTURE II: Dati di efficacia della popolazione PPE (CIN 2/3 o eventi più gravi)

Dopo 3 dosi (0, 2 e 6 mesi)
Follow-up medio 3 anni dalla prima dose

Endpoint	Gardasil (N=6.082)		Placebo (N=6.075)		Efficacia osservata (%; IC 95%)
	n	Casi	n	Casi	
CIN 2/3 o eventi più gravi correlati a HPV 16, 18	5305	1	5260	42	98% (86, 100)

Popolazione valutabile secondo Protocollo per Efficacia (PPE):

- Soggetti che hanno assunto tutte e tre le dosi entro 12 mesi
- Sieronegativi e HPV-DNA negativi (PCR) al giorno 1 ai tipi HPV 16 o 18
- Rimasti PCR negativi agli stessi tipi vaccinali fino ad 1 mese dopo 3 dosi
- No violazioni maggiori del protocollo
- Inclusi anche se esame citologico anormale al giorno 1

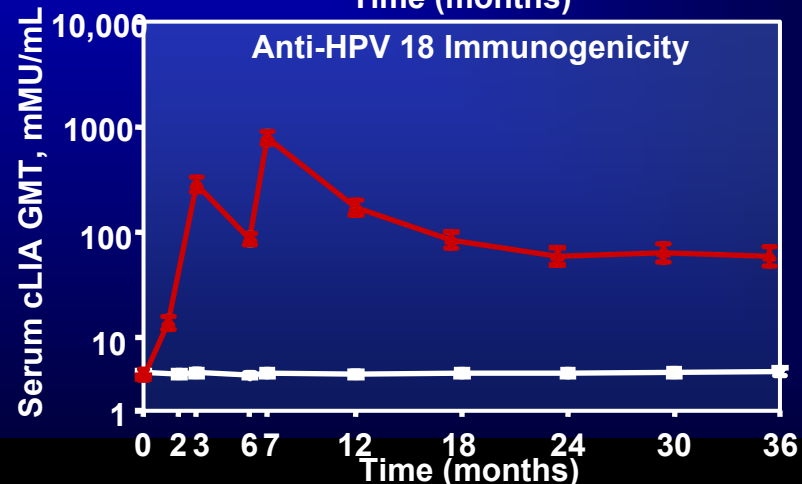
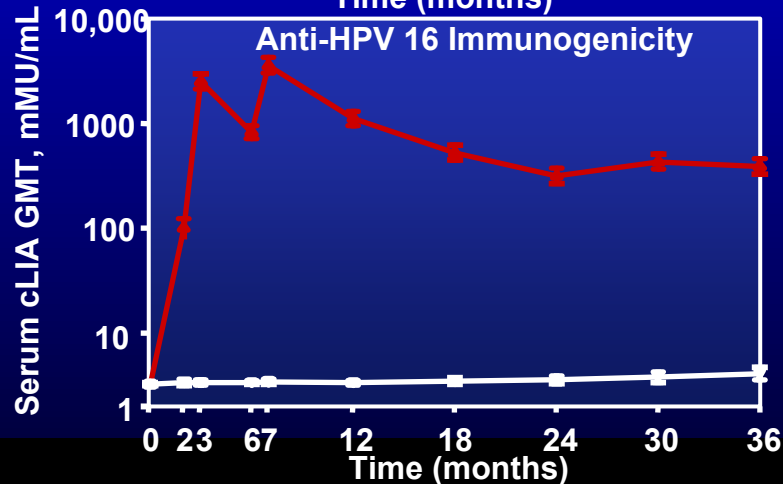
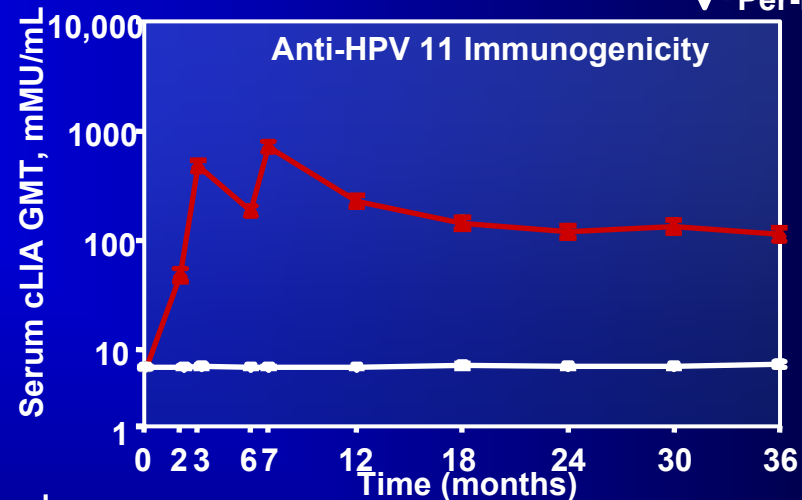
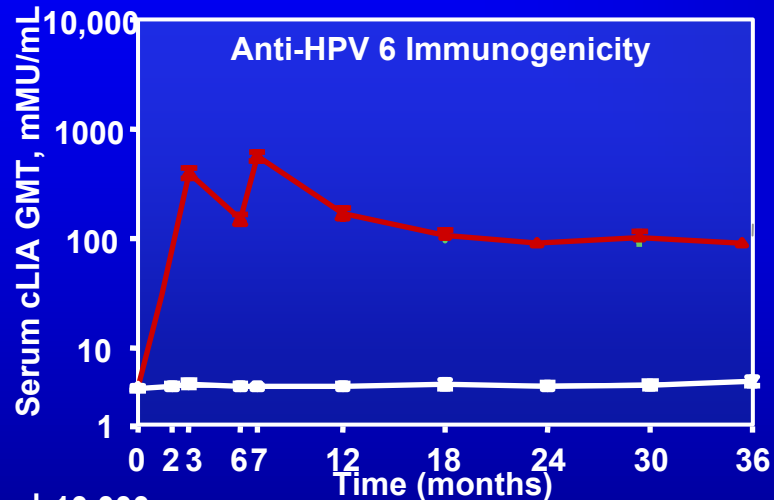
SPMSD data on file, 2005. GARDASIL® Riassunto delle caratteristiche del prodotto



GARDASIL™ Immunogenicità: **Anticorpi neutralizzanti anti HPV¹**

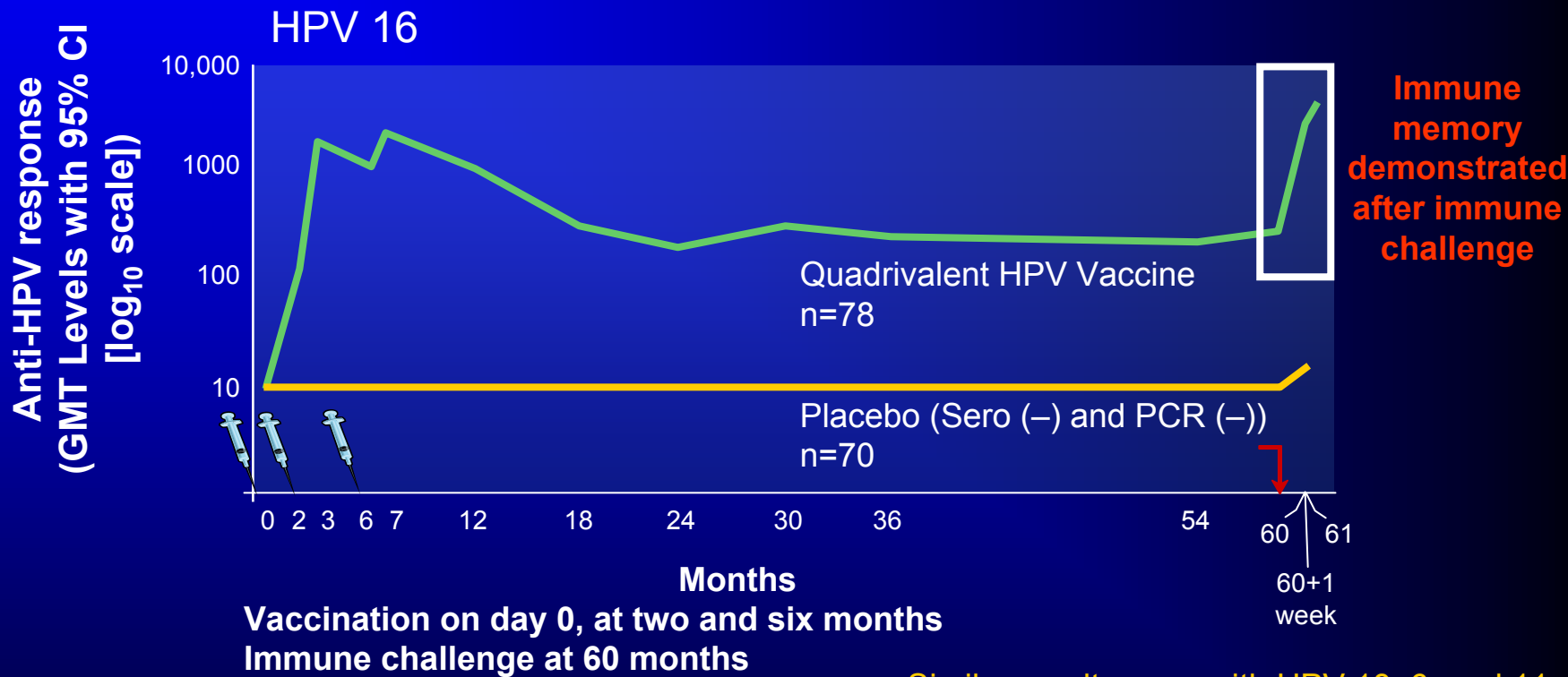
In a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) L1 VLP vaccine (N=1106).

