

HPV Aşıları

Güncel Durum

Prof.Dr.Kunter Yüce

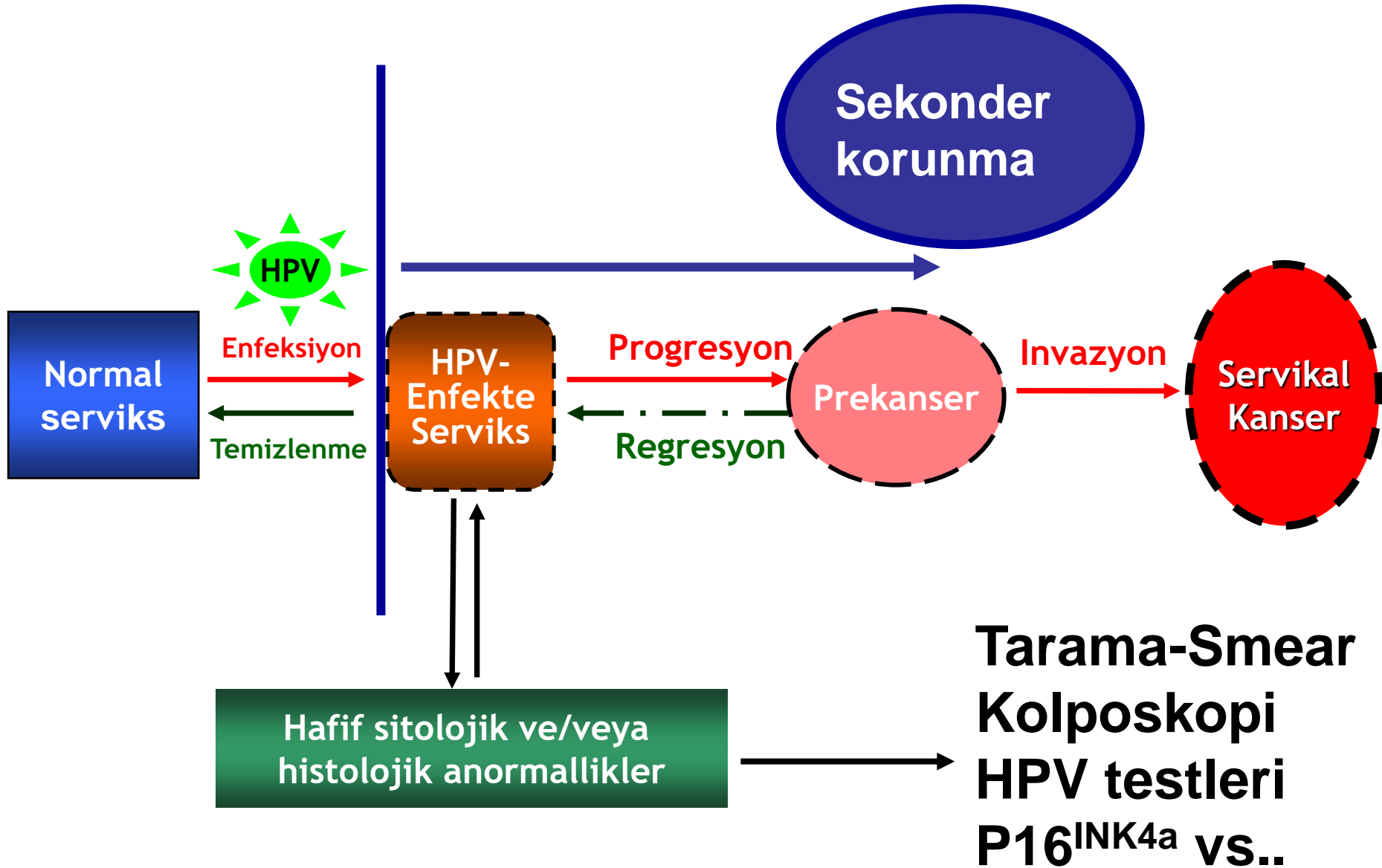
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jinekolojik Onkoloji Ünitesi

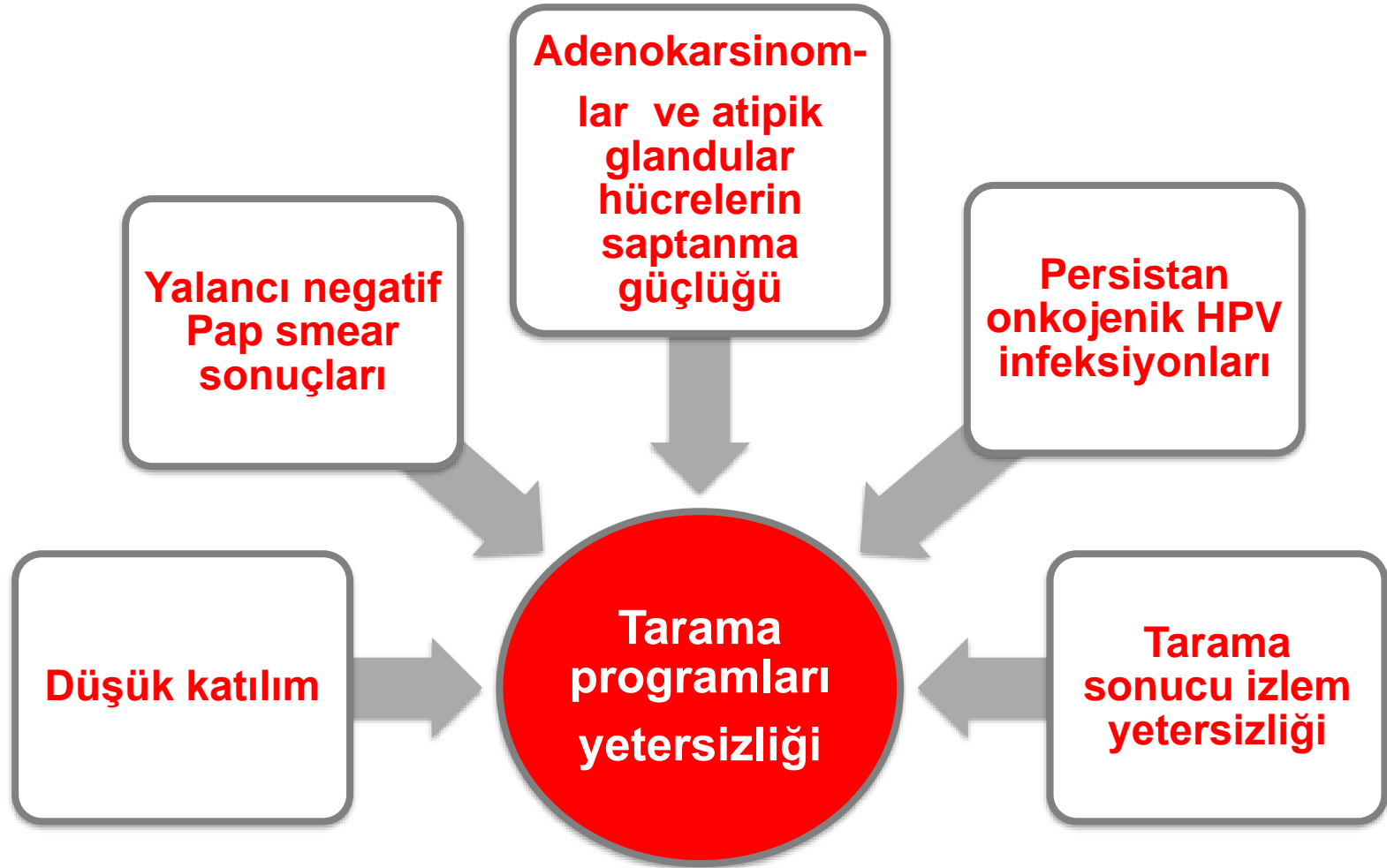
Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği Başkanı



