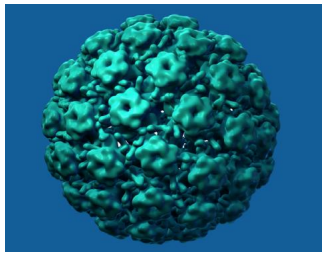
Department of Obstetrics and Gynecology
Oulu University Hospital
Oulu, Finland

Profylaktinen HPV-rokote

Ulla Puistola, Dosentti,Oyl
Gynekologisen onkologian yksikkö OYS
05.11.2009 Oulu



Declaration of interest

Ulla Puistola 2011

Sponsored congresses or Payed lectures

- Astra Zeneca
- Boehringer Ingelheim
- GSK
- Amgen
- Roche
- Sanofi Aventis
- Sanofi Pasteur MSD
- MSD

Member in Advisory Board

- Astra Zeneca
- Roche
- GSK
- Swedish Orphan Biovitrum

Suomen syöpäyhdistyksen hallitus

Pohjois-Suomen syöpäyhdistyksen hallitus

NSGO-CTU

Käsiteltävät asiat

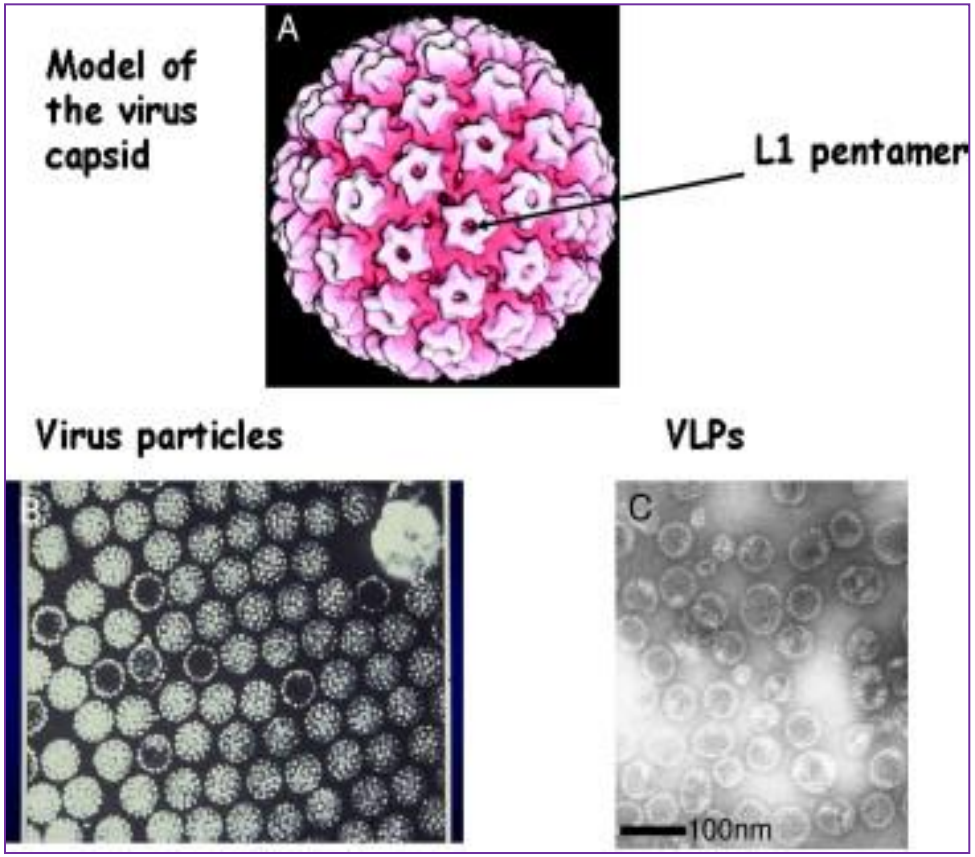
- **HPV tautitaakka**
- **HPV-rokote**

  -teho

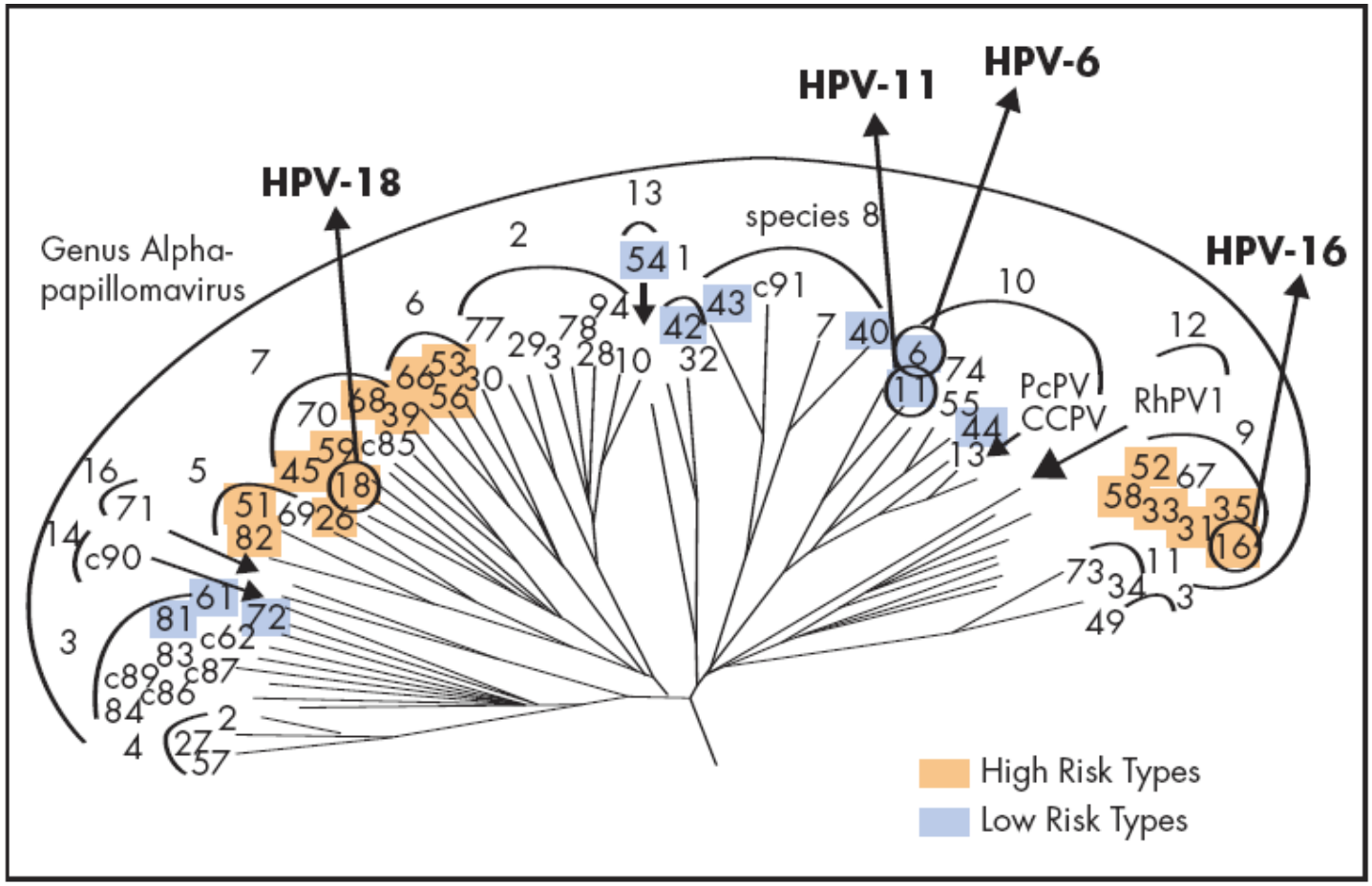
  -turvallisuus
- **HPV-rokotekäytännöt maailmalla**
- **HPV-rokotetilanne Suomessa**

HPV (Human Papilloma Virus)

>100 tyyppiä
40 anogenitaalisia
20 onkogeenisiä



HPV tyypit


HPV-18
HPV-11
HPV-6
HPV-16
Genus Alpha-papillomavirus
species 8
PcPV
CCPV
RhPV1
High Risk Types
Low Risk Types