▲ Per-Protocol Subjects (GARDASIL)
▼ Per-Protocol Placebo



1. Villa L., Ault K., Giuliano A. et al, *Vaccine* 2006; 24:5571-5583

Dimostrazione della memoria immunitaria, da carico antigenico, al mese 60



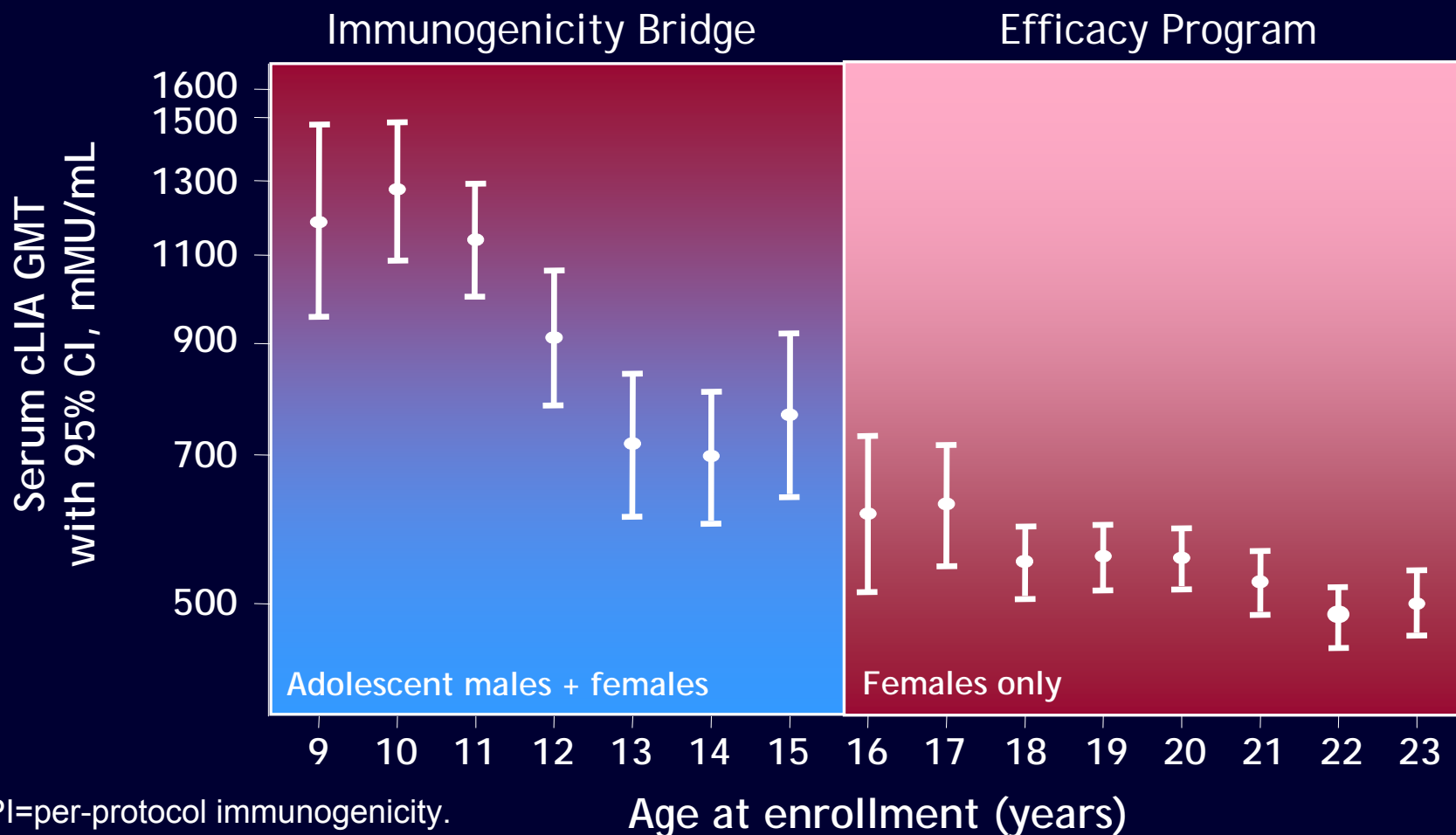
Similar results seen with HPV 18, 6, and 11

*In subjects naive to the relevant HPV type from day 1 through month 60

Villa LL, Costa RLR, Petta CA 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. Oral presentation at 12th International Congress for Infectious Diseases (ICID). 15-18 June 2006. Lisbon, Portugal

Neutralizing Antibodies by Age at Enrollment (Neutralizing Anti-HPV 6 GMTs at Month 7)

PPI population (ages 9-26)



PPI=per-protocol immunogenicity.

Data on file, MSD.

Quadrivalent HPV Vaccine Clinical Program (2003 Onward)

Phase 2 proof-of-principle HPV 16 vaccine
2391 women 16- to 23-yrs-old

Phase 2 Quadrivalent HPV Vaccine
1155 women 16- to 23-yrs-old

Year 5 evaluation

Quadrivalent HPV vaccine phase 3 efficacy studies (CIN 2/3 or worse, all CIN, VIN/VaIN, genital warts) 17,609 women 16- to 23-yrs-old

Duration of efficacy registry study Nordic region

Quadrivalent HPV Vaccine Phase 3 adolescent immunogenicity
4800 both genders, 9- to 15-yrs-old

Efficacy study in mid-adult women

Male efficacy study

- No exclusion of HPV-infected subjects
- ~30,000 ethnically diverse subjects
- 33 countries



Il Vaccino anti-HPV 16-18 di GSK (Cervarix[®])

Publicazioni importanti: Harper D et al.

Lancet 2004

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

Diane M Harper, Edward L Franco, Colette W Wheeler, Anne Barbars Blencowe, Barbara Romanowski, Cecilia M Riddell-Martin, David Jenkins, Anne Schmitt, Inge Geste-Clemens, Gary Dubin, on behalf of the HPV Vaccine Study Group*

Summary

Background Vaccination against the most common oncogenic human papillomavirus (HPV) types, HPV-16 and HPV-18, could prevent development of up to 70% of cervical cancers worldwide. We did a randomised, double-blind, controlled trial to 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.

Methods We randomised 1113 women between 13–25 years of age to receive three doses of either the vaccine formulated with AS04 adjuvant or placebo on a 0, month, 1 month, and 6 month schedule in North America and Brazil. Women were assessed for HPV infection by cervical cytology and self-obtained cervicovaginal samples for up to 27 months, and for vaccine safety and immunogenicity.

Findings In the according-to-protocol analyses, vaccine efficacy was 91.4% (95% CI 64.5–98.0) against incident infection and 100% against persistent infection (47–100) with HPV-16/18. In the intention-to-treat analyses, vaccine efficacy was 75.1% (63.5–89.3) against persistent cervical infection with HPV-16/18 and 92.9% (70.0–98.3) against cytological abnormalities associated with HPV-16/18 infection. The vaccine was generally safe, well tolerated, and highly immunogenic.

Interpretation 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.

Introduction

Cervical cancer is the most important manifestation of genital human papillomavirus (HPV) infection and is one of the leading causes of cancer mortality in women worldwide. The global disease burden of cervical cancer is estimated at 470 000 new cases and 230 000 deaths every year, about 80% of the cases occur in developing countries, where in many regions it is the most common cancer among women.^{1,2} Cervical cancer is also the leading cause of years-of-life-lost in women in south central Asia, Latin America, and sub-Saharan Africa, results in a greater reduction of a woman's life expectancy compared with AIDS, tuberculosis, or maternal conditions in Latin America and Europe.³ The causal role of some high-risk HPV types in cervical carcinogenesis has now been clearly established by studies that take into account the many molecular, epidemiological, virological, cytological, and histological complexities of the disease's natural history. Molecular studies show high-risk HPV DNA has been detected in 99.7% of an intensive series of cervical cancers with highly sensitive PCR, and in 100% of cases, confirmed by expert histological review.⁴

The odds ratio for cervical cancer associated with high-risk HPV infection has been estimated as greater than 150 in case-control studies.⁵ Findings from case-control studies and cohort studies together with laboratory evidence of HPV oncogenic expression, have established that persistent infection with high-risk HPV types is the necessary cause of cervical cancer.^{6,7} The most prevalent HPV types associated with cervical cancer are HPV-16 and HPV-18; HPV-16 accounts for more than 60% of cervical cancers, with HPV-18 adding about another 30%.^{8–11} HPV vaccines based on L1 virus-like particles have shown promise in protecting against infection and development of lesions.¹² Recently, a monovalent HPV-16 virus-like particle vaccine showed protection against persistent infection with HPV-16 and its associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN).¹³ These data suggest that L1 virus-like particle vaccines have the potential to reduce worldwide cervical cancer rates.

We did a double blind, multi-centre, randomised, placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy of a bivalent HPV-16/18 virus-like particle vaccine against incident and persistent infections with HPV-16 and HPV-18. We also assessed vaccine efficacy against cytological abnormalities and CIN, and vaccine immunogenicity, safety, and tolerability.

Lancet 2004, 364: 1774–83
DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17111-9
© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Departments of Obstetrics and Gynecology and Community Health Sciences, Centre for Family Medicine, North Central Cancer Centre, Northwestern Medical School, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL, USA

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Lancet 2006

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



Diane M Harper, Edward L Franco, Colette W Wheeler, Anne Barbars Blencowe, Barbara Romanowski, Cecilia M Riddell-Martin, David Jenkins, Anne Schmitt, Inge Geste-Clemens, Gary Dubin, on behalf of the HPV Vaccine Study Group*

Summary

Background Effective vaccination against HPV-16 and HPV-18 to prevent cervical cancer will require a high level of sustained protection against infection and precancerous lesions. Our aim was to assess the long-term efficacy, immunogenicity, and safety of a bivalent HPV-16/18 L1 virus-like particle AS04 vaccine against incident and persistent infection with HPV-16 and HPV-18 and their associated cytological and histological outcomes.

Methods We did a follow-up study of our multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial reported in 2004. We included women who originally received all three doses of bivalent HPV-16/18 virus-like particle AS04 vaccine (n=393) or placebo (n=381). We assessed HPV DNA, using cervical samples, and did yearly cervical cytology assessments. We also studied the long-term immunogenicity and safety of the vaccine.

Findings More than 90% seropositivity was maintained for HPV-16/18 antibodies during the extended follow-up phase. We noted significant vaccine efficacy against HPV-16 and HPV-18 endpoints: incident infection, 96.9% (95% CI 81.3–99.3) persistent infection, 6 month definition, 94.3 (83.2–99.3); 12 month definition, 100% (12.4–100) against cervical intraepithelial neoplasia (CIN) lesions associated with vaccine types. We noted broad protection against cytological outcomes beyond that anticipated for HPV-16/18 and protection against incident infection with HPV-45 and HPV-31. The vaccine has a good long-term safety profile.

Interpretation Up to 4.5 years, the HPV-16/18 L1 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.

Introduction

Cervical cancer is the second most common malignant disease in women worldwide, and generally affects individuals at a younger age than other cancers do.¹ Persistent infection with high-risk (oncogenic) human papillomavirus (HPV) genotypes is the main cause of cervical carcinogenesis.²

The association between HPV and cervical cancer is unique; no other major human cancer has a single necessary cause.³ The relative risk of cervical cancer after infection with HPV, as indicated by the results of case-control studies, is the strongest causal relation in cancer epidemiology identified to date.⁴ Establishment of the link between HPV and cervical cancer has provided the impetus for research into prophylactic vaccination against the most common HPV types associated with the disease—HPV-16 and HPV-18. Initial studies have provided evidence that L1 virus-like particle vaccines against HPV-16 and HPV-18 (as monovalent,⁵ bivalent,⁶ or quadrivalent⁷ vaccines) prevent at least 90% of incident and persistent infections and their associated precursors of cervical cancer.

As predicted by mathematical modelling, the duration of protection provided by prophylactic HPV vaccination will be important in overall vaccine effectiveness.⁸ Our aim, therefore, was to assess the long-term safety,

immunogenicity, and efficacy of a bivalent HPV-16/18 L1 virus-like particle AS04 vaccine against incident and persistent infection with HPV-16 and HPV-18 and their associated cytological and histological outcomes.

Methods

Participants

Between November 2003, and July 2004, we enrolled women into the follow-up study of our double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled clinical trial, assessing the safety, immunogenicity, and efficacy of a bivalent HPV-16/18 L1 virus-like particle AS04 vaccine against incident and persistent HPV-16/18 infections and their associated cytological and histological outcomes. 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-blind.