Servikal karsinogenez - korunma

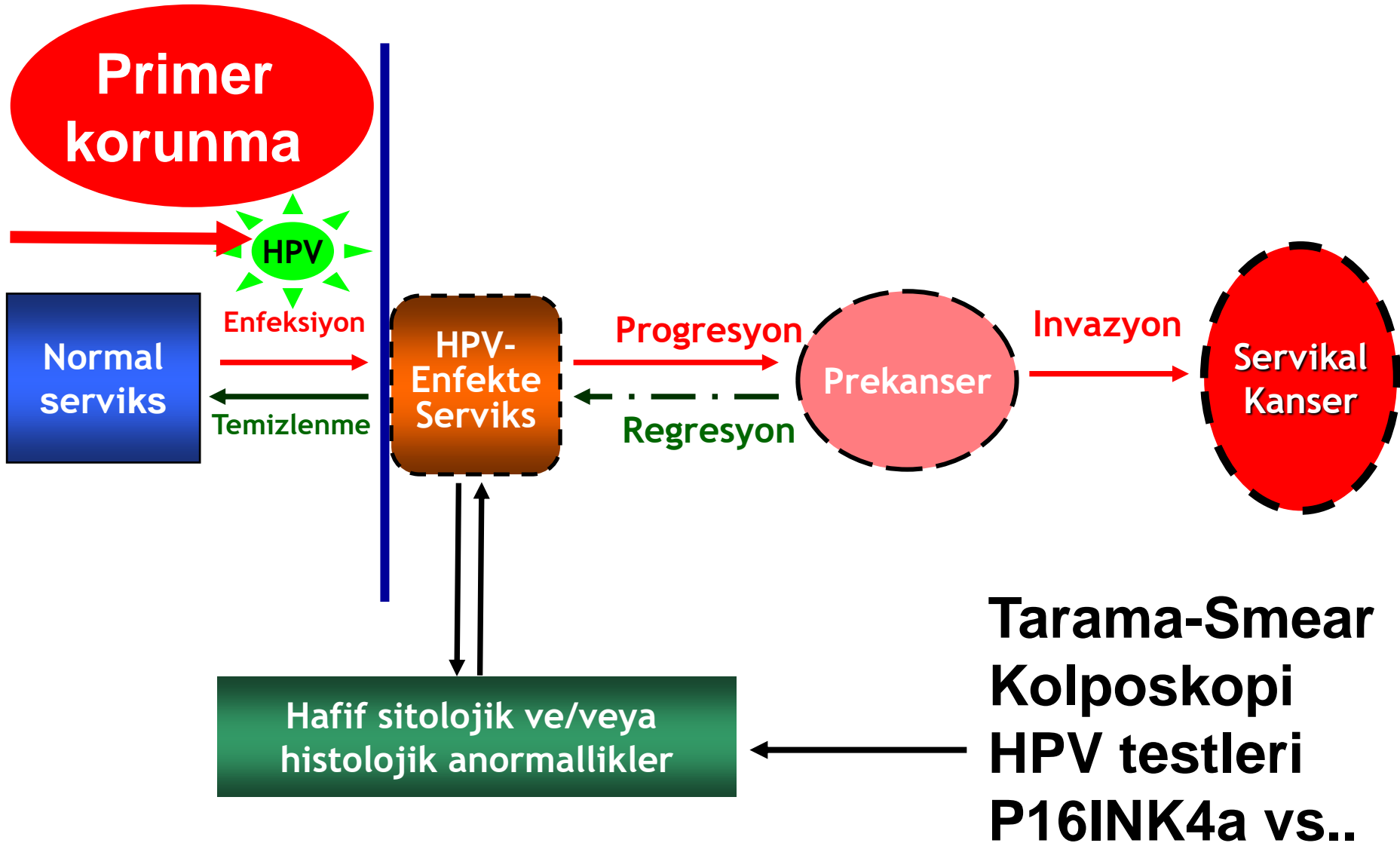


Sitolojik Tarama Programlarının Etkinliği



*Koutsky L Am J Med;1997 McIntosh N JHPIEGO;2000 Basen-Engquist Cancer;2003
Wenzel L J Natl Cancer Inst Monogr;2005 Rogstad KE Br J Obstet Gynaecol; 2002*

Servikal karsinogenez - korunma



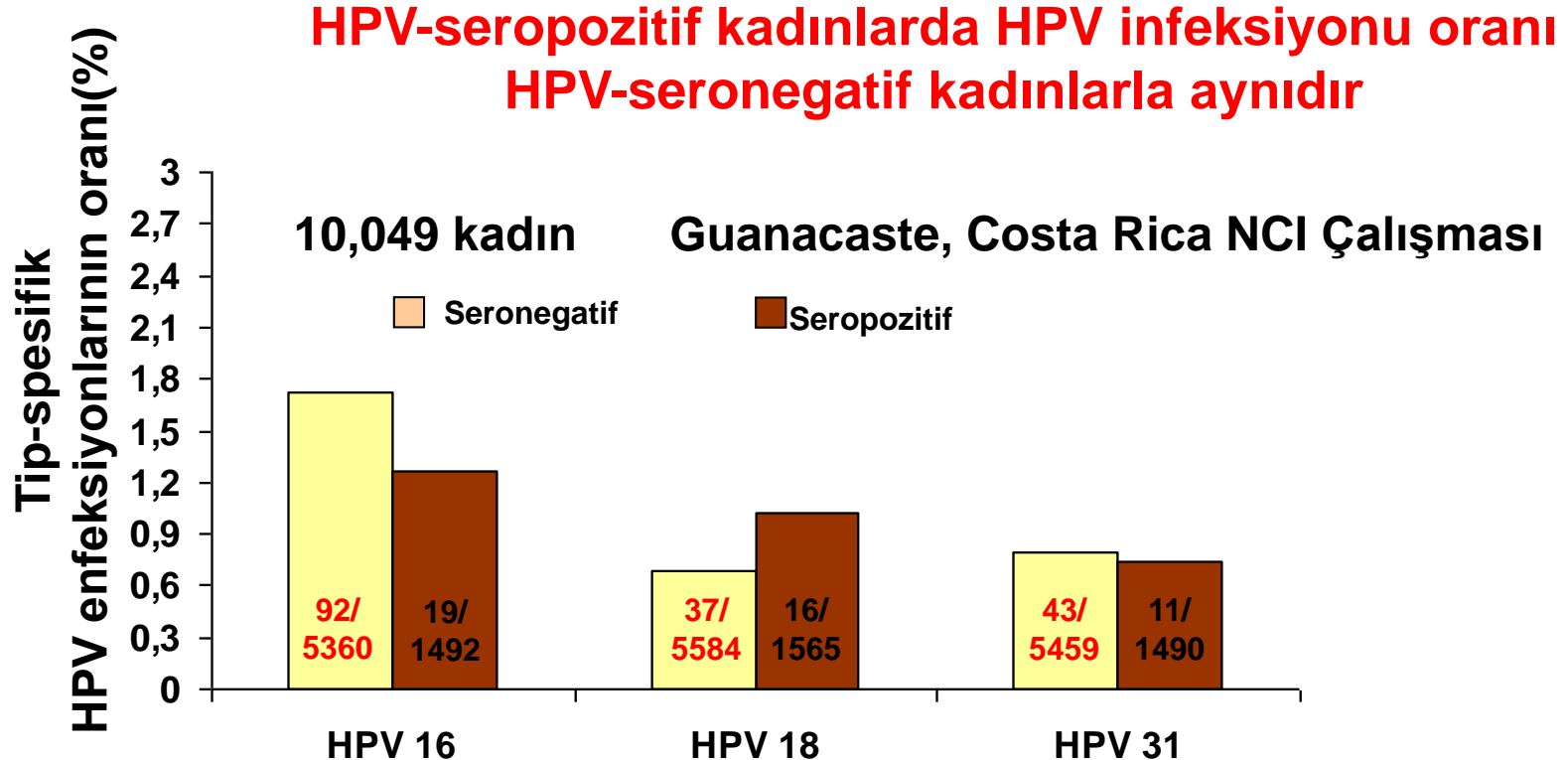
Human Papilloma Virus



Doğal enfeksiyon korumaz !

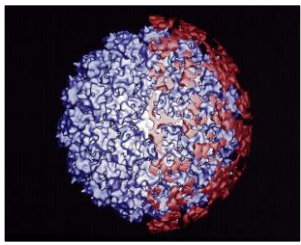
Doğal enfeksiyon sonrası antikor cevabı:

- HPV enfeksiyonu sonrası kadınların ~ %50'si ölçülebilir antikor cevabı oluşturamaz
- Doğal enfeksiyonu takiben ölçülebilir antikoru olan kadınlarda da, antikor düzeyleri çok düşüktür
- Düşük antikor düzeyleri de re-enfeksiyon veya re-aktivasyondan koruyucu değildir



Viscidi R, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:324–327

Carter J, et al. J Infect Dis 2000;181:1911–1919



**Kasım 2002 –
NEJM 2002;347:1645-51**

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM ve ark

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347

NOVEMBER 21, 2002

NUMBER 21



A CONTROLLED TRIAL OF A HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPE 16 VACCINE

LAURA A. KOUTSKY, PH.D., KEVIN A. AULT, M.D., COSETTE M. WHEELER, PH.D., DARRON R. BROWN, M.D.,
ELIAV BARR, M.D., FRANCES B. ALVAREZ, R.N., LISA M. CHIACCHIERINI, PH.D., AND KATHRIN U. JANSEN, PH.D.,
FOR THE PRINCIPLE STUDY INVESTIGATORS

2004 Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al
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

Lancet 2004;364:1757-65

HPV 16-18

GlaxoSmithKline

CERVARIX



2005 Villa LL, Costa RL, Petta CA et al
Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial

Lancet Oncol 2005;6:271-8

HPV 6-11-16-18

Merck-Sanofi-Pasteur

GARDASIL



U.S. Food and Drug Administration

- **Proper name:** Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine
Tradename: GARDASIL
Manufacturer: Merck & Co., Inc., West Point, PA, License #0002
- **Indication for Use:** Vaccination in females 9 to 26 years of age for prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) Types 6, 11, 16, and 18:
 - Cervical cancer
 - Genital warts (condyloma acuminata) and the following precancerous or dysplastic lesions:
 - Cervical adenocarcinoma in situ (AIS)
 - Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 and grade 3
 - Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
 - Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
 - Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1