Risk of cxca associated with varioius HPV types

HPV type	%
Overall	96,6
HPV-16	56,7
HPV-18	17,2
HPV-31	4,2
HPV-33	4,4
HPV-45	2,9

Bradley Gynoncol2007

Gynekologiset HPV taudit globaalisesti

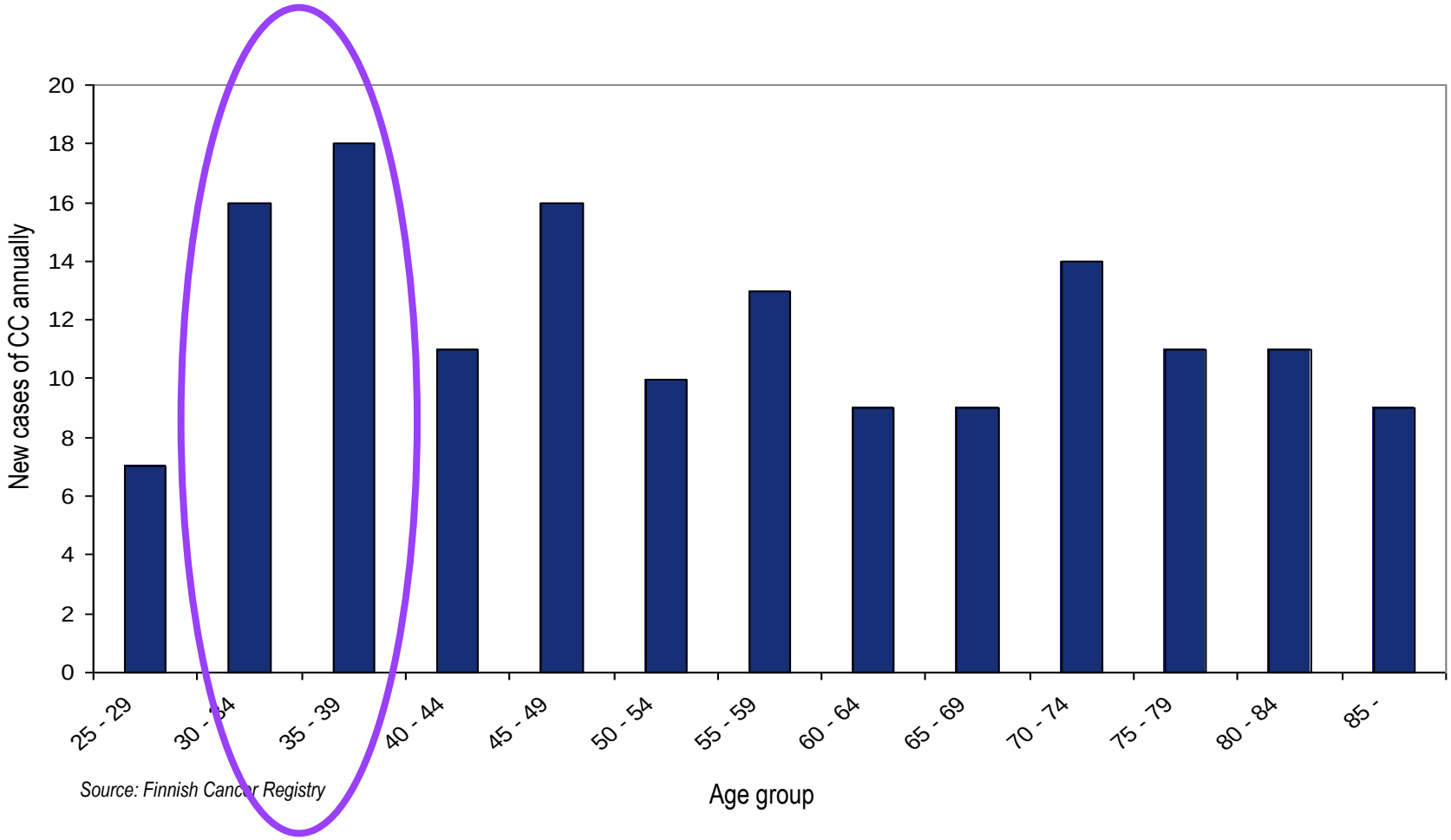
- Vulva/vagina ca: 40 000
- Cervix carcinoma: 500 000
- CIN 2-3: 10 000 000
- CIN 1 : 30 000 000
- Condyloomat: 30 000 000

Ferlay et al CLOBOCAN 2002

Gynekologiset HPV taudit Suomessa

- Ulkosynnytin / emätinsyöpä: 50
- Kohdunkaulan syöpä: 160
- Esiasteet CIN 1-3: 11 000
- Kondyloomat: 10 000

Kondunkaulan syöpä Suomessa ikäryhmittäin



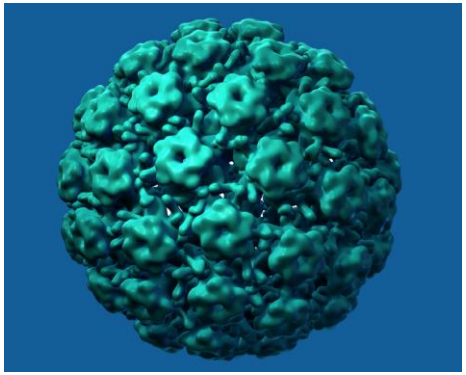
65% of the new cases occur annually in patients of working age (under 65).

Rokotteen sisältämien HPV-tyyppien osuus syöpätaudeissa

	HPV-16/18	Finland /v
Kohdunkaulan syöpä	70 %	153
Ulkosynnytin	32 %	74
Emätin	32 %	17
Penis	30 %	22
Peräsuoli	83 %	32
Suu	3 %	383
Nielu	11 %	88