Written consent was mandatory for study participation and for study procedures, including colposcopy and loop electrosurgical excision. For girls younger than age 18 years, we obtained parental permission as well as their assent. The study was done at 28 sites in North America (Canada and the USA) and Brazil. The ethics committees of all sites approved the study protocol.

Published Online
April 6, 2006
DOI: 10.1016/S0140-6736(06)28120-9
© 2006 Elsevier Ltd.

Departments of Obstetrics and Gynecology and Community Health Sciences, Centre for Family Medicine, North Central Cancer Centre, Northwestern Medical School, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL, USA

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

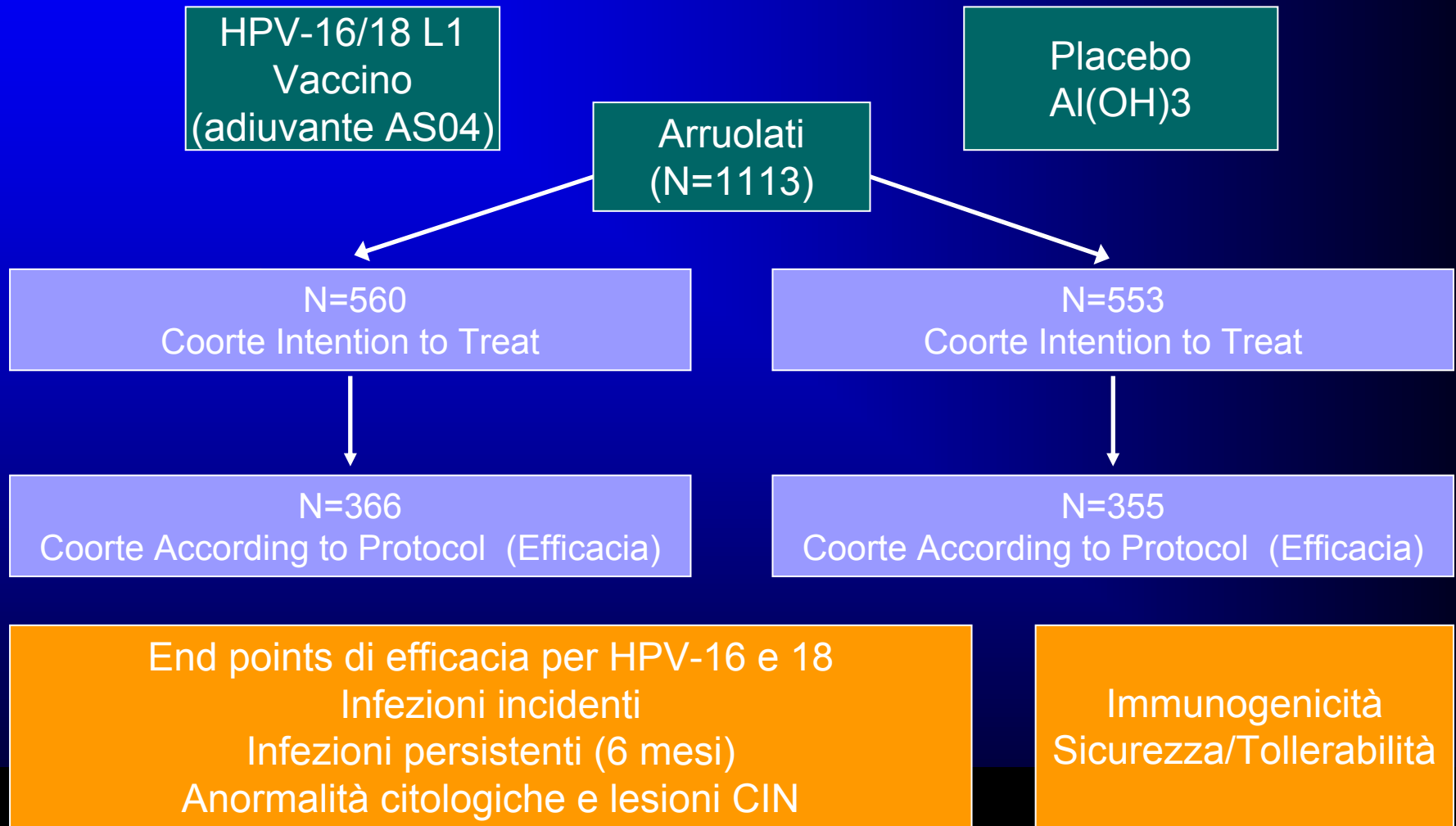
Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Department of Obstetrics and Gynecology, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Studio GSK HPV-001: Primo studio di efficacia

- Trial in doppio cieco, randomizzato, controllato
- Brasile, Canada e USA
- Donne di 15-25 anni con ≤ 6 partners
 - Sieronegative per HPV-16/18
 - DNA negative per tipi di HPV ad alto rischio
- Schedula vaccinale: 0,1 e 6 mesi
- Follow-up: 18 mesi (esteso fino a 27 mesi)

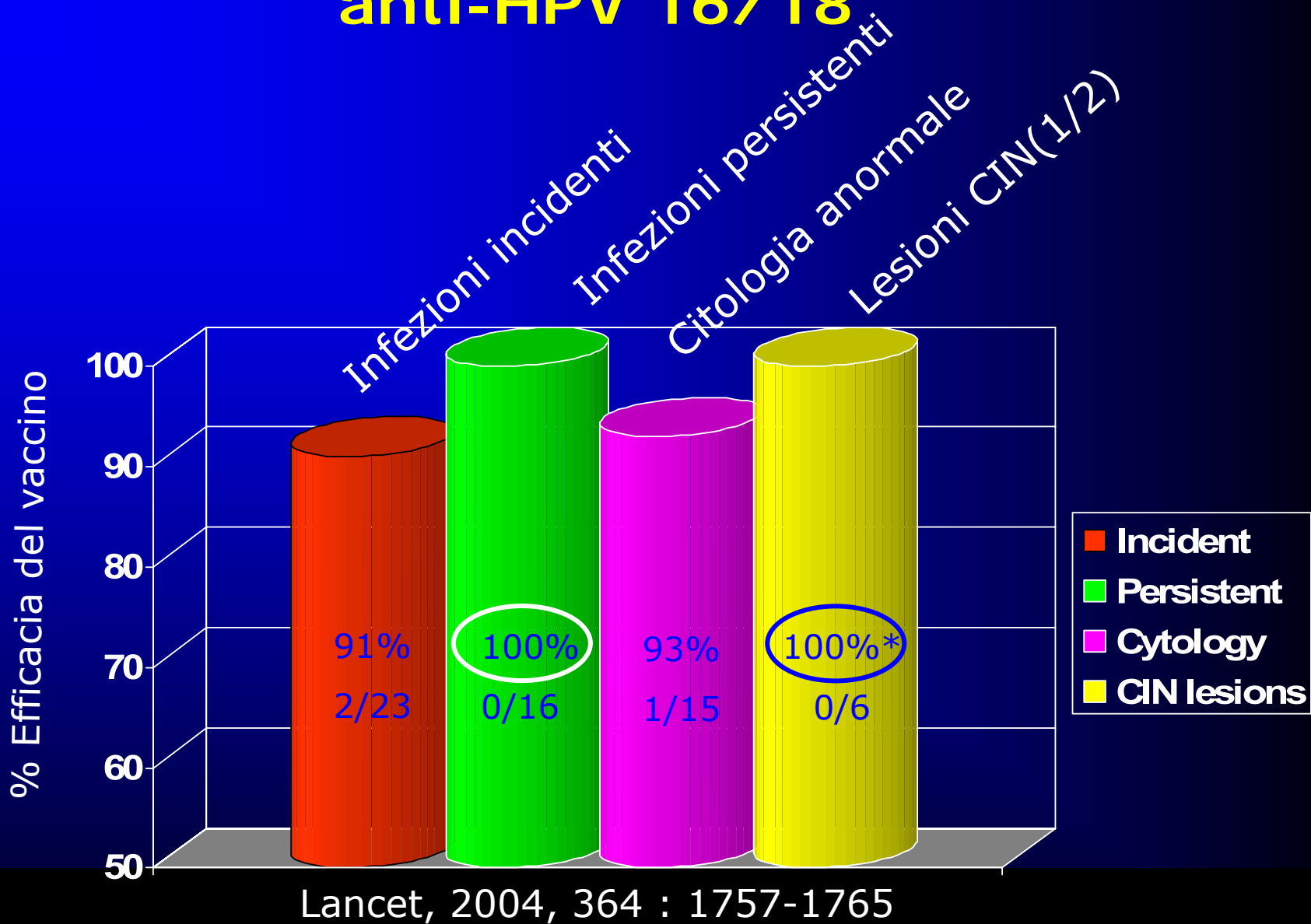
Studio GSK HPV-001: Primo Studio di efficacia



Studio GSK HPV-001: Immunogenicità (metodo ELISA)

Tipo	Tempo	Siero-positività (%)	GMT	Rapporto GMT vs infez. naturale
HPV-16	PRE	0	4	107
	Mese 7	100	5334	
Infez. Naturale HPV 16			50	
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mese 7	99,7	3365	
Infez. Naturale HPV 18			41	