Approval Date:

6/8/2006

American Cancer Society Committee for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors

Debbie Saslow, PhD; Philip E. Castle, PhD, MPH; J. Thomas Cox, MD; Diane D. Dawy, MD; Mark H. Einstein, MD, MS; Daron G. Ferris, MD; Sue J. Goldie, MD, MPH; Diane M. Harper, MD, MPH, MS; Walter Kinney, MD; Anna-Barbara Moscicki, MD; Kenneth L. Noller, MD; Cosette M. Wheeler, PhD; Teri Adee, RN, MS, AOCN; Kimberly S. Andrews; Mary K. Dowshen, MA; Kelly Green Kahn; Christy Schmidt; Omar Sharif, PhD, MPH; Robert A. Smith, PhD; Edward E. Partridge, MD (for the Gynecologic Cancer Advisory Group); Francisco Garcia, MD, MPH

ABSTRACT The American Cancer Society (ACS) has developed guidelines for the use of the prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccine for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. These recommendations are based on a formal review of the available evidence. They address the use of prophylactic HPV vaccines, including who should be vaccinated and at what age, as well as a summary of policy and implementation issues. Implications for screening are also discussed. (CA Cancer J Clin 2007;57:7–28.) © American Cancer Society, Inc., 2007.

CME To earn free CME credit for successfully completing the online quiz based on this article, go to <http://CME.AmCancerSoc.org>.

Journal for Clinicians

Dr. Saslow is Director, Breast and Gynecologic Cancer, Cancer Control Science Department, American Cancer Society, Atlanta, GA.

Dr. Castle is Investigator, Hormonal and Reproductive Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, Rockville, MD.

Dr. Cox is Director, Colposcopy and Gynecologic Clinic, Health Services Department, University of California, Santa Barbara, CA.

Dr. Dawy is Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, and Director, Cytopathology, University of Kentucky Medical Center, Lexington, KY.

Dr. Einstein is Director, Clinical Research, and Attending Physician, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology and Women's Health, Montefiore Medical Center, Bronx, NY.

Dr. Ferris is Director, Gynecologic Cancer Prevention Center, and Professor, Departments of Family Medicine and Obstetrics and Gynecology, Medical College of Georgia, Augusta, GA.

Dr. Goldie is Professor of Health Policy and Decision Science, and Director of the Program in Health

Downloaded from cancer.aacr.org by guest on 11/11/2014

ACOG

Committee on Adolescent Health Care and The ACOG Working Group on Immunization

This information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

The College wishes to thank Eduardo Lara-Torre, MD, Marc R. Laufer, MD, Abigail English, JD, Jennifer E. Dietrich, MD, MSc, Richard S. Guido, MD, John Santelli, MD, MPH, Stanley Gall, MD, and Barbara Moscicki, MD, for their assistance in the development of this document.

Copyright © September 2006 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical,

Committee Opinion



Number 344, September 2006

Human Papillomavirus Vaccination

ABSTRACT: The U.S. Food and Drug Administration recently approved a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine for females aged 9–26 years. The American College of Obstetricians and Gynecologists recommends the vaccination of females in this age group. The Advisory Committee on Immunization Practices has recommended that the vaccination routinely be given to girls when they are 11 or 12 years old. Although obstetrician-gynecologists are not likely to care for many girls in this initial vaccination target group, they are critical to the widespread use of the vaccine for females aged 13–26 years. The quadrivalent HPV vaccine is most effective if given before any exposure to HPV infection, but sexually active women can receive and benefit from the vaccination. Vaccination with the quadrivalent HPV vaccine is not recommended for pregnant women. It can be provided to women who are breastfeeding. The need for booster vaccination after 5 years has not been established. Health care providers are encouraged to discuss with their patients the benefits and limitations of the quadrivalent HPV vaccine and the need for continued routine cervical cytology screening.

CERVARIX

HPV 16-18

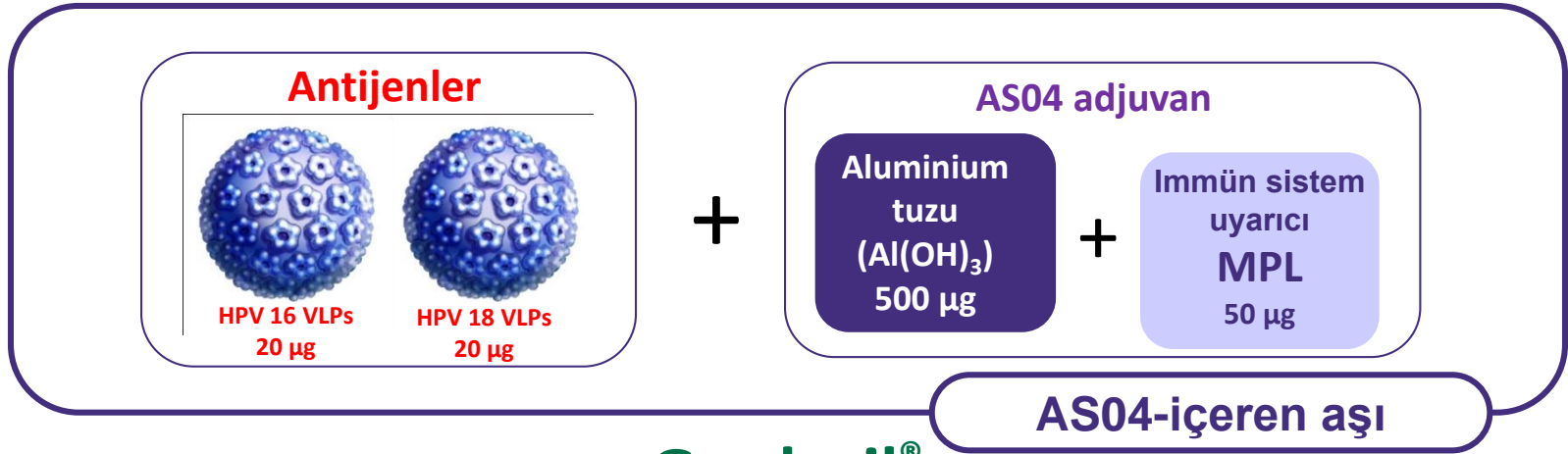
Approval Date:

FDA BL 125259/0, 16.10.2009

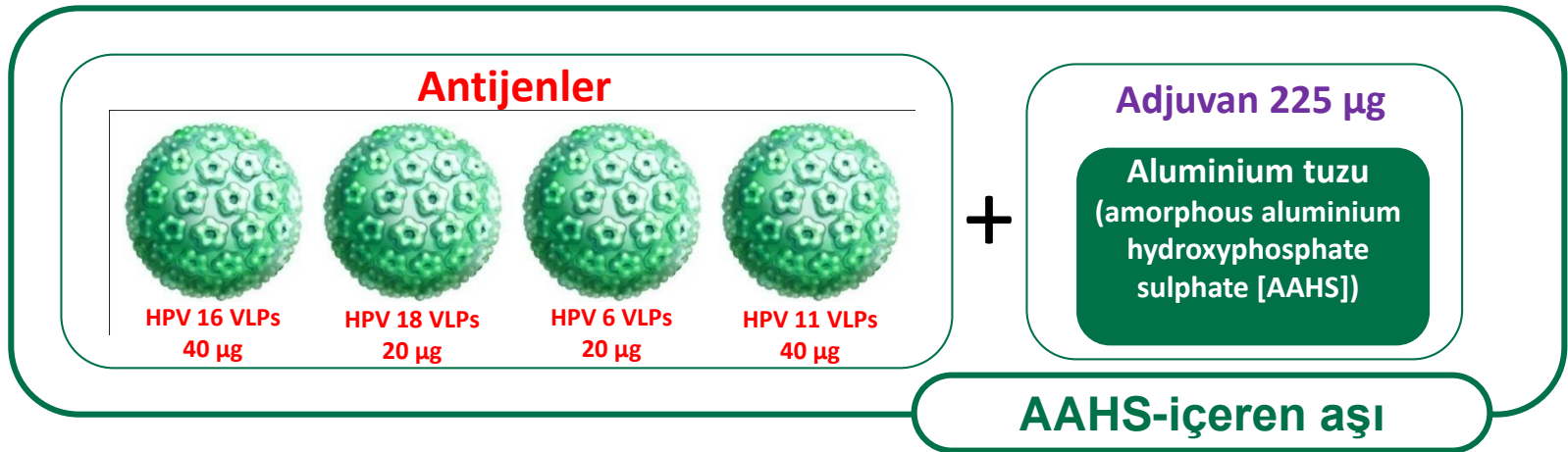


Cervarix® ve Gardasil® İçerikleri

Cervarix®



Gardasil®



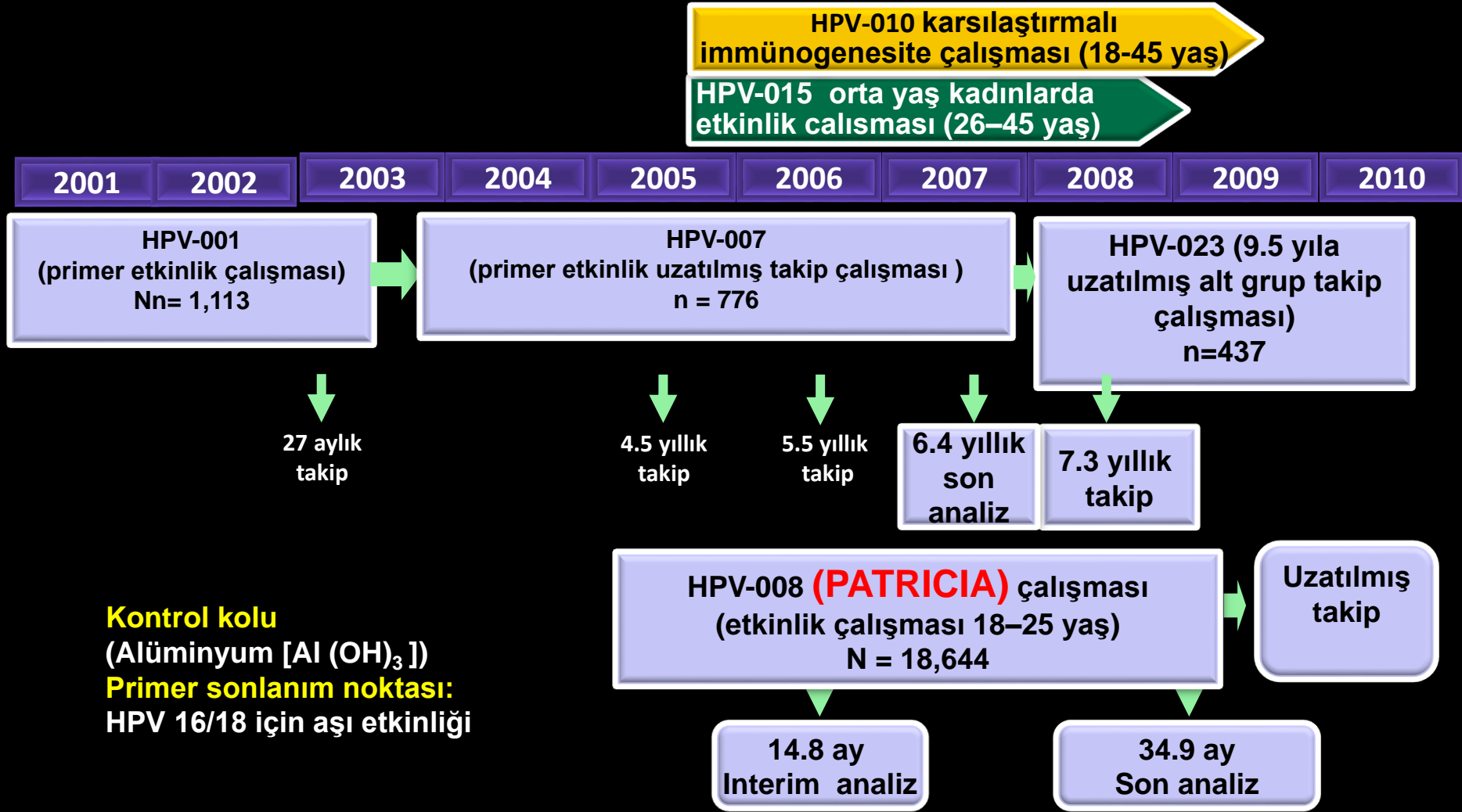
MPL = monophosphoryl lipid A.

HPV-16 Monovalan Aşının uzun süreli (9.5 yıla kadar) proflaktik etkinliğinin gösterilmesi

HPV-16 infeksiyonuna ve Servikal lezyonlara karşı proflaktik etkinlik

| Son Nokta | Aşı (N = 114) | Plasebo (N = 118) | HPV 16'ya karşı etkinlik | |
|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------|--------|
| | Vakalar | Vakalar | (%) | 95% CI |
| İnfeksiyon | 1 | 21 | 96 | 27-100 |
| CIN 1+ | 0 | 8 | 100 | 41-100 |
| CIN 2+ | 0 | 7 | 100 | 29-100 |

* Protokol 005 in uzatma çalışması; orjinal çalışma son noktası ve uzatma çalışmasının başlangıcı arasında 2 yıllık bir boşluk vardır.



Bivalan aşı : yüksek ve sürekli anti-HPV 16/18 nötralizan antikörler* 9.4 yıl takip

% 100
seropozitivite

Doğal enfeksiyona göre
≥ 8 kat yüksek

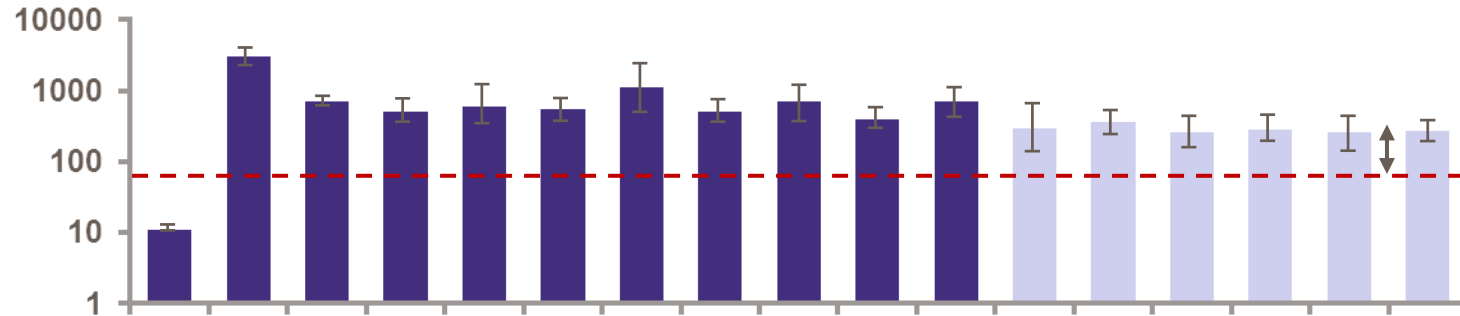
% 100
seropozitivite

Doğal enfeksiyona göre
≥ 4 kat yüksek

İlk aşılardan
sonraki aylar

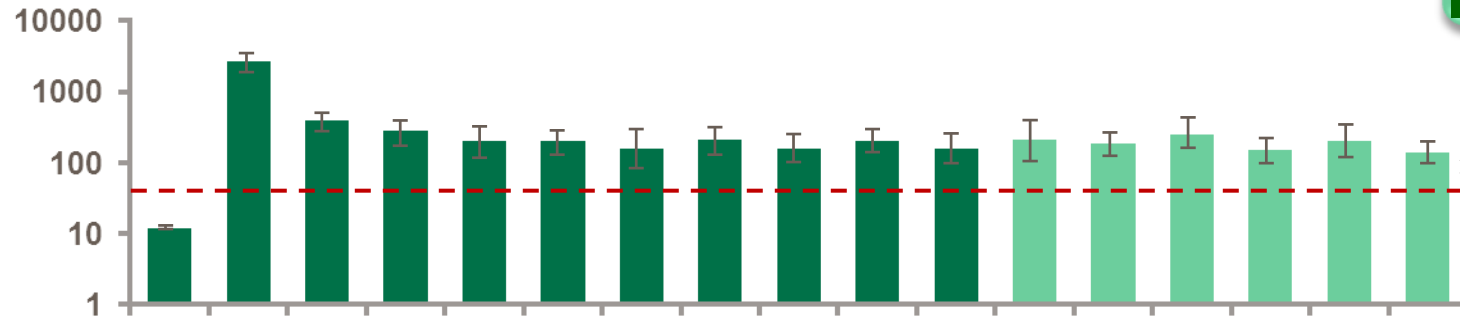
HPV 16

GMT, ED₅₀



HPV 18

GMT, ED₅₀



HPV-001

HPV-007

HPV-023

PRE = aşılanma öncesi; * PBNA. Sub-kohortta HPV-001/007/023 çalışmaları kombine analizi

HPV 16/18 CIN2+ için yıldan yıla % 100 koruma: Faz IIb uzun dönem takip çalışması

| | HPV 16/18 ilişkili CIN2+ | Bivalent aşı | Kontrol | Aşı Etkinliği | |
|--|-----------------------------|--------------|---------|---------------|---------------|
| | | n | n | % | 95% GA |
| Başlangıç Etkinlik Çalışması | 2.4 yıl | 0 | 3 | 100 | NA |
| Başlangıç etkinlik çalışması ve uzatılmış takip çalışmasının kombine analizi | 4.5 yıl | 0 | 5 | 100 | -7.7-100 |
| | 6.4 yıl | 0 | 7 | 100 | 32.7-100 |
| | 8.4 yıl | 0 | 9 | 100 | 51.3-100 |
| | 9.4 yıl | 0 | 12 | 100 | 100 (<0, 100) |
| n = her grupta en az bir olay bildirilen birey sayısı ITT analizi | | | | | |