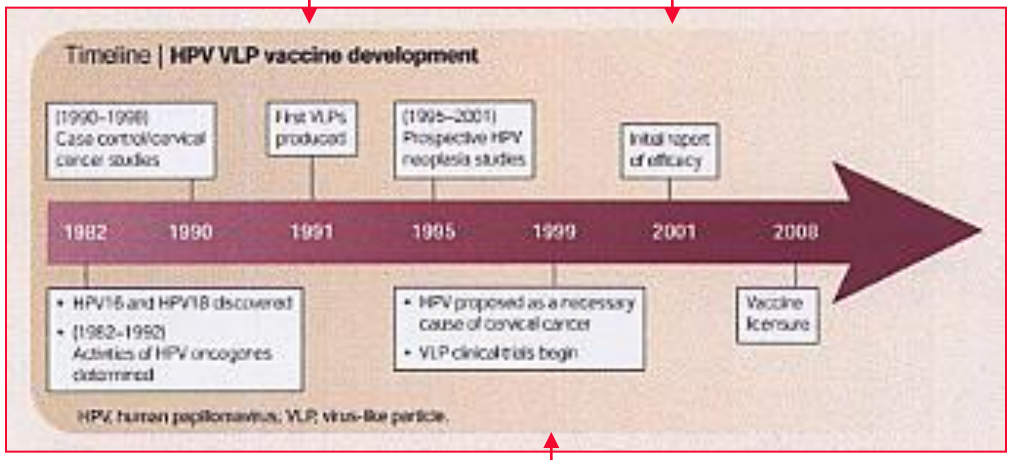
Parkin Vaccine2006, SSyöpärekisteri

HPV-rokote

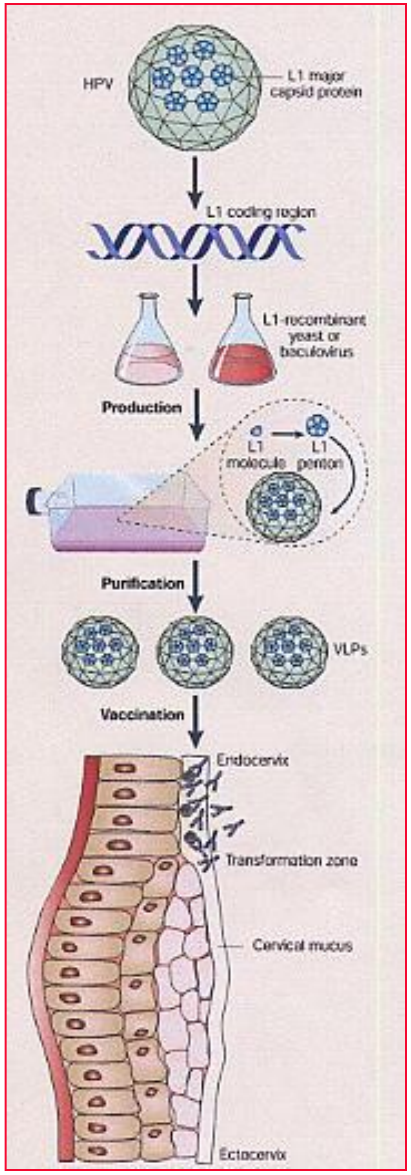


1991
VLP prodrug

2001
Teho +



1999
HPV- syöpäyhteys

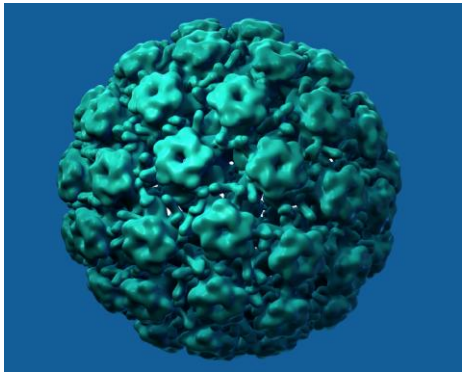


Schiller etal NatRevMicrobiol 2004

Rokotevalmisteet

	Gardasil FDA,EMEA 2006	**Cervarix** EMEA 2007 FDA 2009	**Unnamed**	**L2 vaccine**
Vaccine valency	**Quadrivalent**	**Bivalent**	Monovalent	**Multivalent?**
Vaccine	**HPV 16,18,6,11**	**HPV 16,18 VLP**	**HPV 16 VLP**	Broader immunity?
Expression system	Yeast	Baculovirus	Yeast	Lower costs?
Adjuvant	**Aluminium**	**ASO4**	Aluminium	
Vol and route	0,5ml IM	0,5ml IM	0,5ml IM	
Schedule	**1, 2, 6 mo**	**0, 1, 6 mo**	0, 2, 6 mo	

HPV-rokote: Teho



- **Kohderyhmä 10-14v tytöt**

  (ei sairastettua HPV infektiota)

HPV-rokotteen (4-valentti) teho tutkimusryhmässä (niillä joille rokote suunnattu)

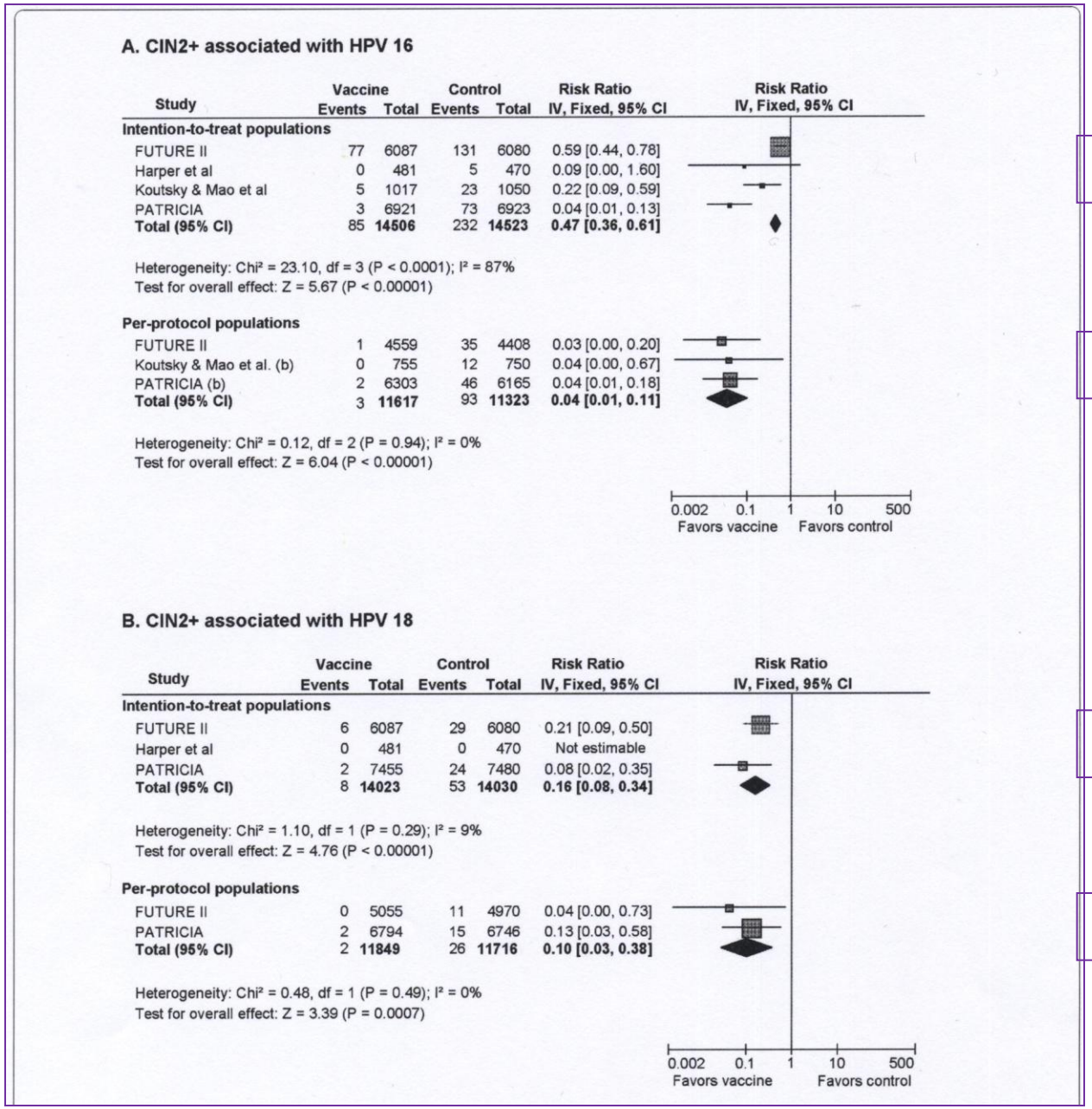
	Subjects	Cases	Subjects	Cases	Teho %
CIN2,3,AIS HPV16,18	8492	1	8462	85	98.8%
VIN2,3 HPV16,18	7771	0	7742	8	100%
VaIN2,3 HPV16,18	7771	0	7742	7	100%
CIN,AIS HPV6,11,16,18	7863	6	7863	148	96,0%
Condyloma HPV6,11,16,18	7899	2	7900	160	98,8%

Barr et al Vaccines 2008

CIN 2+

HPV 16

HPV 18



A. CIN2+ associated with HPV 16

Study	Vaccine Events	Vaccine Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Intention-to-treat populations					
FUTURE II	77	6087	131	6080	0.59 [0.44, 0.78]
Harper et al	0	481	5	470	0.09 [0.00, 1.60]
Koutsky & Mao et al	5	1017	23	1050	0.22 [0.09, 0.59]
PATRICIA	3	6921	73	6923	0.04 [0.01, 0.13]
Total (95% CI)	85	**14506**	232	**14523**	**0.47 [0.36, 0.61]**
Heterogeneity: Chi² = 23.10, df = 3 (P < 0.0001); I² = 87%					
Test for overall effect: Z = 5.67 (P < 0.00001)					
Per-protocol populations					
FUTURE II	1	4559	35	4408	0.03 [0.00, 0.20]
Koutsky & Mao et al. (b)	0	755	12	750	0.04 [0.00, 0.67]
PATRICIA (b)	2	6303	46	6165	0.04 [0.01, 0.18]
Total (95% CI)	3	**11617**	93	**11323**	**0.04 [0.01, 0.11]**
Heterogeneity: Chi² = 0.12, df = 2 (P = 0.94); I² = 0%					
Test for overall effect: Z = 6.04 (P < 0.00001)					

B. CIN2+ associated with HPV 18

Study	Vaccine Events	Vaccine Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Intention-to-treat populations					
FUTURE II	6	6087	29	6080	0.21 [0.09, 0.50]
Harper et al	0	481	0	470	Not estimable
PATRICIA	2	7455	24	7480	0.08 [0.02, 0.35]
Total (95% CI)	8	**14023**	53	**14030**	**0.16 [0.08, 0.34]**
Heterogeneity: Chi² = 1.10, df = 1 (P = 0.29); I² = 9%					
Test for overall effect: Z = 4.76 (P < 0.00001)					
Per-protocol populations					
FUTURE II	0	5055	11	4970	0.04 [0.00, 0.73]
PATRICIA	2	6794	15	6746	0.13 [0.03, 0.58]
Total (95% CI)	2	**11849**	26	**11716**	**0.10 [0.03, 0.38]**
Heterogeneity: Chi² = 0.48, df = 1 (P = 0.49); I² = 0%					
Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.0007)					