HPV-001: Efficacia del vaccino GSK anti-HPV 16/18



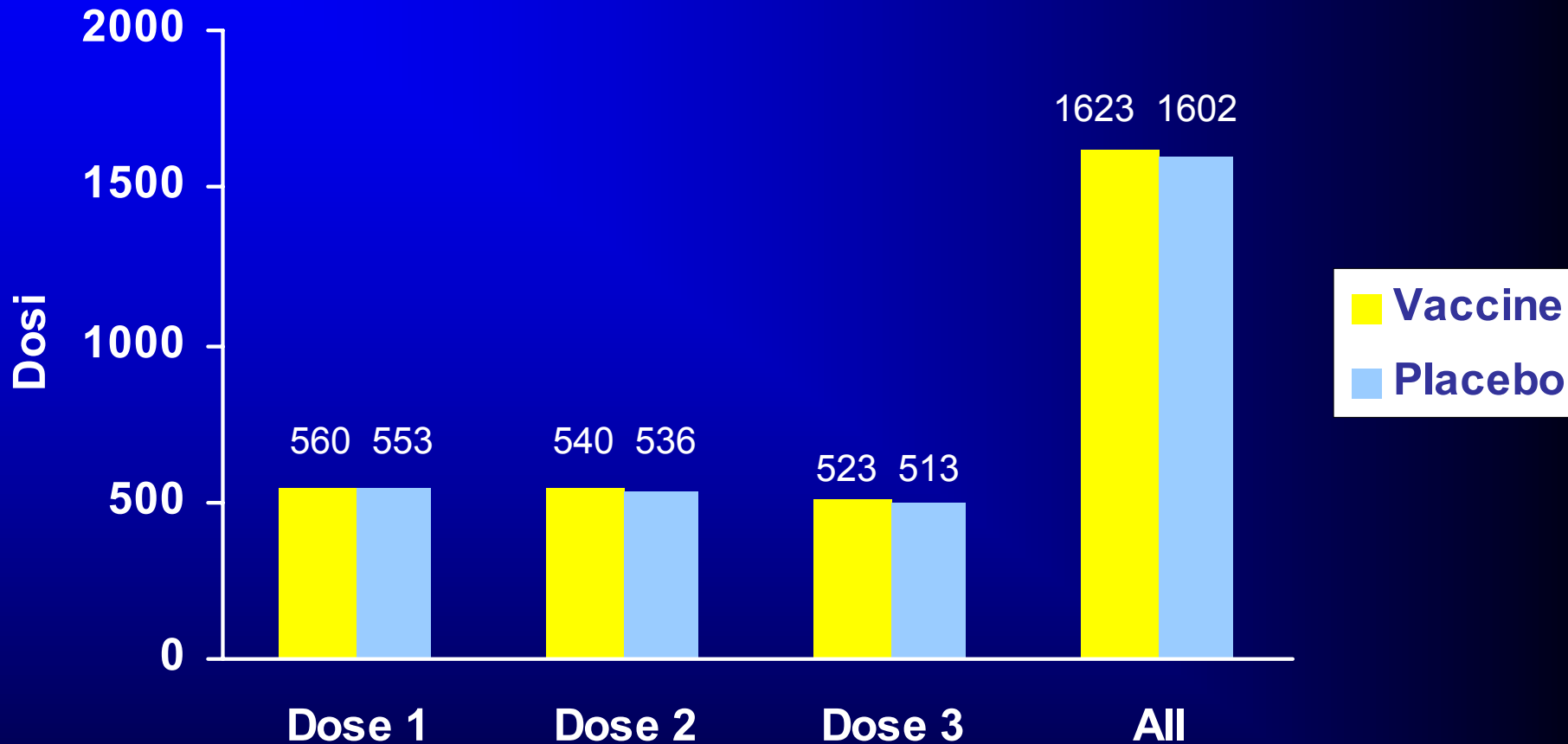
Lancet, 2004, 364 : 1757-1765

* Efficacia stimata, non calcolata per il basso numero di casi

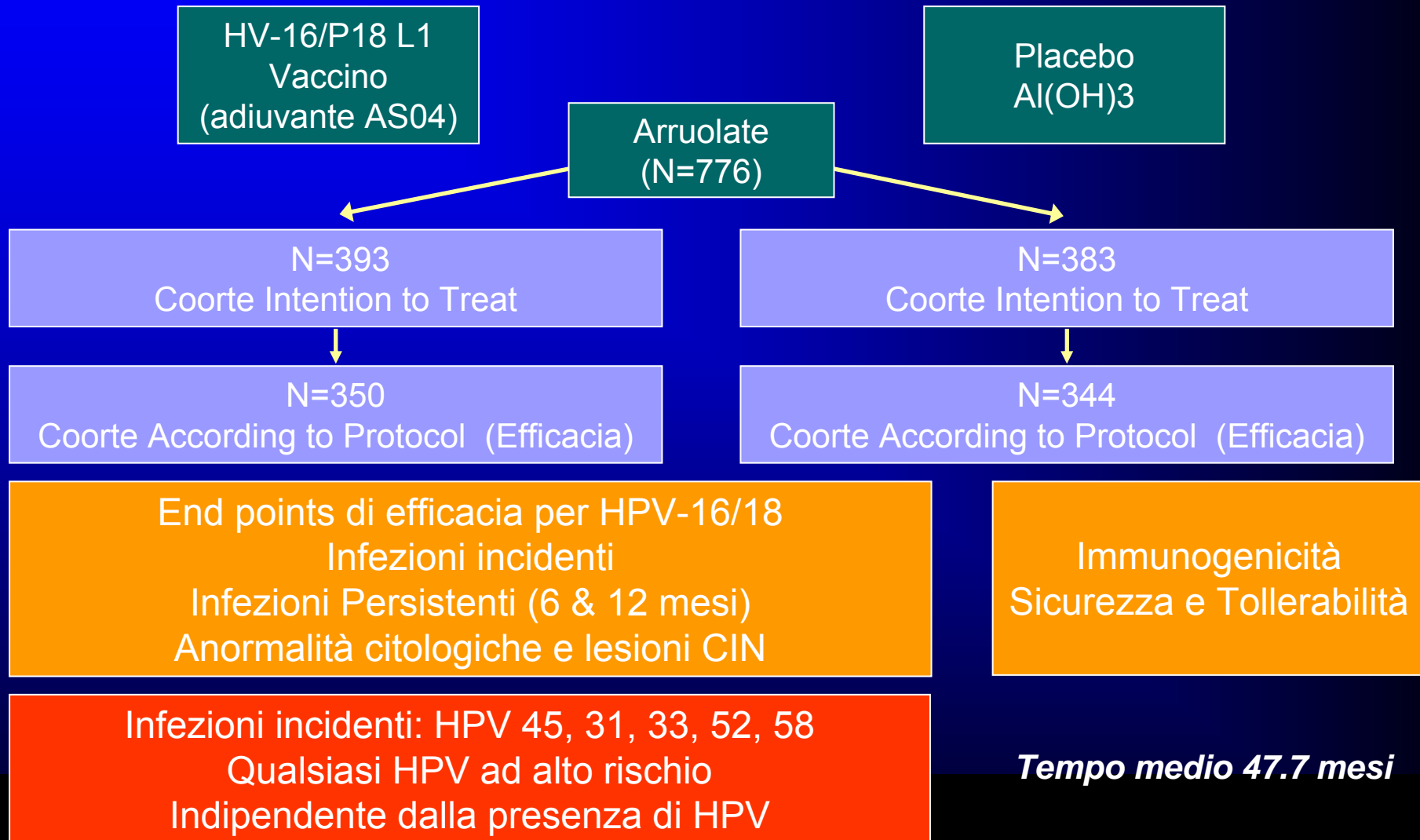
Tollerabilità e sicurezza studio HPV-001

Sintomi	Totale/per Soggetto			
	Vaccino		Placebo	
	n = 552		n = 550	
	n	%	n	%
Eventi avversi severi (legati al vaccino)	0	0.0	0	0.0
Eventi avversi severi (totali)	22	4.0	19	3.5
Sintomi generali (entro 30 giorni dalla dose)	474	86.0	472	85.8
Sintomi locali (entro 30 giorni dalla dose)	518	94.0	482	87.6