Cervarix® CIN3'e Karşı Etkinlik

Faz III 34.9 ay

| | Grup | N | n | Aşı etkinliği (96.1% CI) | | | |
|-----------------------|---------|-------|---|--------------------------|-------|-----|----------|
| | | | | % | LL | UL | p-değeri |
| CIN3+ HPV 16/18 | Aşı | 7,344 | 0 | | | | |
| | Kontrol | 7,312 | 8 | 100 | 36.4 | 100 | 0.0038 |
| CIN3+ HPV 16 | Aşı | 6,303 | 0 | | | | |
| | Kontrol | 6,165 | 6 | 100 | 8.8 | 100 | 0.0146 |
| CIN3+ HPV 18 | Aşı | 6,794 | 0 | | — | | |
| | Kontrol | 6,746 | 3 | 100 | 170.5 | 100 | 0.1236 |

Cervarix®

Anormal Pap Test ve Eksizyon İşlemlerine Etkisi

TVC-naïve

| Azalma | Aşı N = 5,449 | Kontrol N = 5,436 | Aşı Etkinliği % (96.1% CI) | p-değeri |
|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|----------|
| Kolposkopi sonuçları | 354 | 476 | 26.3 (14.7–36.4) | < 0.0001 |
| Servikal eksizyon işlemleri | 26 | 83 | 68.8 (50.0–81.2) | < 0.0001 |

TVC

| Azalma | Aşı N = 8,667 | Kontrol N = 8,682 | Aşı Etkinliği % (96.1% CI) | p-değeri |
|-----------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|----------|
| Kolposkopi sonuçları | 1,107 | 1,235 | 10.4 (2.3–17.8) | 0.0055 |
| Servikal eksizyon işlemleri | 180 | 240 | 24.7 (7.4–38.9) | 0.0035 |

25 yaş üstünde Cervarix HPV aşısı

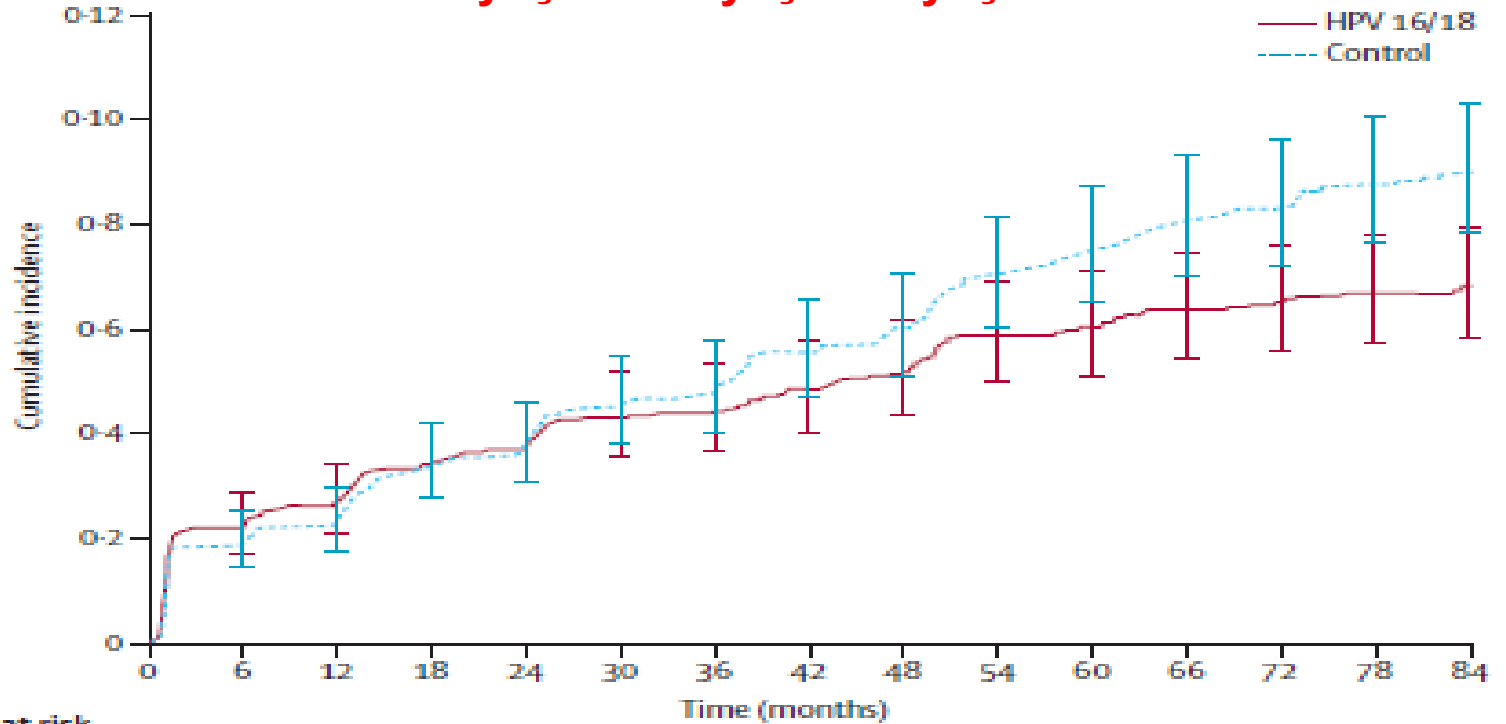
Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study

*Cosette M Wheeler, S Rachel Skinner, M Rowena Del Rosario-Raymundo, Suzanne M Garland, Archana Chatterjee, Eduardo Lazcano-Ponce, Jorge Salmerón, Shelly McNeil, Jack T Stapleton, Céline Bouchard, Mark G Martens, Deborah M Money, Swee Chong Quek, Barbara Romanowski, Carlos S Vallejos, Bram ter Harmeel, Vera Prilepskaya, Kah Leng Fong, Henry Kitchener, Galina Minkina, Yong Kuei Timothy Lim, Tanya Stoney, Nahida Chakhtoura, Margaret E Cruickshank, Alevtina Savicheva, Daniel Pereira da Silva, Murdo Ferguson, Anco C Molijn, Wim GV Quint, Karin Hardt, Dominique Descamps, Pemmaraju V Suryakiran, Naveen Karkada, Brecht Geeraerts, Gary Dubin, Frank Struyf, for the VIVIANE Study Group**

CERVARIX

bivalan aşı VIVIANE çalışması

26-35 yaş 36-45 yaş >45 yaş



Number at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| HPV 1/18 | 2733 | 2663 | 2603 | 2353 | 2490 | 2444 | 2353 | 2238 | 2130 | 1976 | 1950 | 1898 | 1833 | 1718 | 1209 |
| Control | 2735 | 2671 | 2626 | 2554 | 2501 | 2443 | 2327 | 2185 | 2079 | 1913 | 1883 | 1820 | 1760 | 1661 | 1172 |

Cumulative

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| HPV 16/18 | 0 | 61 | 74 | 93 | 102 | 116 | 119 | 129 | 137 | 152 | 155 | 162 | 165 | 168 | 170 |
| Control | 0 | 53 | 63 | 93 | 102 | 123 | 129 | 147 | 157 | 178 | 189 | 200 | 205 | 213 | 217 |