ITT=53%

PPP=96%

ITT=84%

PPP=90%

Lu et al BMC infect diseases 2011

Persistyoiva HPV infektio

HPV 16

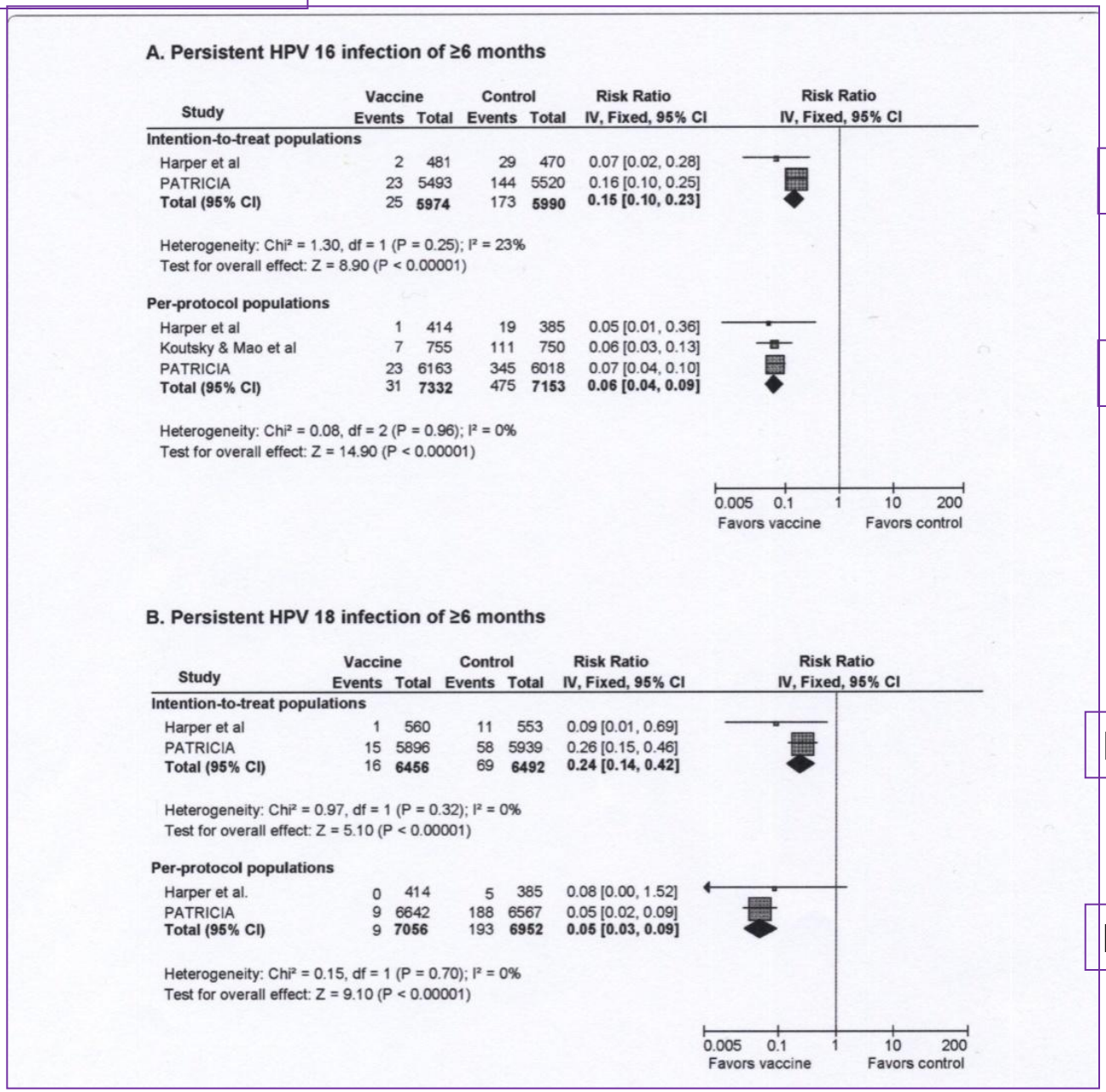
ITT=85%

PPP=84%

HPV 18

ITT=76%

PPP=95%

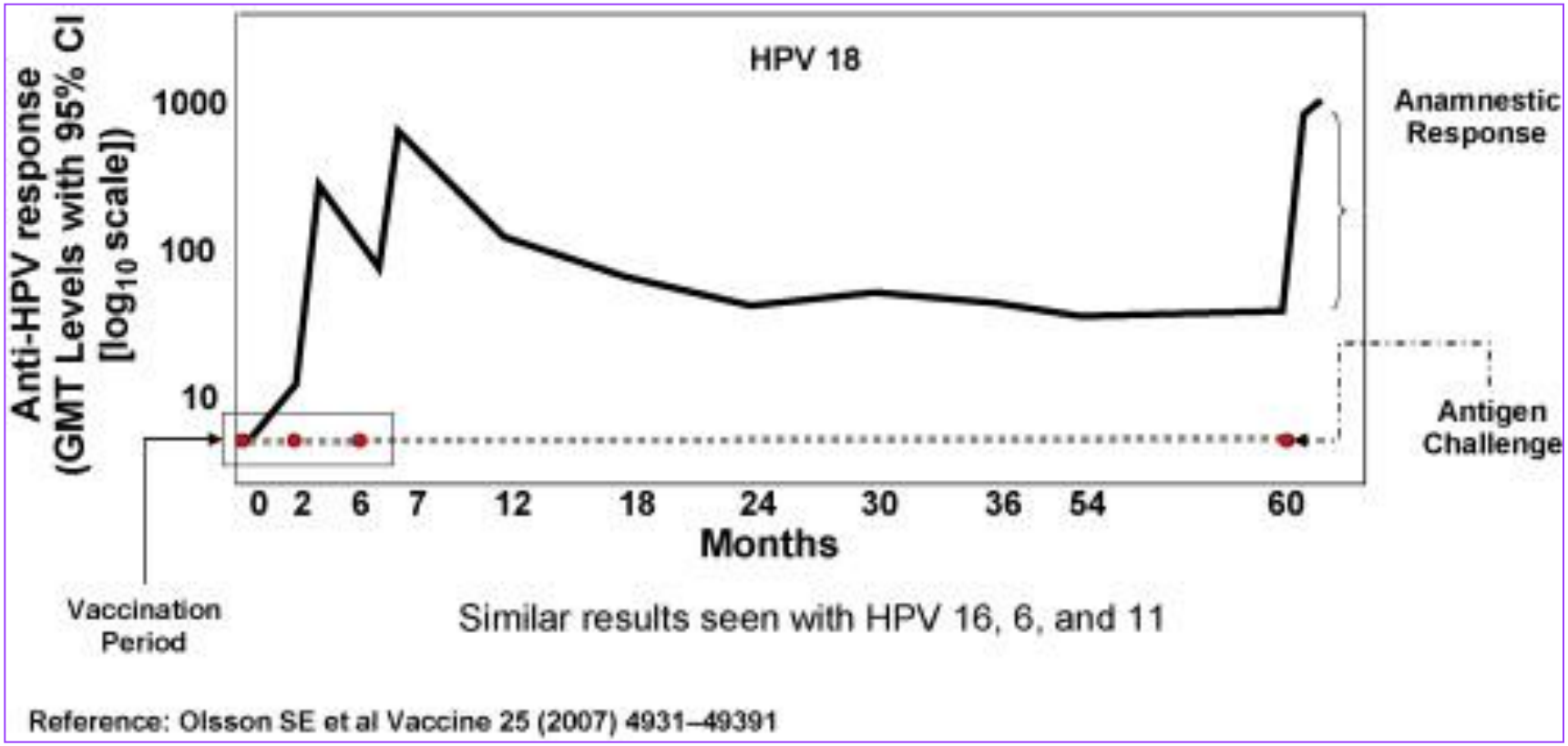


HPV-rokotteen (4-valentti) teho 24-45-vuotiailla

HPV 6/11/16/18 related	Vaccine / cases	Placebo /cases	Efficacy
Per protocol Aged 24-34 Aged 35-45	1615 792 / 2 823 / 2	1607 792 / 24 815 / 17	**90.5 %**
Intention to treat Aged 24-34 Aged 35-45	1886 937 / 71 949 / 37	1883 944 / 94 939 / 60	**30.9 %**