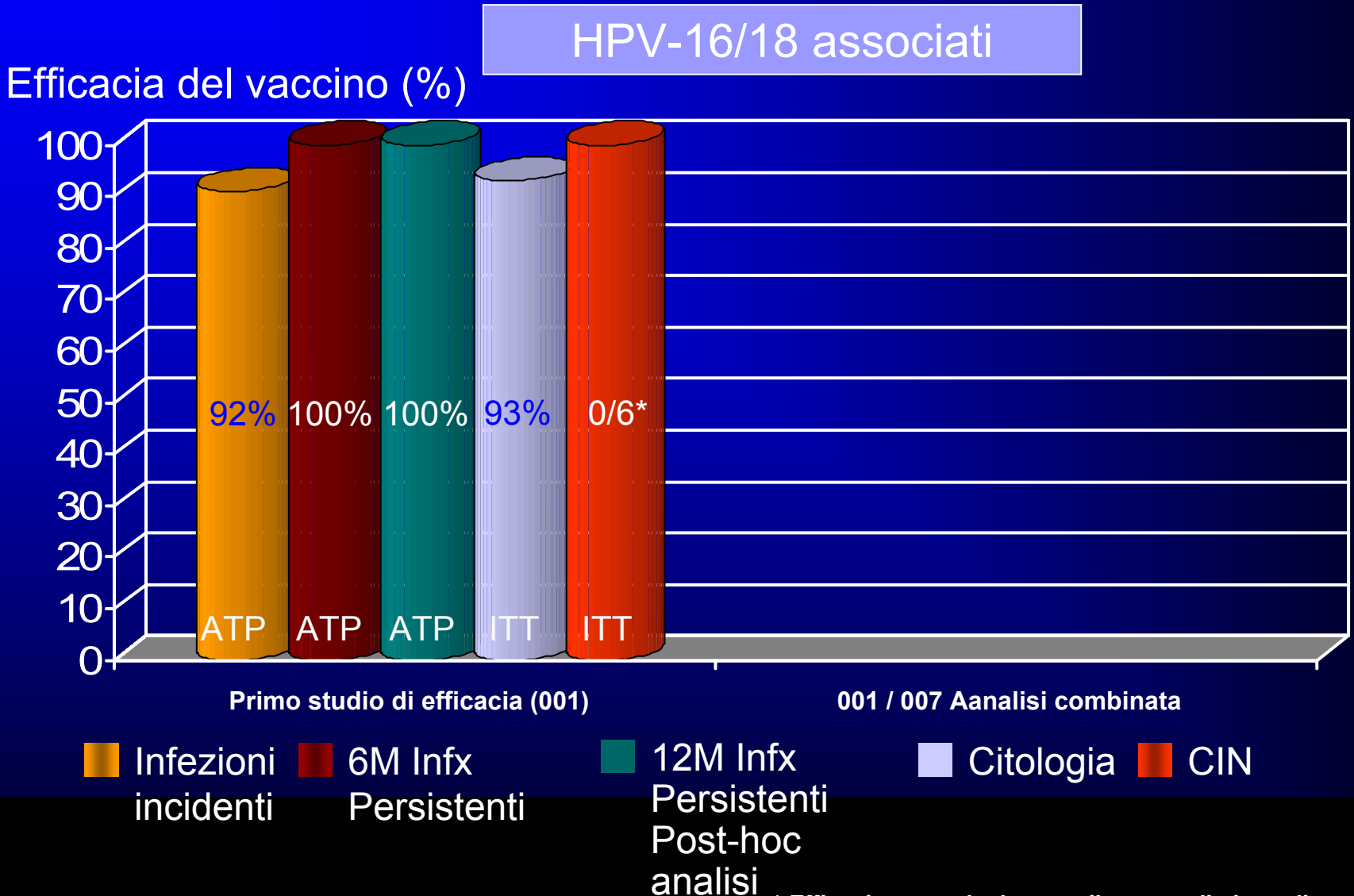
Compliance alle dosi successive



Studio GSK 001-007: follow-up esteso



Studi GSK 001 e 007: Persistenza della protezione fino a 4.5 anni



Studi GSK 001 e 007: Persistenza della protezione fino a 4.5 anni

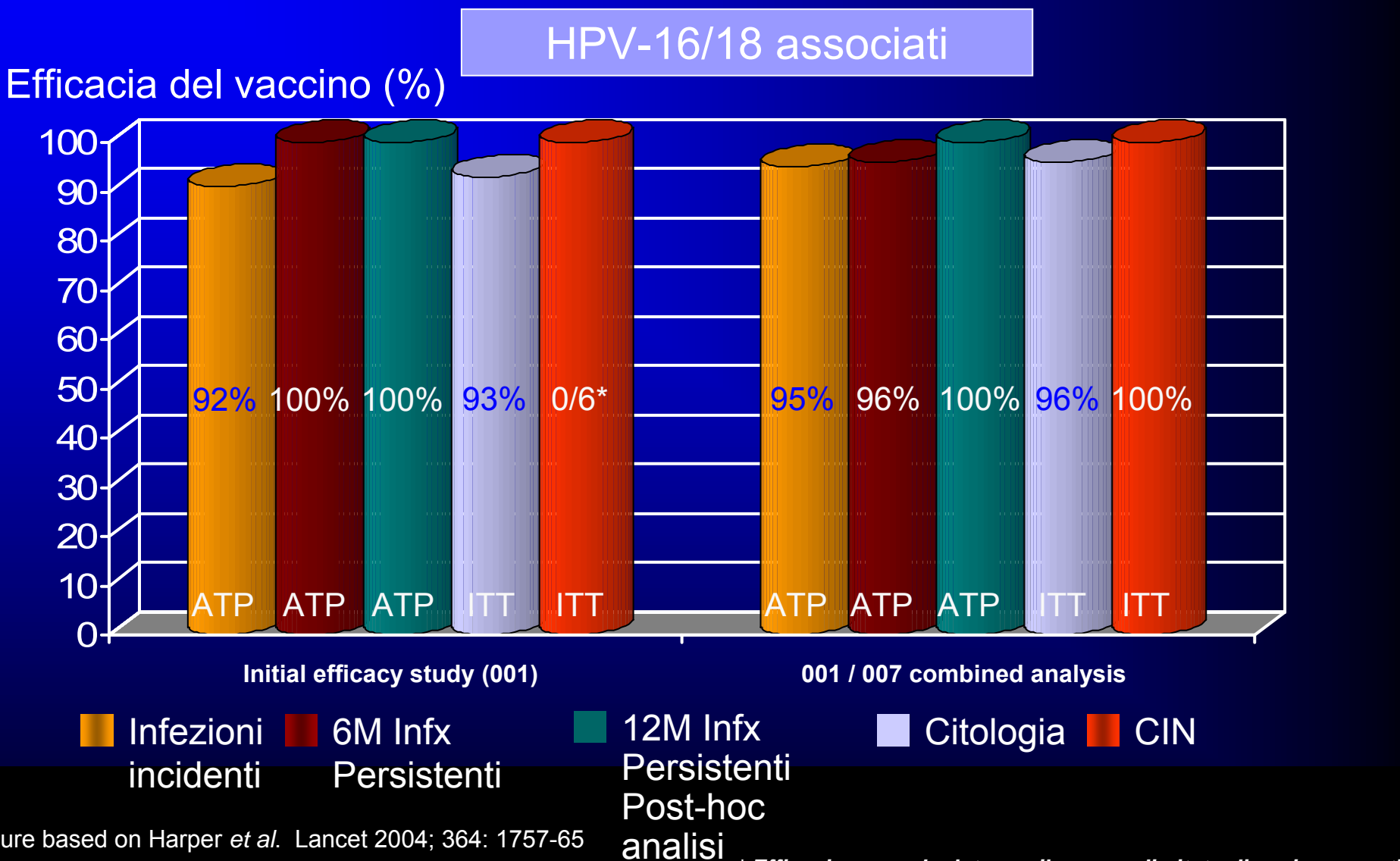
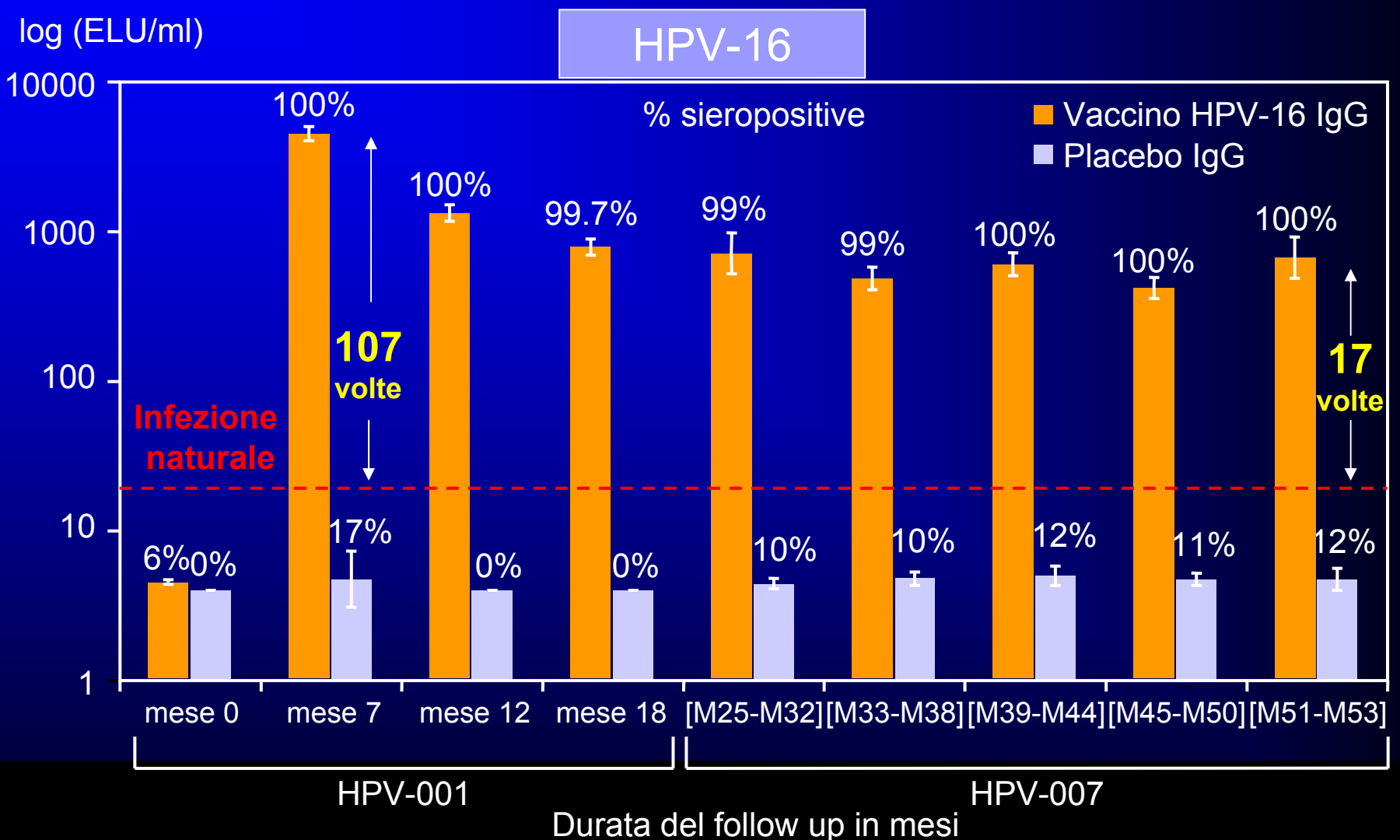


Figure based on Harper *et al.* Lancet 2004; 364: 1757-65
Harper *et al.* Lancet 2006; 367: 1247-55

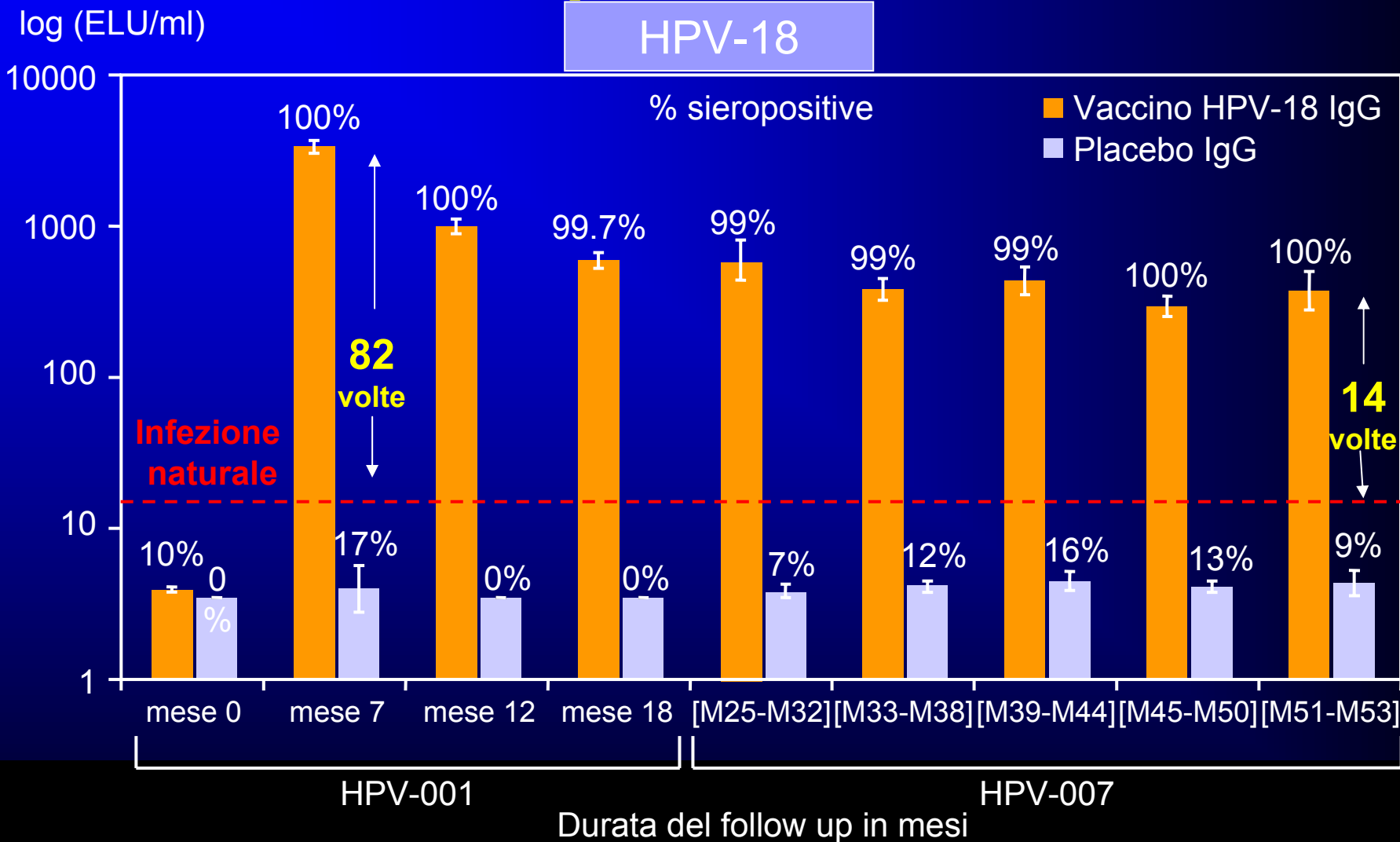
* Efficacia non calcolata per il numero limitato di casi osservati

Studi GSK 001 e 007: persistenza della sieropositività e di alti titoli anticorpali fino a 4.5 anni



Harper et al. Lancet 2006; 367: 1247-55

Studi GSK 001 e 007: persistenza della sieropositività e di alti titoli anticorpali fino a 4.5 anni