**25 yaş üzerinde aşı kullanımı, CIN 1 + oluşmasını engellemede
75.5% başarılıdır**

Cervarix için FDA onayı

- **Servikal kanser**
- **CIN 2+**
- **Servikal AIS**
- **CIN 1**

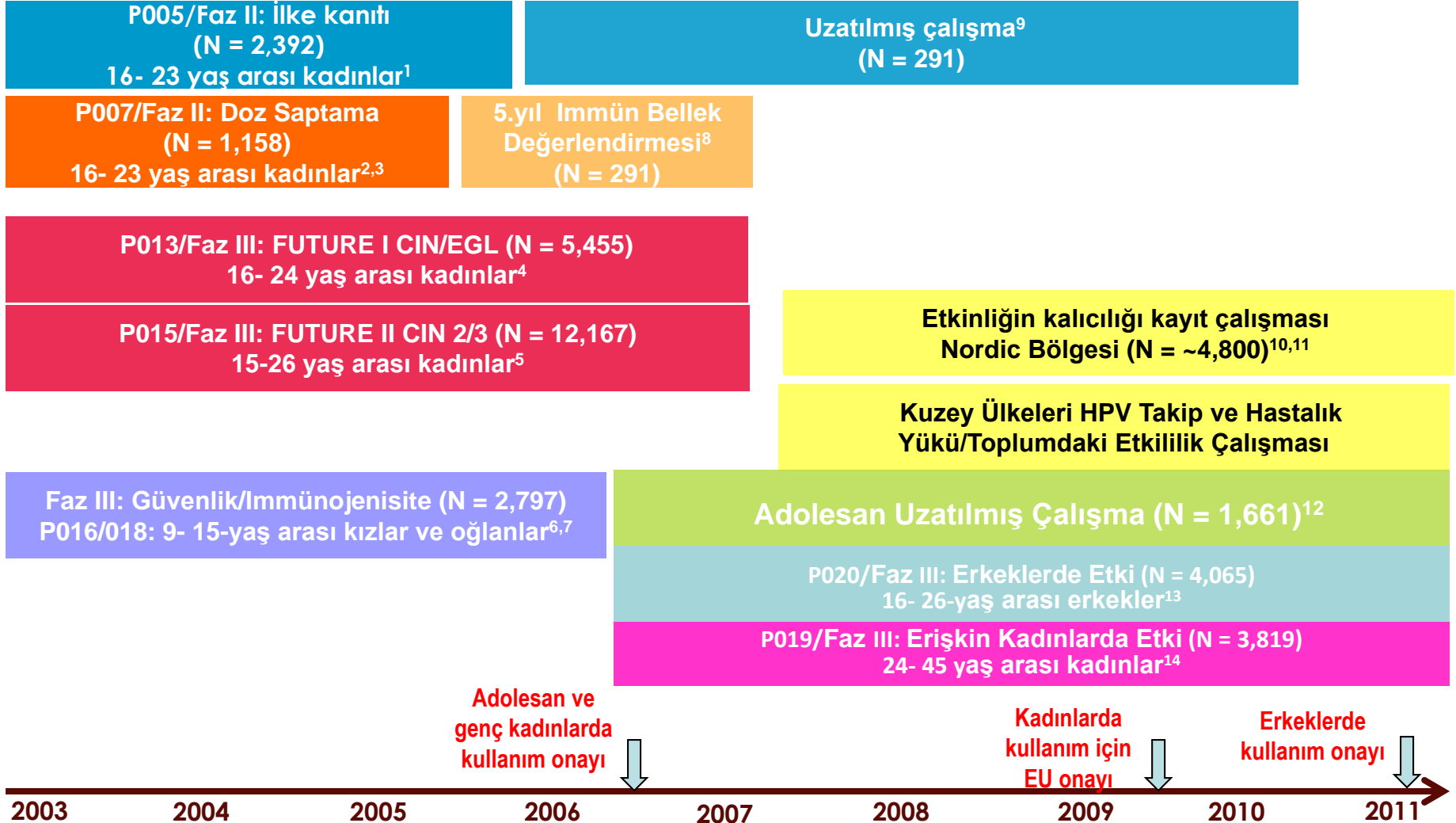
Cervarix®

EMA* Endikasyonları

- **Servikal kanser**
- **CIN**
- **VIN**
- **VaIN**

**EMA: European Medicines Agency, 06/02/2014*

Gardasil Klinik Program



CIN = cx intraepithelial neoplasia; EGL = ext genital lesion **FUTURE = Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease.**

- 1.Koutsky LA et al. N Engl J Med. 2002;347:1645–1651.
2. Villa LL et al. Lancet Oncol. 2005;6:271–278.
3. Villa LL et al. Br J Cancer. 2006;95:1459–1466.
4. Garland SM et al. N Engl J Med. 2007;356:1928–1943.
5. FUTURE II study group. N Engl J Med. 2007;356:1915–1927.
6. Block SL et al. Pediatrics. 2006;118:2135–2145.
7. Reisinger KS et al. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:201–209.
8. Olsson SE et al. Vaccine. 2007;25:4931–4939.
9. Rowhani-Rahbar A et al. Vaccine. 2009;27:5612–5619.
10. Kjaer SK et al. EUROGIN 2011 Congress. 8–11 May 2011; Lisbon, Portugal. Abstract PS 2–6.
11. Bonanni P et al. Vaccine. 2010;28:4719–4730.
12. Data on file, MSD _____.
13. Giuliano AR et al. N Engl J Med. 2011;364:401–411.
14. Muñoz N et al. Lancet. 2009;373:1949–1957.

Gardasil®'in HPV 6/11/16/18 İlişkili CIN ve AIS Etkinliği

Per-protocol grup; ortalama takip 3.7 yıl (16–26 yaş)

| Hedef* | Gardasil® olguları (n = 9,075) | Plasebo olguları (n = 9,075) | Aşı etkinlik, % | 95% CI |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------|
| HPV 6-/11-/16-/18- ilişkili CIN veya AIS | 9 | 225 | 96 | 92–98 |
| Tipe göre | | | | |
| HPV 6-ilişkili | 0 | 47 | 100 | 92–100 |
| HPV 11-ilişkili | 0 | 12 | 100 | 65–100 |
| HPV 16-ilişkili | 8 | 137 | 94 | 89–98 |
| HPV 18-ilişkili | 1 | 61 | 98 | 91–100 |
| Hastalığa göre | | | | |
| CIN1 | 7 | 170 | 96 | 91–98 |
| CIN2/3 | 2† | 110 | 98 | 93–100 |
| AIS | 0 | 7 | 100 | 31–100 |

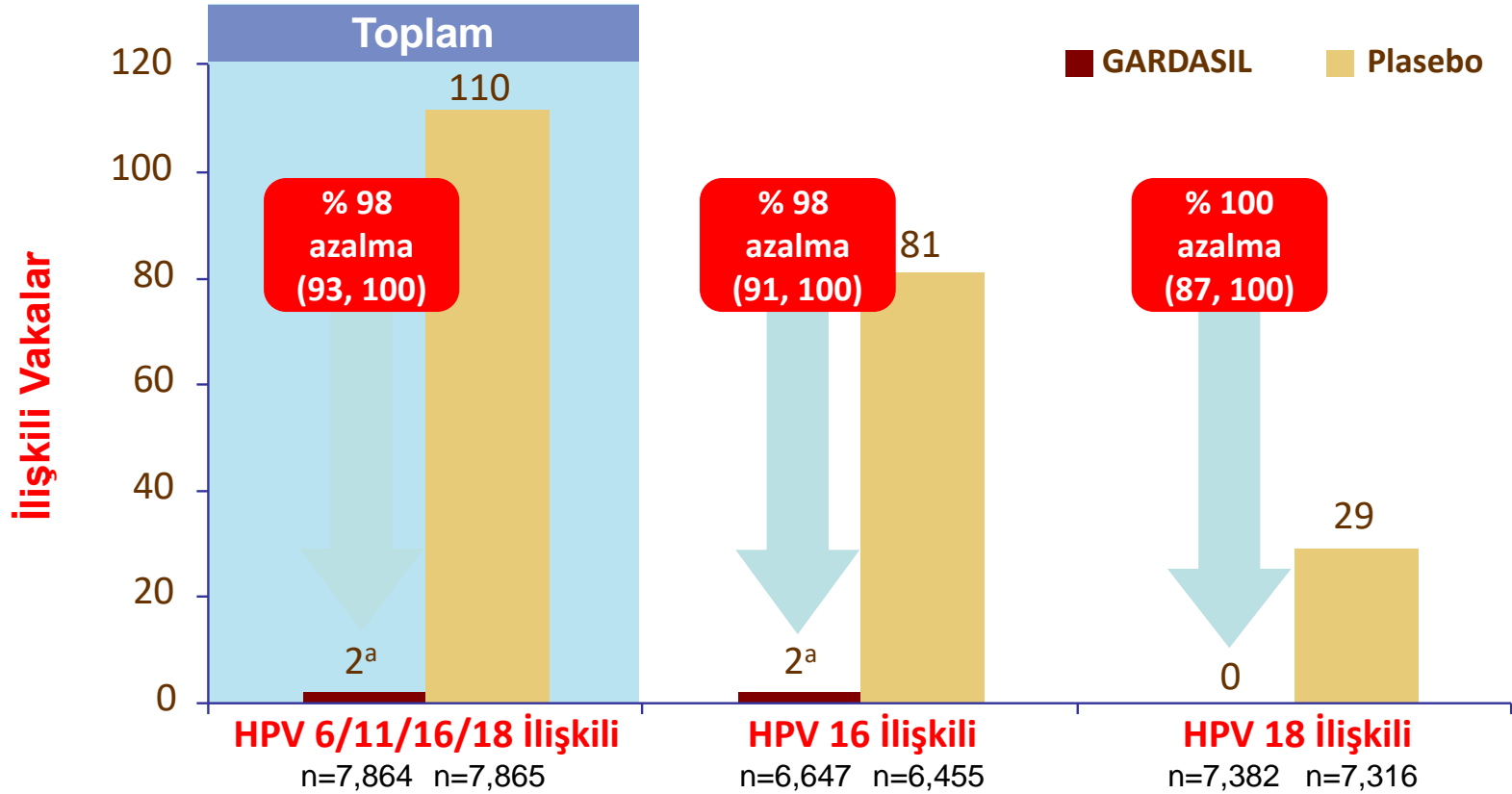
AIS = adenocarcinoma *in situ*.