Munoz et al Lancet 2009

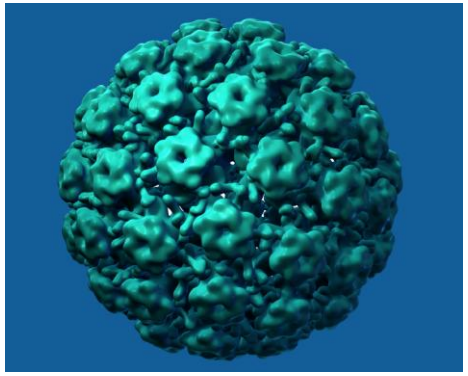
HPV-rokotteen vasta-ainetasojen pysyvyys osoitettu



Seuranta-aika tällä hetkellä 6.5v-8.5v

HPV-rokotteen ristikkäissuoja

-ei rokotteen sisältämille virustyypeille



Ristikkäissuoja

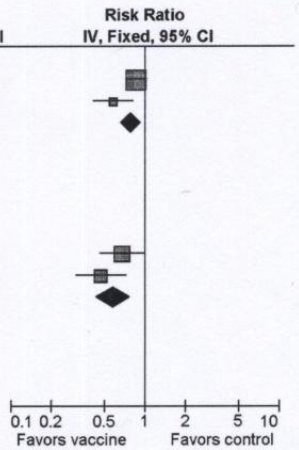
	Gardasil 4-valentti	**Cervarix** 2-valentti
HPV-45	**30-60%**	**59%**
HPV-31	**56%**	**36%**
HPV-52,33,35,39,51,56,58,59	**38%**	**30-35% (HPV-33,52)**

Barr et al Vaccine 2008

CIN2+, with HPV 31 /33 /45 /52 /58

A. CIN2+ associated with HPV 31/33/45/52/58

Study	Vaccine Events	Vaccine Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Intention-to-treat populations					
FUTURE I & II	216	8562	253	8598	0.86 [0.72, 1.03]
PATRICIA	51	8651	88	8665	0.58 [0.41, 0.82]
Total (95% CI)	267	**17213**	341	**17263**	**0.79 [0.67, 0.92]**
Heterogeneity: Chi² = 3.89, df = 1 (P = 0.05); I² = 74%					
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)					
Per-protocol populations					
FUTURE I & II	44	4616	66	4680	0.68 [0.46, 0.99]
PATRICIA	30	7862	64	7853	0.47 [0.30, 0.72]
Total (95% CI)	74	**12478**	130	**12533**	**0.58 [0.43, 0.77]**
Heterogeneity: Chi² = 1.56, df = 1 (P = 0.21); I² = 36%					
Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0002)					



ITT: RR=0.79

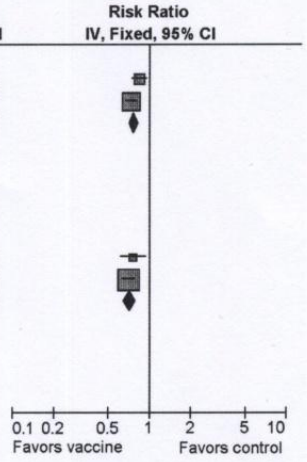
PPP: RR=0.58

Persistoiva

40%

B. Persistent infection of ≥ 6 Months with HPV 31, 33, 45, 52 and/or 58

Study	Vaccine Events	Vaccine Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Intention-to-treat populations					
FUTURE I	359	1732	424	1727	0.84 [0.75, 0.96]
PATRICIA	733	8530	994	8535	0.74 [0.67, 0.81]
Total (95% CI)	1092	**10262**	1418	**10262**	**0.77 [0.72, 0.83]**
Heterogeneity: Chi² = 2.96, df = 1 (P = 0.09); I² = 66%					
Test for overall effect: Z = 6.89 (P < 0.00001)					
Per-protocol populations					
FUTURE I	127	1036	167	1032	0.76 [0.61, 0.94]
PATRICIA	534	7664	755	7640	0.71 [0.63, 0.78]
Total (95% CI)	661	**8700**	922	**8672**	**0.72 [0.65, 0.79]**
Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%					
Test for overall effect: Z = 6.91 (P < 0.00001)					