Studi GSK HPV-001 e 007: Risultati principali

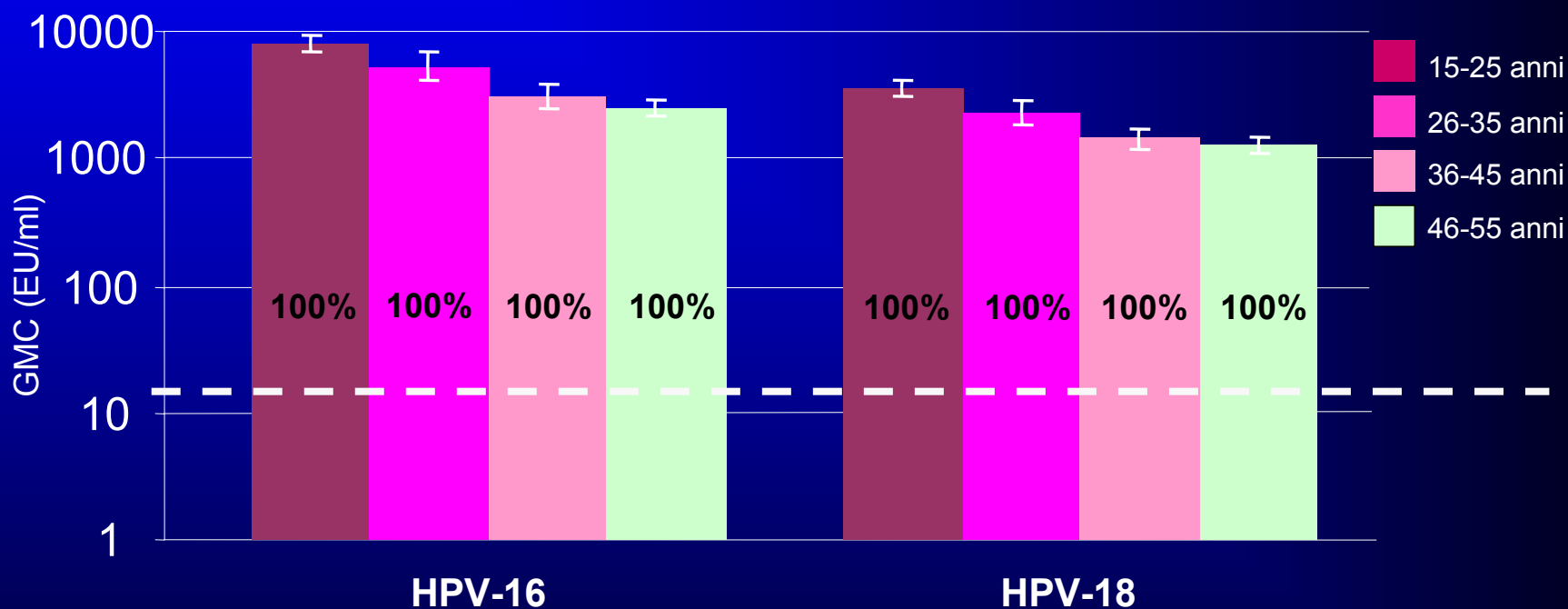
- Fino a 4.5 anni di follow-up :
 - Persistenza di alti titoli anticorpali con sieropositività molto vicina al 100%
 - Persistenza di elevata efficacia contro le infezioni persistenti da HPV-16/18 e le lesioni cito-istologiche associate
 - Efficacia allargata oltre i tipi 16/18 (protezione ampia) in gran parte dovuta a protezione crociata conferita verso i tipi di HPV 31 e 45
- Buon profilo di sicurezza e tollerabilità

Studio HPV-014: Immunogenicità e tollerabilità in donne di 15-55 anni di età

- Trial in aperto, stratificato per età, condotto in Germania e Polonia (N=666)
- Obiettivi dello studio
 - **Obiettivo primario:** dimostrare non-inferiorità dei tassi di sieroconversione verso il vaccino HPV-16/18
 - **In donne di 26-45 (26-35 and 36-45) anni (N=220) verso donne di 15-25 anni (N=220)**
 - **Obiettivo secondario:** dimostrare non-inferiorità dei tassi di sieroconversione verso il vaccino HPV-16/18
 - **In donne di 46-55 anni (N=220) verso donne di 15-25 anni**
- 3 dosi di vaccino HPV-16/18 ai mesi 0, 1 e 6
- Lo studio prevede un follow-up di 48 mesi; i risultati presentati si riferiscono ai primi 12 mesi

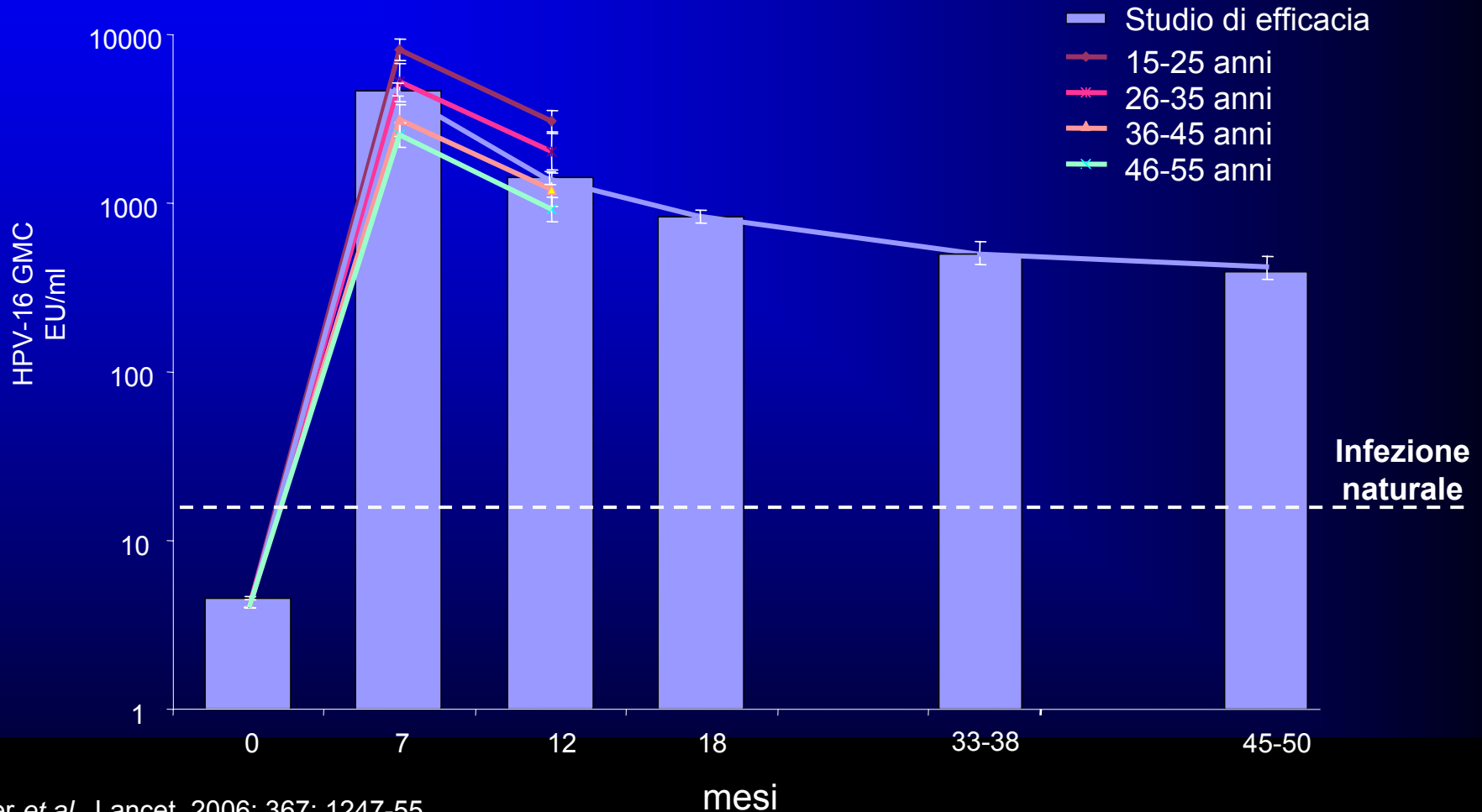
Titoli anticorpali e tassi di sieroconversione 1 mese dopo la terza dose in donne oltre i 25 anni di età

Coorte ATP, sieronegative all'arruolamento



Obiettivo di non inferiorità verso 15-25 anni raggiunto

I livelli anticorpali dei vari gruppi di età, oltre i 25 anni, sono risultati comparabili a quelli osservati nello studio di efficacia



Studio HPV-014: Conclusioni

In tutti gruppi di età il vaccino si è dimostrato:

- Generalmente sicuro e ben tollerato
- Altamente immunogeno :
 - **sieroconversione** : 100% ai 2 antigeni, già a partire dalla seconda dose
 - **Livelli anticorpali**
 - almeno 16-26 volte più alti di quelli osservati dopo infezione naturale
 - livelli di anticorpi 3-4 volte più alti di quelli associati a protezione clinica verso le infezioni da HPV e le relative lesioni citologiche in uno studio di efficacia con 4 anni di follow-up¹

Studi di fase III in corso con il vaccino anti-HPV 16, 18 di GSK

Studio di efficacia PATRICIA (HPV 008)	NCI studio indipendente (HPV 009)
Doppio cieco, randomizzato, controllato	Doppio cieco, randomizzato, controllato
Multi-centrico (oltre 100)	Di popolazione
In diversi Paesi (14)	6 centri in Costa Rica
> 18.000 donne di 15–25 anni	Circa 7.500 donne di 18–25 anni
Comitato di monitoraggio dello studio indipendente (IDMC)	Comitato di monitoraggio dello studio indipendente (IDMC)
CIN II+ end point primario	CIN II+ end point primario

Conclusioni

- Il nuovo vaccino anti-HPV ha mostrato, in studi effettuati ad oggi:
 - un'elevata protezione contro l'incidenza, la persistenza e le anomalie citologiche dovute ad infezioni da HPV 16 e 18
 - Efficacia allargata oltre i tipi 16/18 (protezione ampia dalle infezioni) in gran parte dovuta a protezione crociata conferita verso i tipi di HPV 31 e 45
 - un'elevata immunogenicità in ragazze e donne dai 10 ai 55 anni di età
- Questo vaccino può aumentare ulteriormente la protezione delle donne nei confronti del carcinoma della cervice uterina

HPV Bivalent Vaccine Development Program Publicly Communicated (2003 Onward)

HPV-007: Follow-up of subset of HPV-001 phase 2
776 15- to 25-year-old women; efficacy on infection/CIN

HPV-012
750 10- to 25-year-old women;
consistency/
immunobridge

HPV-014
Safety/immuno
660 15- to 55-year-old women

HPV-13 2000 adolescents; safety/immunogenicity

HPV-008 and HPV-009
~30,000 15- to 25-year-old women; efficacy on infection/CIN

HPV-015 4000 26- to 55-year-old women; efficacy on infection/CIN



HPV Protezione crociata - Qual è il significato?