GARDASIL: FUTURE I/II Çalışma Sonu

HPV 6/11/16/18 ilişkili CIN 2/3 veya AIS¹ karşı Etkinlik

16 – 26 yaş arası kadınlar 3-4 yıl izlenmişlerdir

* Protokole göre etkinlik popülasyonu



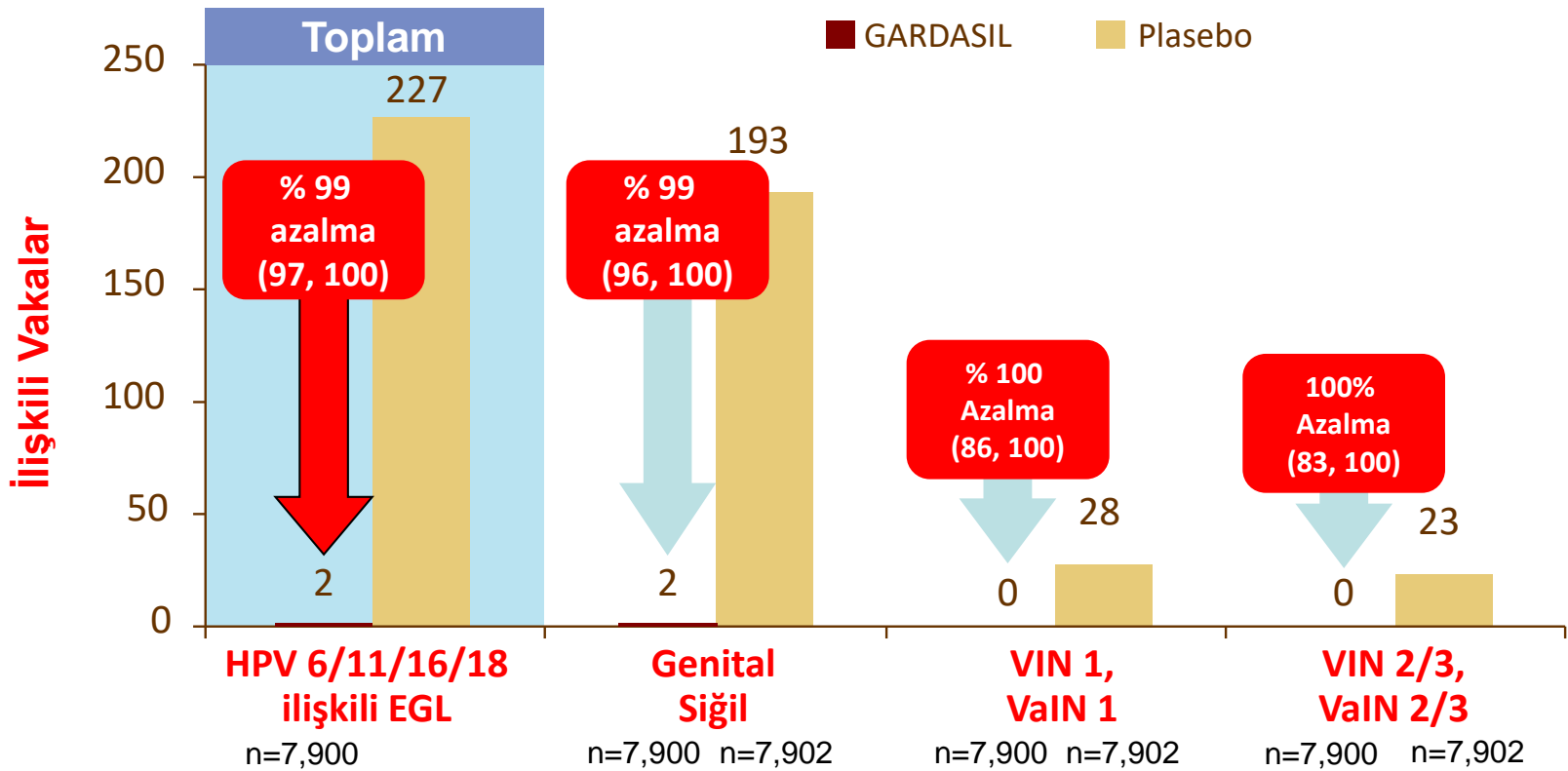
^a Bir vaka HPV 52 ile ko-infekte; Diğerleri HPV 51 ve 56 ile ko-infekte.
AIS = adenokarcinoma in situ; CIN = Servikal intraepitheliyal neoplazi.
1. Kjaer SK et al. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868–878.

GARDASIL: FUTURE I/II Çalışma Sonu

HPV 6/11/16/18 ilişkili eksternal genital lezyonlara karşı Etkinlik

16 – 26 yaş arası kadınlar 3-4 yıl izlenmişlerdir

* Protokole göre etkinlik popülasyonu

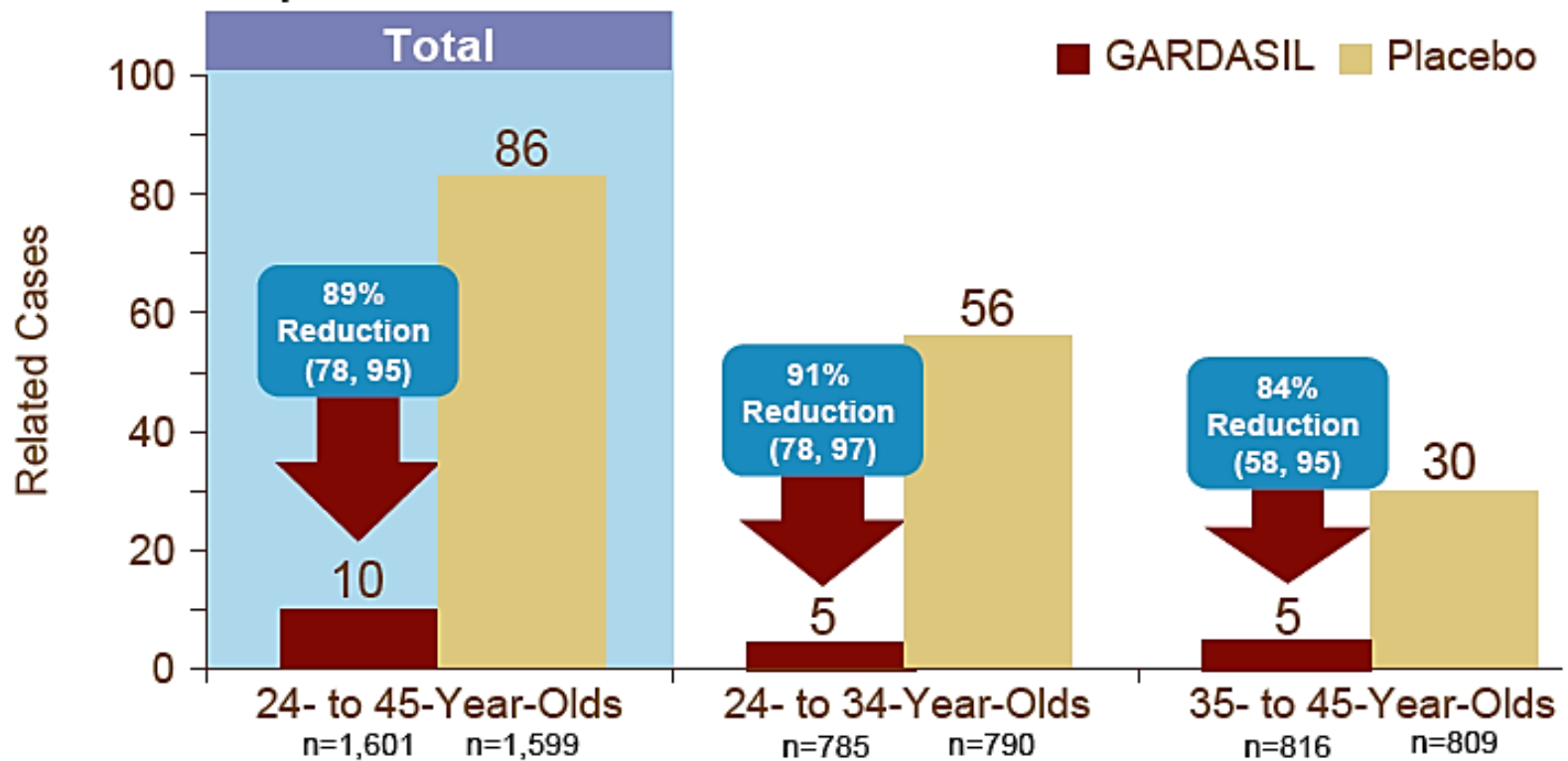


EGL = eksternal genital lezyonlar; VaIN = vajinal intraepiteliyal neoplazi; VIN = vulvar intraepiteliyal neoplazi.
1. Data on file, MSD. 2. Kjaer SK et al. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868–878.

Erişkin Kadınlar Etkililik Çalışması

HPV 6/11/16/18 İlişkili Persistan enfeksiyon veya Servikal/Vulvar/Vajinal Hastalık Kombine İnsidans¹

Ortalama Takip:3.8 yıl



⁹Efficacy after 3 doses in women 24–45 years of age naïve to the relevant type at baseline.