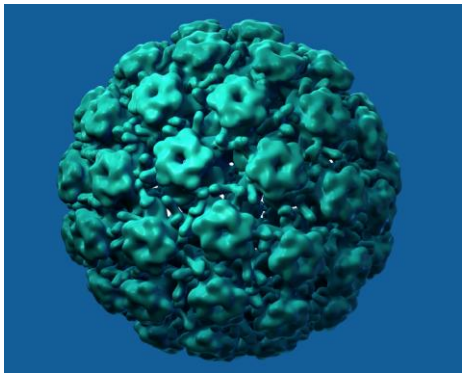
ITT: RR=0.77

PPP: RR=0.72

HPV-rokote; turvallisuus

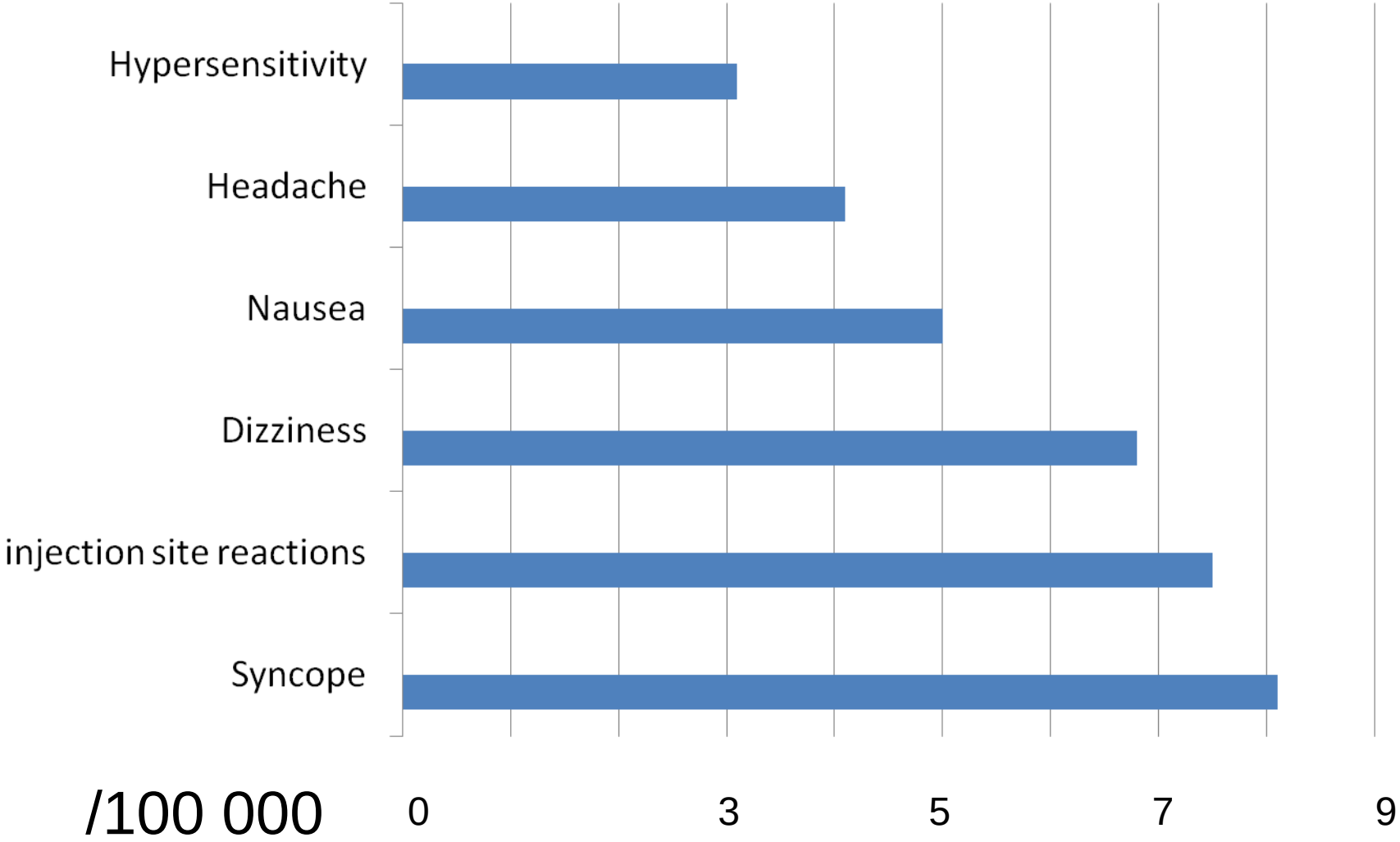
Yleisimmät haittavaikutukset

- Kipu injektiokohdassa
- Pyörtyminen
- pahoinvointi
- Lihaskipu
- Heikotus

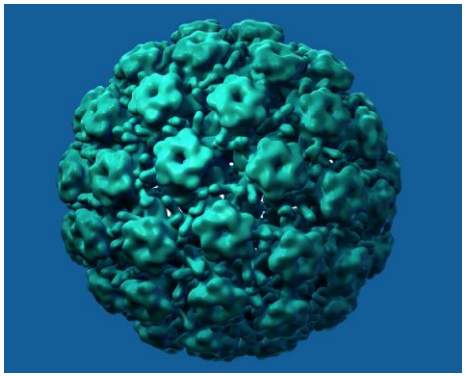


HPV-rokote; turvallisuus

Drugs 2010



HPV-rokote: Käytännöt eri maissa



Eri organisaatioiden HPV-rokotesuosituksia

- EMEA (European Medicines Agency) 2007
- European Public Assesment Report 2007
- EUROGIN 2007
- ESGO 2007
- American Cancer Society 2007
- WHO 2007,2009
- -Department of Immuization, Vaccines and Biologicals
- ECDC (European centre of disease prevention and control) 2008

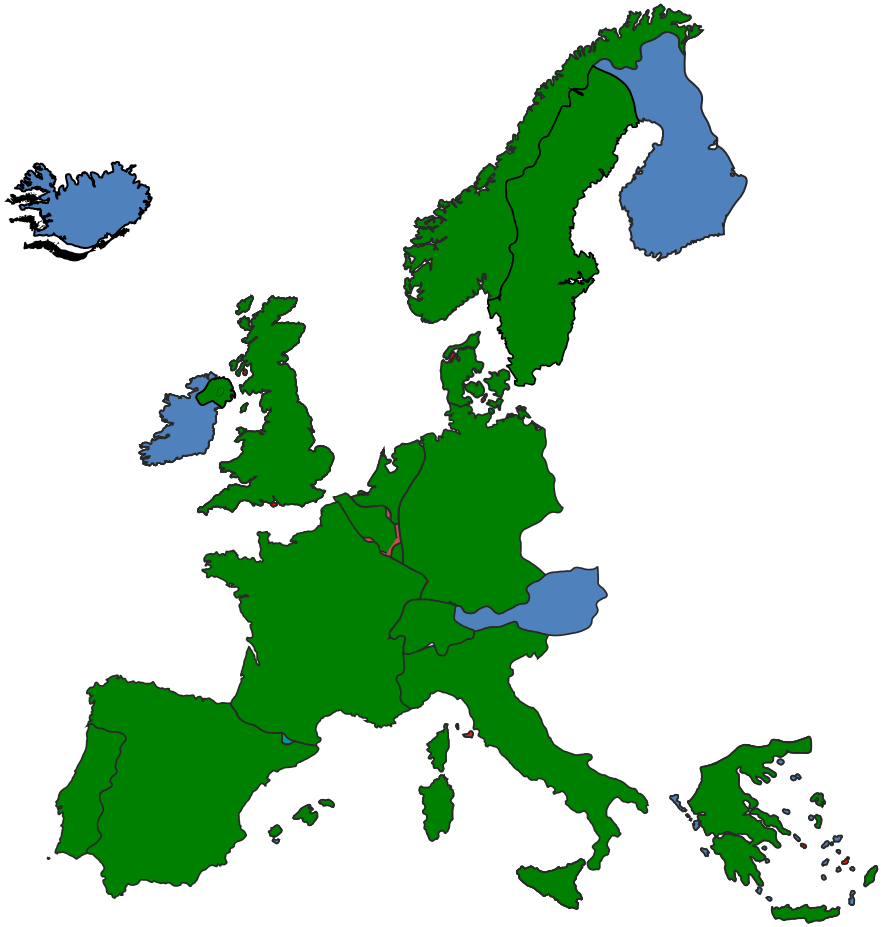
WHO 2009

- Regulatory authorities have accepted the use of **CIN2-3** and AIS as clinical end-points in vaccine efficacy trials instead of cervical cancer. **Also using cervical cancer as the outcome in such trials is precluded for ethical reasons**

- WHO recognizes the importance of cervical cancer and other HPV related diseases as global public health problems abd **recommends that routine HPV vaccination should be included in national immunization programmes,**

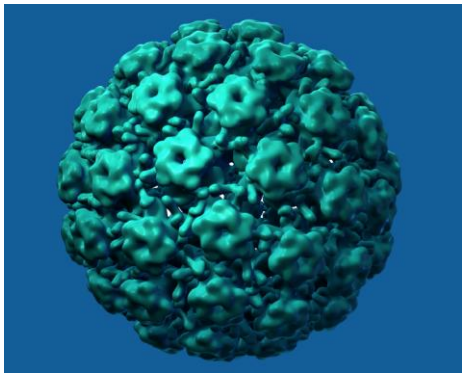
Tilanne Länsi-Euroopassa: viranomaisten rokotussuositukset

Rahoituspäätökset HPV-rokotteesta Länsi-Euroopan alueella



- **Tanska**
  - **HPV-rokotusohjelma 2008**
  - rokotusohjelmaa laajennettiin 2009
  - 13-15-vuotiaat tytöt (10/2008)
  - 12-vuotiaat tytöt (01/2009)
- **Norja**
  - **HPV-rokotusohjelma 2009**
  - 11-12-vuotiaat tytöt
- **Ruotsi**
  - HPV-rokote on SV-korvattava 13-17-vuotiaille tytöille
  - **Rokotusohjelma 2010**

Miten rokoteohjelmat ovat toteutuneet?