Protezione crociata (patologia significativa dal punto di vista clinico)

La vaccinazione con un tipo di HPV fornisce una protezione clinicamente significativa nei confronti delle patologie causate da un altro tipo

Protezione crociata (infezione)

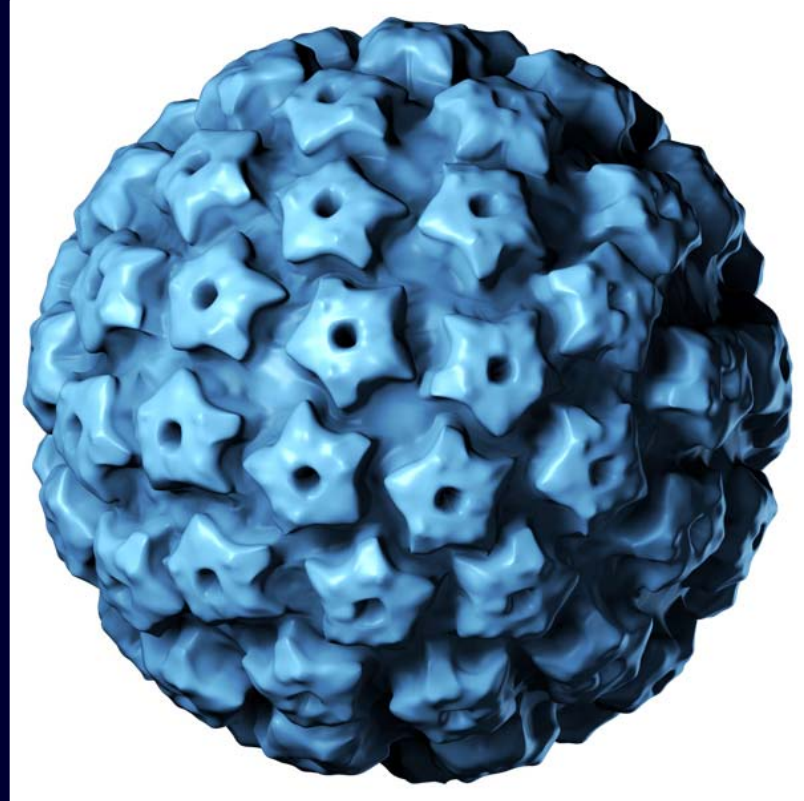
La vaccinazione con un tipo di HPV fornisce una protezione clinicamente significativa nei confronti di un'infezione causata da un altro tipo di HPV

Neutralizzazione crociata

Gli anticorpi prodotti dopo la vaccinazione con un tipo di HPV neutralizzano in gradi diversi i virioni di un altro tipo di HPV

Reattività crociata

Gli anticorpi prodotti dopo la vaccinazione con un tipo di HPV possono legarsi agli epitopi di un altro tipo di HPV



Alphapapillomavirus

Betapapillomavirus

Deltapapillomavirus

Epsilonpapillomavirus

Thetapapillomavirus

Zetapapillomavirus

Etapapillomavirus

Kappapapillomavirus

Xipapillomavirus

Iotapapillomavirus

Species 8

Papillomavirus Taxonomy

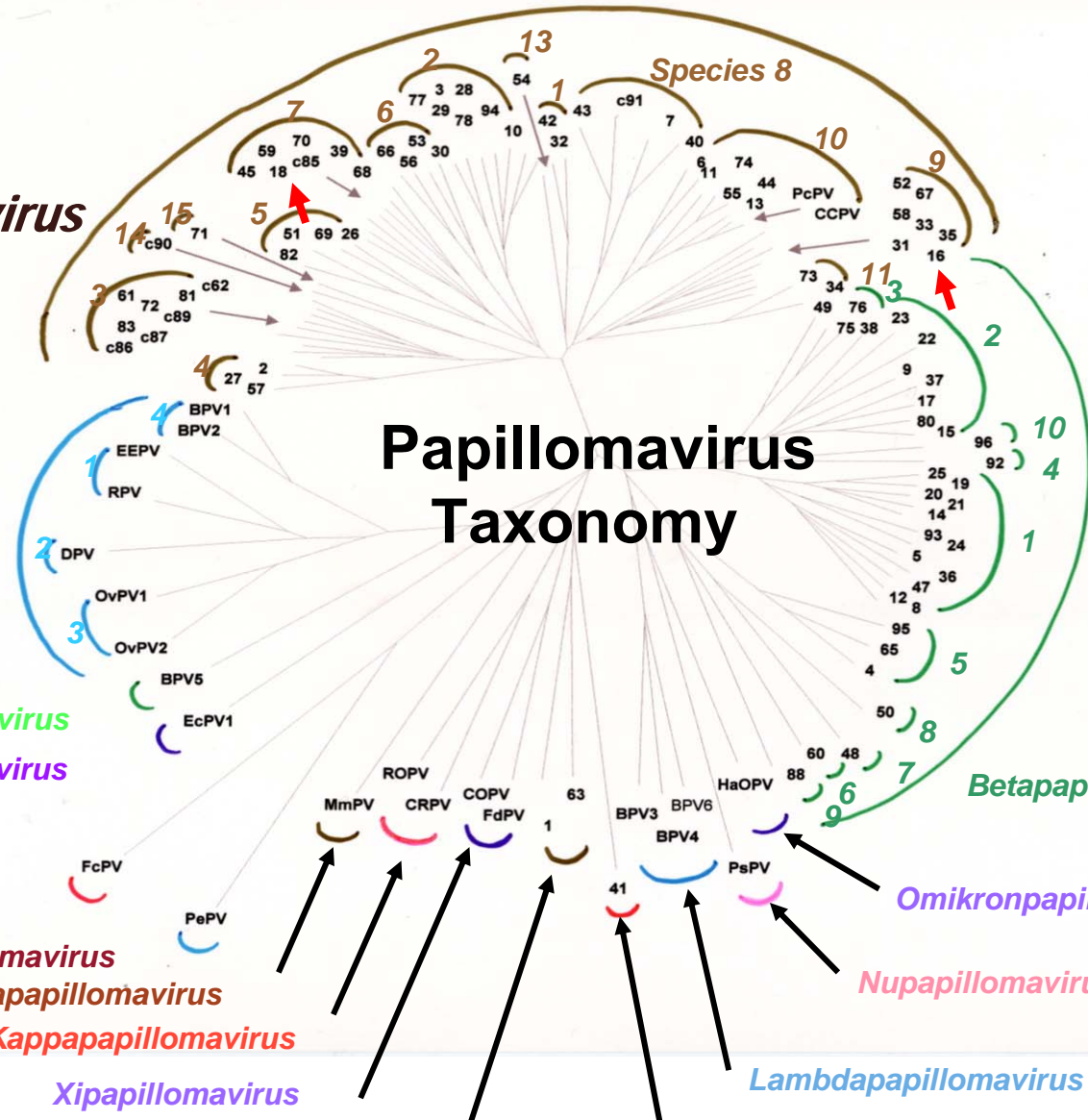
Betapapillomavirus

Omikronpapillomavirus

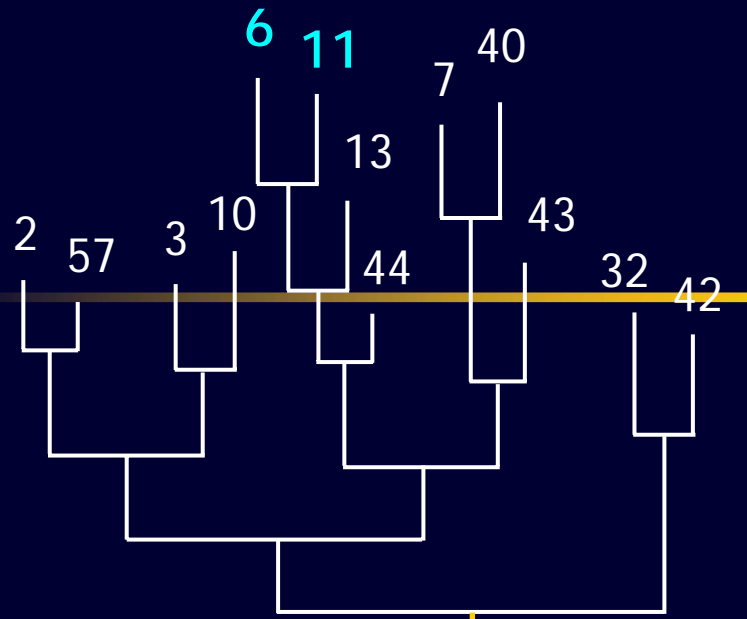
Nupapillomavirus

Lambdapapillomavirus

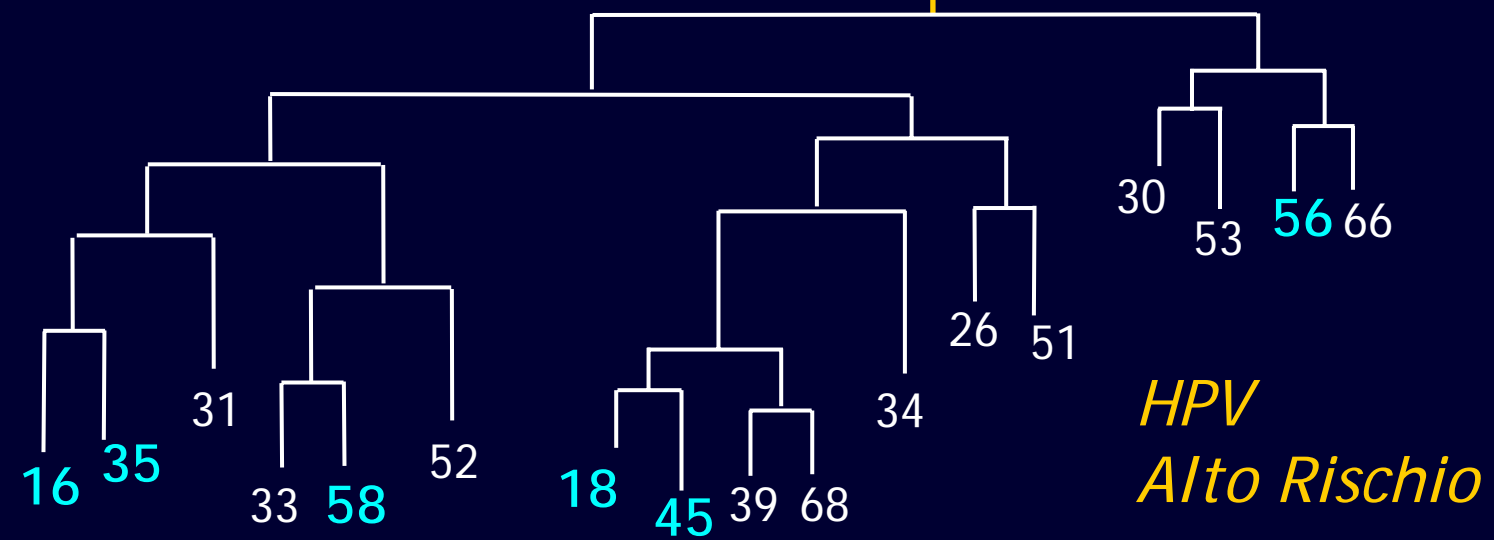
Mupapillomavirus



Lots of HPV types...of the genital types, some are "low risk" and some are "high risk"



*HPV
Basso
Rischio*

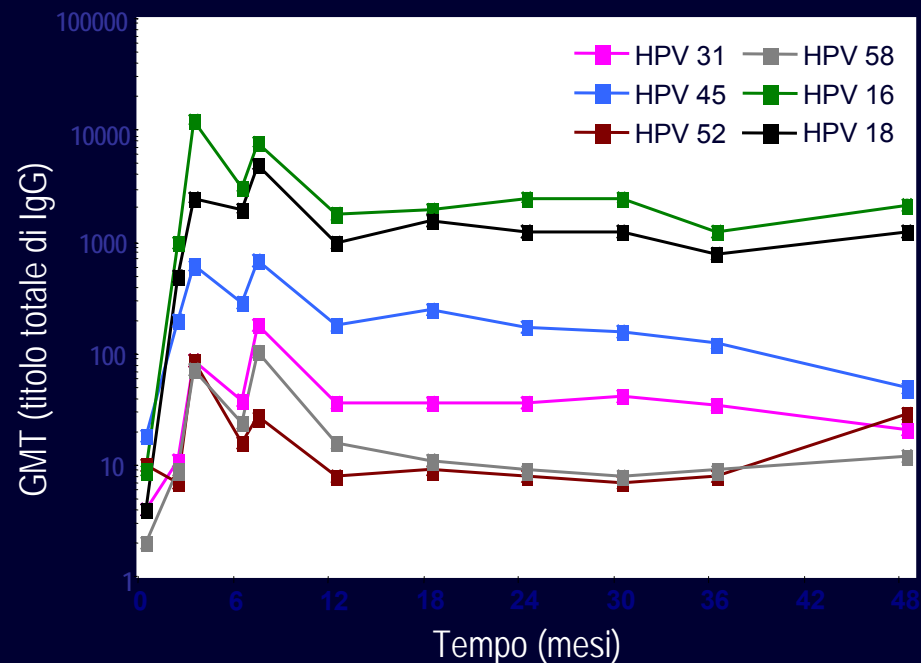


*HPV
Alto Rischio*

HPV Protezione crociata Evidenze attuali con GARDASIL®

- Il vaccino HPV è stato somministrato secondo la schedula a 0-, 2- e 6-mesi
- Le forme delle curve dei tipi 31, 45, 52 e 58 di HPV sono simili a quelle dei tipi 16 e 18 e sono indicative di una risposta immunitaria 'vera' al vaccino
- I livelli anticorpali prodotti sono conformi al livello di somiglianza tra tipi vaccinali e non vaccinali; ad es. il tipo HPV 45, che è strettamente correlato al tipo 18, mostra i livelli anticorpali più alti

Media geometrica del titolo totale di IgG di HPV stimolato da GARDASIL® (n=10)^{1, 2}



Studi di GSK 001 e 007 fino a 4.5 anni: prima evidenza di protezione crociata verso i tipi 45 e 31

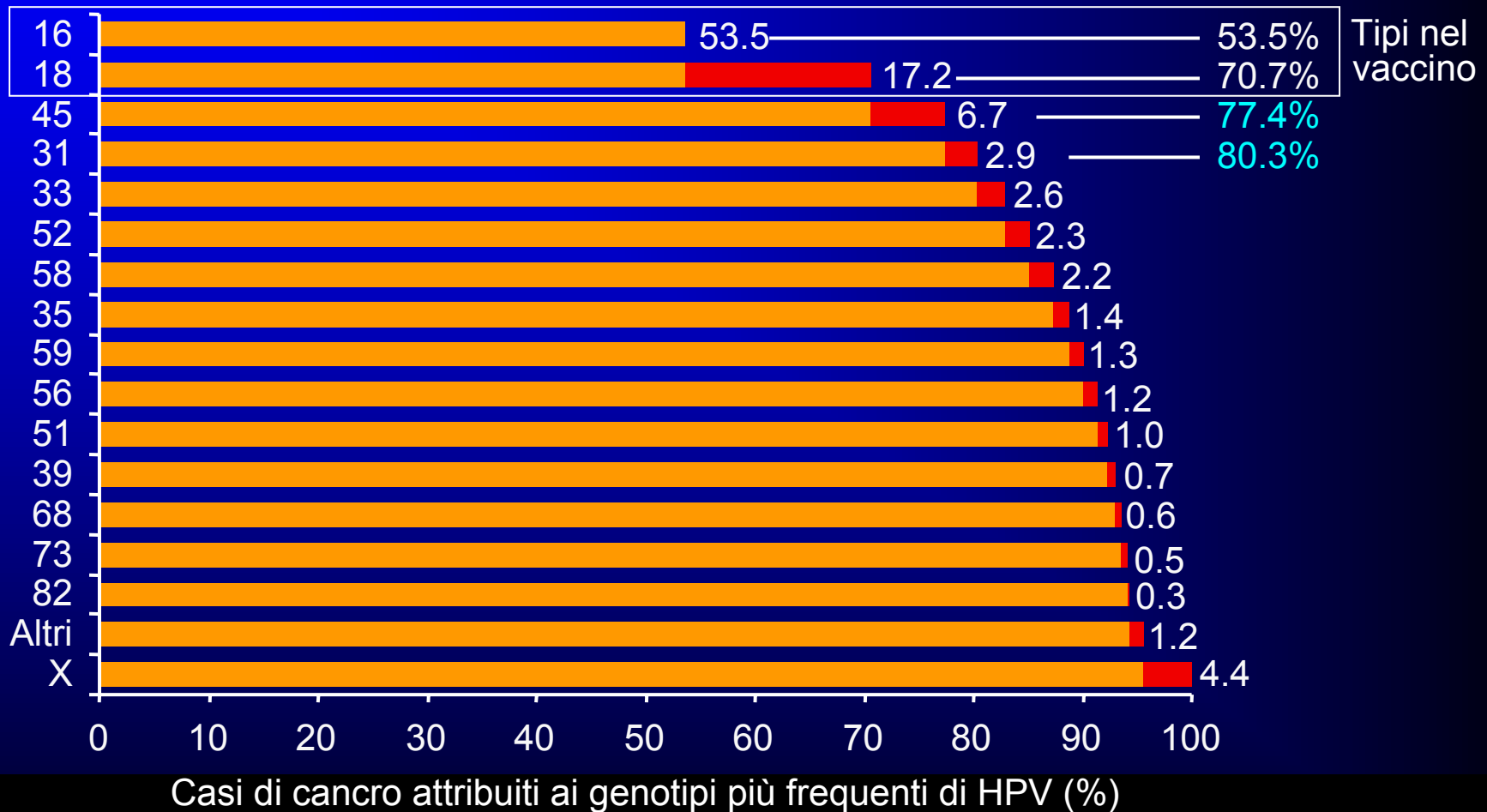
Infezioni incidenti con tipi oncogeni più comuni dopo il 16 e il 18

Tipo di HPV	Vaccino			Placebo			Efficacia del vaccino (%) (95% IC)
			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)			Tasso di eventi (tasso per 100) (95% IC)	
	N	n	Rate	N	n	Rate	
HPV-45	528	1	0.1 (0.0-0.4)	518	17	1.2 (0.7-1.9)	94.2 (63.3-99.9)
HPV-31	528	14	0.9 (0.5-1.6)	516	30	2.1 (1.4-3.0)	54.5 (11.5-77.7)
HPV-33	529	12	0.8 (0.4-1.4)	519	13	0.9 (0.5-1.5)	8.6 (-117.3-61.9)
HPV-52	524	40	2.8 (2.0-3.8)	515	48	3.5 (2.6-4.6)	18.6 (-26.5-47.8)
HPV-58	529	14	0.9 (0.5-1.6)	517	16	1.1 (0.6-1.8)	14.0 (-87.9-61.1)

Lo studio non aveva potenza numerica per valutare la protezione crociata verso tutti i singoli genotipi

Tipi di HPV identificati nei tumori della cervice uterina

Genotipo HPV



SICUREZZA DEL VACCINO NEGLI STUDI MSD e GSK

- Generalmente ben tollerato in 9- 26enni
- Associato con:
 - Aes al sito di iniezione maggiori che con il placebo
 - Elevata incidenza di febbre lieve, rispetto a placebo
- Individui 9 -26 anni hanno interrotto raramente gli studi per AEs
- Generalmente ben tollerato in 9 - 26enni positivi a ≥ 1 HPV tipi vaccinali
- Programmi estesi di monitoraggio per farmacovigilanza alla commercializzazione

Cosa dice il CDC di Atlanta

- Pap test equivoco od anomalo
- HPV DNA HC2 test positivo
- Condilomatosi genitale
- Gravidanza
- Allattamento

Special Situations

Equivocal or abnormal Pap test

Proposed Recommendation

Vaccination recommended; however

- Could already have been infected with a vaccine HPV type
- Data do not indicate vaccine will have therapeutic effect on existing cervical lesions or HPV infection

Special Situations

HPV Positive using High Risk Hybrid Capture II®

Proposed Recommendation

Vaccination recommended; however,

- Could already have been infected with a vaccine HPV type
- Data do not indicate vaccine will have therapeutic effect on existing cervical lesions or HPV infection

Special Situations

Genital warts

Proposed Recommendation

Vaccination recommended; however,

- Data do not indicate vaccine will have therapeutic effect on existing genital warts or HPV infection

Precautions and Contraindications

Vaccination during Pregnancy

- **Category B** *Studi riproduttivi sugli animali non hanno mostrato un rischio per il feto ma non esistono studi controllati sull'uomo*
- Quadrivalent HPV vaccine has not been causally associated with adverse outcomes of pregnancy or adverse events to the developing fetus
- More safety data on vaccination in pregnancy needed

Precautions and Contraindications

Vaccination during Pregnancy

Proposed recommendations

- Initiation of the vaccine series should be delayed until after completion of the pregnancy
- If a woman is found to be pregnant after initiating the vaccination series, completion should be delayed until after the pregnancy
- If a vaccine dose has been administered during pregnancy, there is no indication for intervention

Special Situations

Lactating women

Proposed Recommendation

Lactating women can receive vaccine

Conclusione

- Tutti I Vaccini sinora sperimentati hanno dimostrato altissima efficacia, massima sicurezza, durata presunta ben oltre i 5 anni finora raggiunti, indicazioni di cross-protezione, elevata immunogenicità oltre I 26 anni.
- Sono in corso esperienze cliniche in popolazioni oltre i 26 anni e nei maschi,

Questioni Culturali

- Dicerie che i vaccini siano dei complotti per sterilizzare le ragazze od utilizzarle come cavie per vaccini anti-fertilità hanno seriamente danneggiato programmi vaccinali in molti Paesi
- Vi sono preoccupazioni che un vaccino per sole donne possa esacerbare questo problema
- Un vaccino anti MST potrebbe mostrarsi un bersaglio di gruppi fondamentalisti
- Gruppi Anti-vaccini rappresentano un problema e vanno affrontati con la forza dei dati scientifici e la comunicazione

Conclusione Finale

- Lo sviluppo di efficaci vaccini anti HPV è una delle maggiori conquiste di questo secolo in campo medico.
- Praticare questa nuova vaccinazione ai gruppi target rappresenta una criticità pari alla scoperta del vaccino, alla Ricerca e Sviluppo, alla sperimentazione ed alla registrazione, e può svelarsi la parte più difficile.
- Il grande successo planetario dell'immunizzazione contro l'epatite B nella prevenzione del cancro del fegato fornisce un modello per ciò che si potrebbe raggiungere con il vaccino HPV.
- Chi si interessa di immunizzazioni, di salute riproduttiva e di prevenzione dal cancro deve imparare l'uno dall'altro e deve lavorare insieme in un modo nuovo per favorire l'impatto della vaccinazione HPV.