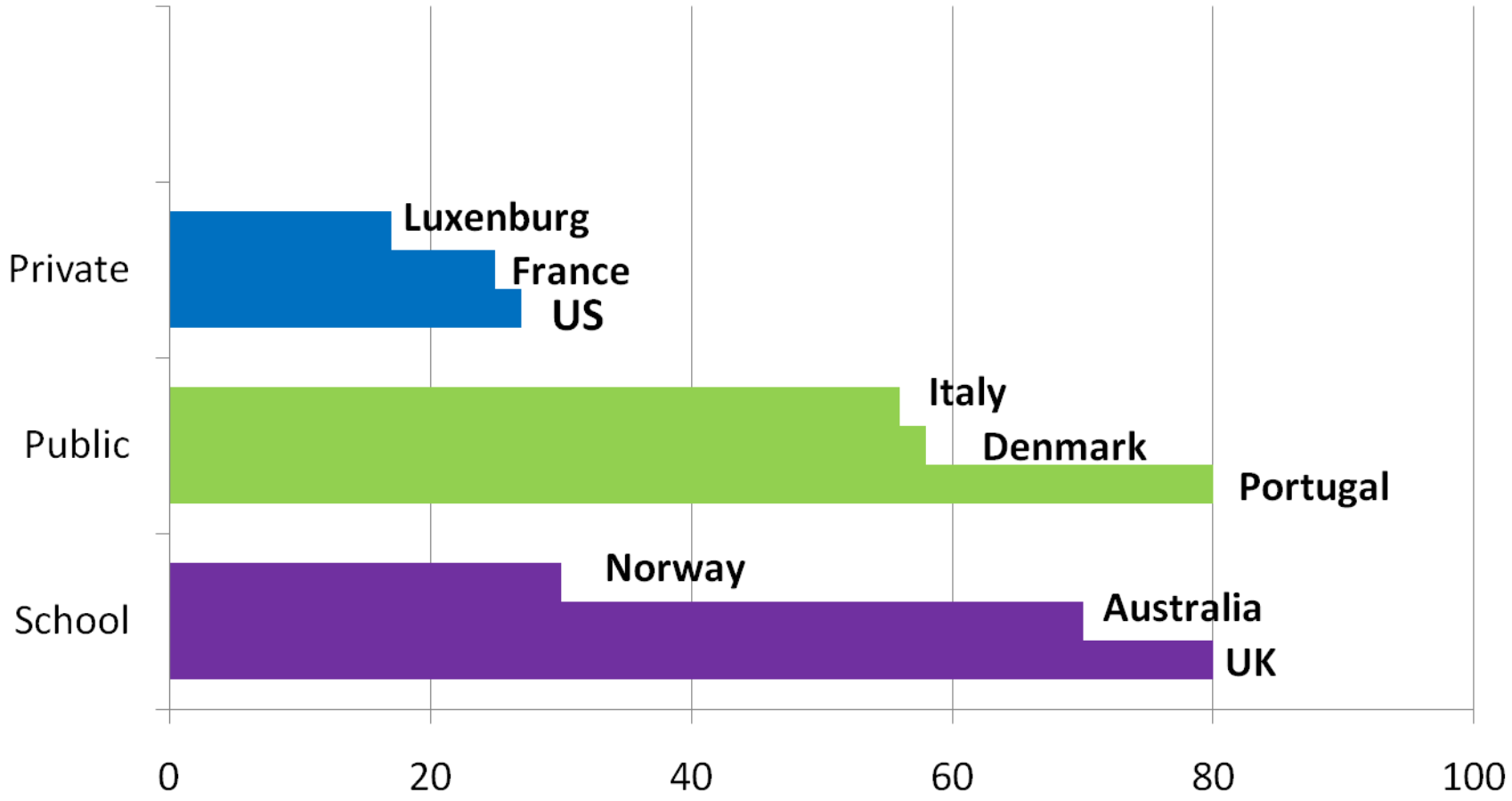


HPV-rokotusohjelmien toteutuminen eri maissa
(2009-2010)

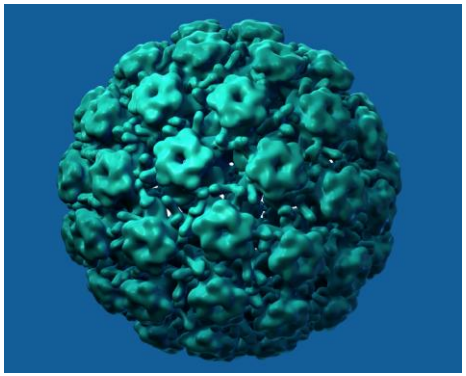
	3 annosta	1 annos
USA	27%	44%
Ranska	24%	42%
Luxemburg	17%	
Portugali	80%*	
Tanska	58%	
Italia	56%	
UK	80%*	88%
Australia	70%*	
Norja	30%	

Catch-up rokoteryhmässä osallistumismäärät alhaisempia: 30-40%

HPV-rokotusohjelmien toteutuminen



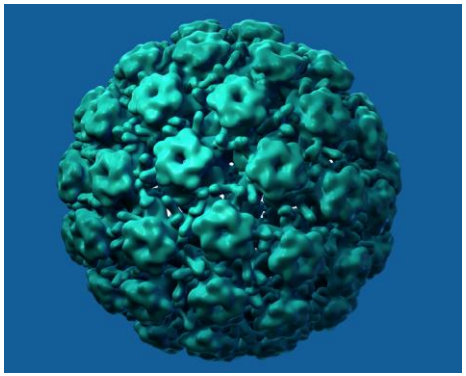
HPV rokote: vaikuttavuus lyhyellä aikavälillä



Rokotteen (4-valenttinen) **vaikutus Papa- löydöksiin ja toimenpiteisiin** **(Olsson, Paavonen Malmö 2009)**

	N=17622 , (3,6 vuodessa) **Vähenemä %**
ASCUS (papa II)	17%
ASC-H (papa III)	36%
HSIL (papa III-IV)	**45%**
Kolposkopiat **Hoidot (konisaatiot)**	20% **42%**

Miten HPV-rokote Suomessa ?



HPV- ROKOTE KONSENSUSKOKOUS: Kööpenhamina

EU countries with vaccination programs:

Country	Gender	Age	Catch-up
Austria	F+M	09-15y	16-26y
Belgium	F	10-13y	N
Denmark	F	12Y	13-15Y
France	F	14y	15-23y
Germany	F	12-17y	N
Greece	F	12-15y	16-26y
Ireland	F	12	13-15y
Italy	F	12	regional, up to 25y
Luxembourg	F	11-12y	13-18y
Netherlands	F	12	13-16y
Portugal	F	13	14-17y
Romania	F	10-11y	N
Spain	F	11-14y	regional, up to 15y
Sweden	F	11-12y	N
UK	F	12-13y	15-18

EU countries without vaccination programs:

Country	Gender	Age	Catch-up
Bulgaria	N	N	N
Cyprus	N	N	N
Czech	N	N	N
Finland	N	N	N
Hungary	N	N	N
Latvia	N	N	N
Lithuania	N	N	N
Malta	N	N	N
Poland	N	N	N
Slovakia	N	N	N
Slovenia	N	N	N

THL

REIMA KANGAS

Terhi Kilven mielestä kokonaisuus ratkaisee, päättääkö Suomi liittää papilloomarokotteen rokoteohjelmaan.

Suomi pitää HPV-linjansa

Työryhmä selvittää menetelmiä papilloomaviruksen

TAPAHTUI VIIME VIIKOLLA

Nobelisti haluaa HPV-rokotuksia

Papilloomaviruksen (HPV) lös-

tolta sanoo, ettei näköpiirissä ei ole muutosta Suomen linjaukseen. Työryhmä tekee työnsä ja loppuraportti valmistuu elokuussa 2010. HPV-rokote voi tulla rokotusohjel-

ta vastaan tuli sääteville viimeis-

2006. Toistaiseksi ei tiedetä varmasti, ehkäiseekö rokote syöpää. Se varmistuu lähivuosina. Tutkimuksissa se on vähentänyt kaikkia

Mediuutiset 16.1.2009

HPV muutosten aiheuttamat kustannukset

40-50 milj.€ / vuosi

Rokotteen hinta yhdelle ikäluokalle

7 milj €

Sairauskustannusten **säästö** ikäluokan elinkaaren aikana olisi **21 milj €**

Hersse F, Scand J Inf Dis 2010

Nordic healthcare group 2008

Suomalaisia asiantuntijasuosituksia HPV-rokotteesta
(SGY, Suomen Syöpäyhdistys)

Väestötasolla:

- **10-13** vuotiaat tytöt **rokotusohjelmaan**

Yksilötasolla

- **14-25** vuotiaille tytöille **Kela korvattavuus**

- **Rokoterekisteri** liitettynä syöpärekisteriin rokotteen tehon seuraamiseksi

- **Papa (+ HPV)**seulonnat väestötasolla jatkuvat

Rokotteiden kela korvattavuus?

103 kansanedustaja lakialoite

↓

Sosiaali-ja terveysvaliokunta

↓

STM

↓

THL

↓

Kela korvattavuus johtaa **eriarvoisuuteen** ja kasvaviin sosioekonomisiin eroihin

Ahvenanmaalla HPV-rokotusohjelma

HPV-vaccin för unga flickor och fosterscreening i ÅHS-budget

Nya verksamheter för nästa år vid Ålands hälso- och sjukvård (ÅHS) är HPV-vaccin för unga flickor, fosterscreening och TBE-vaccinering. Även helikopterverksamheten läggs på ÅHS.

Lemlands rådgivning och Grelsby sjukhus personalmatsal stängs.

–Vi har en budget i balans och kan göra nödvändiga nysatsningar. Det blir inga uppsägningar inom de områden där vi måste spara, sade förvaltningschef **Peter Rask** när ÅHS budget för år 2011 presenterades i fredags.

Budgeten håller ramen på 76 miljoner euro.

Inget permitteringskrav

Skärgårdsberedskapen har diskuterats i styrelsen, men man beslöt att inte göra några förändringar i beslutet att inte ha hälsovårdsberedskap dygnet runt i skärgården.

–Men vi gör en utvärdering under hösten och diskuterar med skärgårdskommunerna. Vi vill hitta en långsiktig lösning som alla kan leva med, säger styrelseordförande **Torbjörn Björkman**.

Permitteringskraven för 2010 var temporära och gäller inte 2011. Det innebär att de kostnaderna återinförs i budgeten.

–Då måste vi minska andra kostnader, säger Rask. Vi har skurit ner ordentligt inom vissa områden.

Nio av ÅHS kliniker får ökad eller oförändrad budget, medan 17 kliniker får minskad budget eller upphör.

Ny verksamhet

■ HPV-vaccin 50.000 euro

Åländska flickor ska få HPV-vaccin från och med nästa år.

–Det har inte införts i Finland än, man diskuterar det än, men vi börjar med det ändå, säger Rask.

Vaccinet antas förhindra 70 procent av all livmodercancer eftersom HPV (Humant papillomvirus) kan orsaka cancern.

■ Fosterscreening 20.000 euro

Även fosterscreening är en ny verksamhet som ska erbjudas ålänningarna. Men själva screeningen görs troligen på annan ort eftersom ÅHS inte kan upprätthålla den expertis som behövs.

■ TBE-vaccinering 30.000 euro

ÅHS får också ta över kostnaderna för TBE-vaccinet eftersom den statliga ersättningen upphör.

■ Helikoptertransporter

ÅHS-NYHET Fosterscreening för alla gravida mammor på Åland erbjuds av Ålands hälso- och sjukvård nästa år. Foto: Stefan Önberg

STÄNGS Rådgivningen i Lemland stängs. Inbesparingen blir 14 000 euro. Foto: Stefan Önberg

TBE-VACCIN ÅHS får ta över kostnaderna för TBE-vaccineringen. Kostnad: 30.000 euro. Foto: Jonas Edsvik

Landskapsregeringen har även överfört ansvaret för helikoptertransporterna på ÅHS eftersom ÅHS är den största mottagaren av dem. Men landskapsregeringen har även överfört extra medel för detta.

Inbesparingar

Budgeten leder inte till uppsägningar, men dock till förändringar. Siffrorna inom parentes visar på inbesparingen.

Personalen som skött provtagning, blodprov och EKG skärs ner. Istället får sjuksköterskorna på vårdavdelningarna och personalen på Godby hälsocentral sköta det. (-70.000 euro).

Dessutom stängs rådgivningen i Lemland (-14.000 euro)och personalmatsalen vid Grelsby sjukhus (-29.000 euro).

Huntingtonkoordinatorstjänsten dras in under 2011 (-21.000 euro). Man sänker också nivån på beredskapsersättningen till högst 40 procent. Tidigare har ersättningen i vissa fall varit 50 procent.

Nya tjänster

ÅHS ska också öka antalet AT-läkare, det vill säga läkare som gör sin arbetspraktik.

–De driver akutmottagningen under kvällar och nätter medan de ordinarie arbetar dagtid.

Genom att ha fler AT-läkare minskar behovet av vikarier och tillgången till läkare förbättras. (90.000 euro)

Man inför även en ny tjänst vi medicintekniska avdelningen för att avlasta den enda anställda som finns där nu. (45.000 euro) Även hemsjukvården får en läkartjänst eftersom efterfrågan på hemsjukvård ökar. (75.000 euro)

Styrelsen har krav på att läkartjänsten ska komma hela Åland till godo.

Dyr vård utanför Åland

Vilka är de största förändringarna?

–Det är nog att vi inte har permitteringskrav och att vi tar över helikopteransvaret, säger Björkman. Även det att Grelsbyverksamheten flyttar hit tar upp 6 miljoner av investeringskostnaderna.

En post i budgeten som "skenar iväg" enligt styrelseordförande Björkman är vården utanför Åland. Styrelsen sänkte anslaget med 320.000 euro från ledningsgruppens förslag och kostnaderna landar på 8.820.000 euro.

–Det är en post som vi diskuterar årligen. Nu har vi inte haft ortopeder och har varit tvungna att skicka bort patienter.

–Vi kan inte ha all verksamhet här, det kan bli dyrare, säger Rask. Och det är svårt att hålla kvaliteten på vården för vissa specifika sjukdomar.

Budgeten fastslås slutligen av styrelsen i januari.

Nina Smeds
nina.smeds@nyan.ax
tfn 528 406

eller upphör.

Ny verksamhet

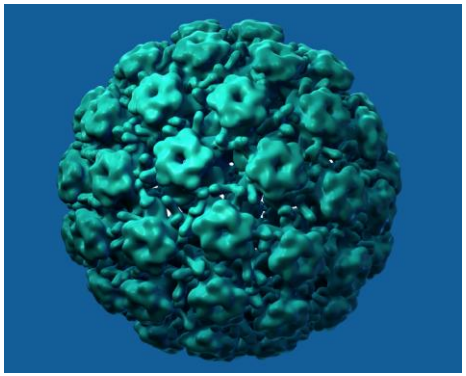
■ HPV-vaccin 50.000 euro

Åländska flickor ska få HPV-vaccin från och med nästa år.

–Det har inte införts i Finland än, man diskuterar det än, men vi börjar med det ändå, säger Rask.

Vaccinet antas förhindra 70 procent av all livmodercancer eftersom HPV (Humant papillomvirus) kan orsaka cancern.

Uuden sukupolven HPV-rokoteet



Uuden sukupolven HPV rokotteet

L1 capsomers (the pentameric subunit of VLP)

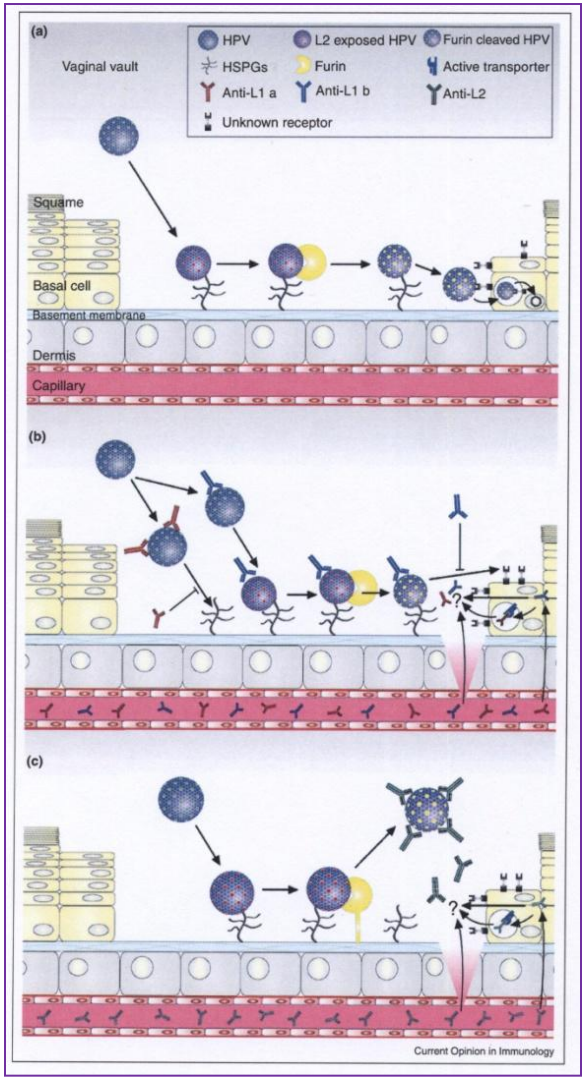
- -**lower cost, better stability,** lower antibody titers

L1 recombinant version for

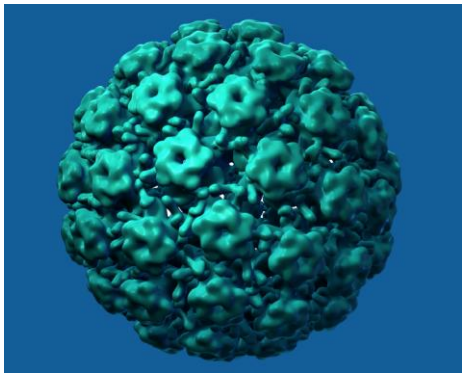
- - **oral use**

L2 minor capsid antigen

- -**lack type restriction**
- -less immunogenic



Yhteenveto



- HPV rokotteet ovat tehokkaita ja turvallisia
- Tehokkain annettuna ikäryhmille 10-14v
- Suojavaikutus pysynyt seurannassa ainakin 6v
- HPV rokotteet vähentävät HPV:stä aiheutuvia kustannuksia

- HPV informaation tarve; terveydenhoidon organisaatiot
- Toteutettava rokotusohjelmassa
- Monitoroitava turvallisuutta ja tehoa
- HPV rokote ei eliminoi seulonnan tarvetta

LL Villa Cancer Letter 2010