Gardasil®'in Anormal Pap Test ve İşlemlere Etkisi

| | Aşı grubu (n = 4,616) | Plasebo grubu (n = 4,679) | Azaltma, % | 95% CI |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------|--------|
| Pap test sonuçları | | | | |
| ASCUS HR-pozitif veya üzeri | 1,002 | 1,205 | 17 | 10–24 |
| ASCUS HR-pozitif | 276 | 357 | 22 | 9–34 |
| LSIL | 813 | 980 | 17 | 9–24 |
| ASC-H | 55 | 87 | 36 | 10–55 |
| HSIL | 22 | 40 | 45 | 4–69 |
| AGC | 3 | 4 | NA | NA |
| Prosedür | | | | |
| Kolposkopi | 850 | 1061 | 20 | 12–27 |
| Servikal biopsi | 728 | 935 | 22 | 14–29 |
| Definitif tedavi | 131 | 229 | 42 | 28–54 |

CIN ile İlişkili HPV 6/11/16/18 Tiplerinde Gardasil® Etkisi

Seronegatif / PCR-negatif

| End Point | GARDASIL™ olguları | Plasebo |
|--------------|-----------------------|---------|
| CIN veya AIS | 9 | 145 |

Seropozitif / PCR-negatif

| End Point | GARDASIL olguları | Plasebo |
|---------------|----------------------|---------|
| -CIN veya AIS | 0 | 5 |

Herhangi bir HPV tipi ile enfekte olan olgular diğer 3 tipe karşı da büyük oranda korunmuş olacaklar

Seronegatif / PCR-pozitif

| End Point | GARDASIL olguları (N=797) | Plasebo |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------|
| HPV 6/11/16/18- CIN veya AIS | 70 | 91 |

Seropozitif / PCR-pozitif

| End Point | GARDASIL olguları (N=68) | Plasebo (N=580) |
|---------------|--------------------------------|--------------------|
| -CIN veya AIS | 94 | 94 |

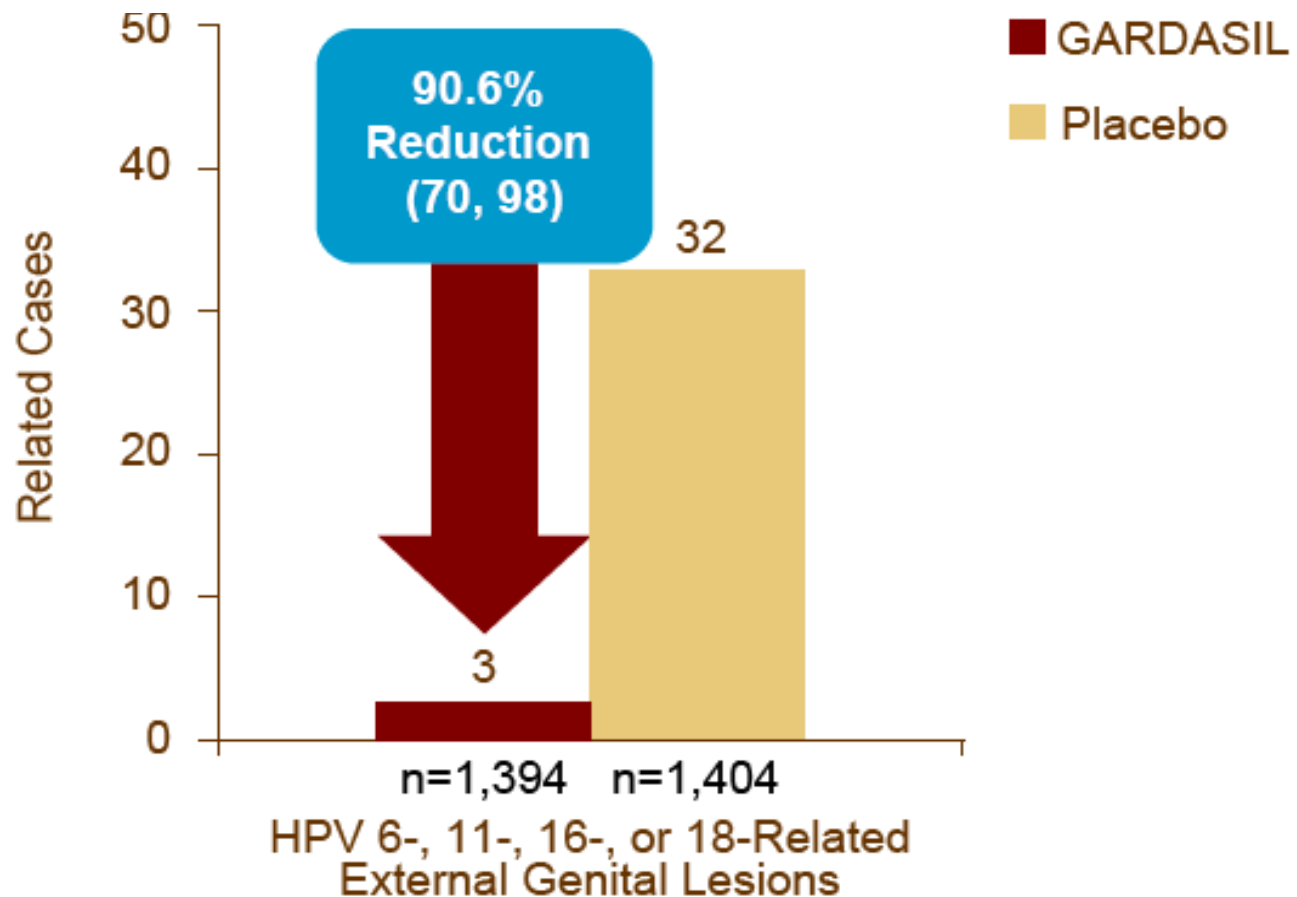
Terapötik etki
yoktur

Gardasil®'in HPV Tip ilişkili Genital Hastalıklara Etkinliği

| Population | GARDASIL | | AAHS Control | | % Efficacy (95% CI) |
|--|----------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------------|
| | N | Number of cases | N | Number of cases | |
| HPV 16- or 18-related VIN 2/3 | | | | | |
| Study 2 | 231 | 0 | 230 | 0 | Not calculated |
| Study 3 | 2219 | 0 | 2239 | 6 | 100.0 (14.4, 100.0) |
| Study 4 | 5322 | 0 | 5275 | 4 | 100.0 (-50.3, 100.0) |
| Combined Protocols [†] | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100.0 (55.5, 100.0) |
| HPV 16- or 18-related VaIN 2/3 | | | | | |
| Study 2 | 231 | 0 | 230 | 0 | Not calculated |
| Study 3 | 2219 | 0 | 2239 | 5 | 100.0 (-10.1, 100.0) |
| Study 4 | 5322 | 0 | 5275 | 4 | 100.0 (-50.3, 100.0) |
| Combined Protocols [†] | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100.0 (49.5, 100.0) |
| HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts | | | | | |
| Study 2 | 235 | 0 | 233 | 3 | 100.0 (-139.5, 100.0) |
| Study 3 | 2261 | 0 | 2279 | 58 | 100.0 (93.5, 100.0) |
| Study 4 | 5404 | 2 | 5390 | 132 | 98.5 (94.5, 99.8) |
| Combined Protocols [†] | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| HPV 6- and 11-related Genital Warts | | | | | |
| Combined Protocols [†] | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |

PPE grubu 16-26 Yaş kızlar ve kadınlar
 FDA 9883613, 06/2010

Erkeklerde GARDASIL HPV 6/11/16/18 ilişkili eksternal genital lezyonlara karşı etkinlik



Gardasil®

Eksternal Genital Lezyon ve Enfeksiyonlarda Etkinliği

Per-protocol population

| Endpoint | GARDASIL® (n = 1,397) | | Placebo (n = 1,408) | | % Efficacy | 95% CI | p-value |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------|-----------|---------|
| | Cases | Inc. per 100 PY | Cases | Inc. per 100 PY | | | |
| EGLs | 3 | 0.1 | 31 | 1.1 | 90.4 | 69, 98 | <0.001 |
| Condyloma | 3 | 0.1 | 28 | 1.0 | 89.4 | 66, 98 | <0.001 |
| PIN 1/2/3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.1 | 100.0 | -141, 100 | --- |
| Persistent Infection* | 15 | 0.6 | 101 | 4.1 | 85.6 | 75, 92 | <0.001 |
| DNA Detection** | 136 | 5.5 | 241 | 10.0 | 44.7 | 32, 56 | <0.001 |

*PERSISTENT INFECTION

HPV DNA detection in anogenital specimens from ≥ 2 consecutive visits ≥ 6 months apart (± 1 month visit windows) or HPV 6/11/16/18-related disease with positivity to the same type at adjacent visit

**DNA DETECTION

HPV DNA detection in anogenital specimens from ≥ 1 visit

Gardasil® İçin FDA Endikasyonları



Kızlar ve Kadınlar

Servikal, vaginal,
vulvar kanser

Genital siğiller

CIN 1, 2, 3

Servikal AIS

VAIN 2, 3

Undiferansiye

VIN (VIN2,3)

AIN ve Anal
kanser

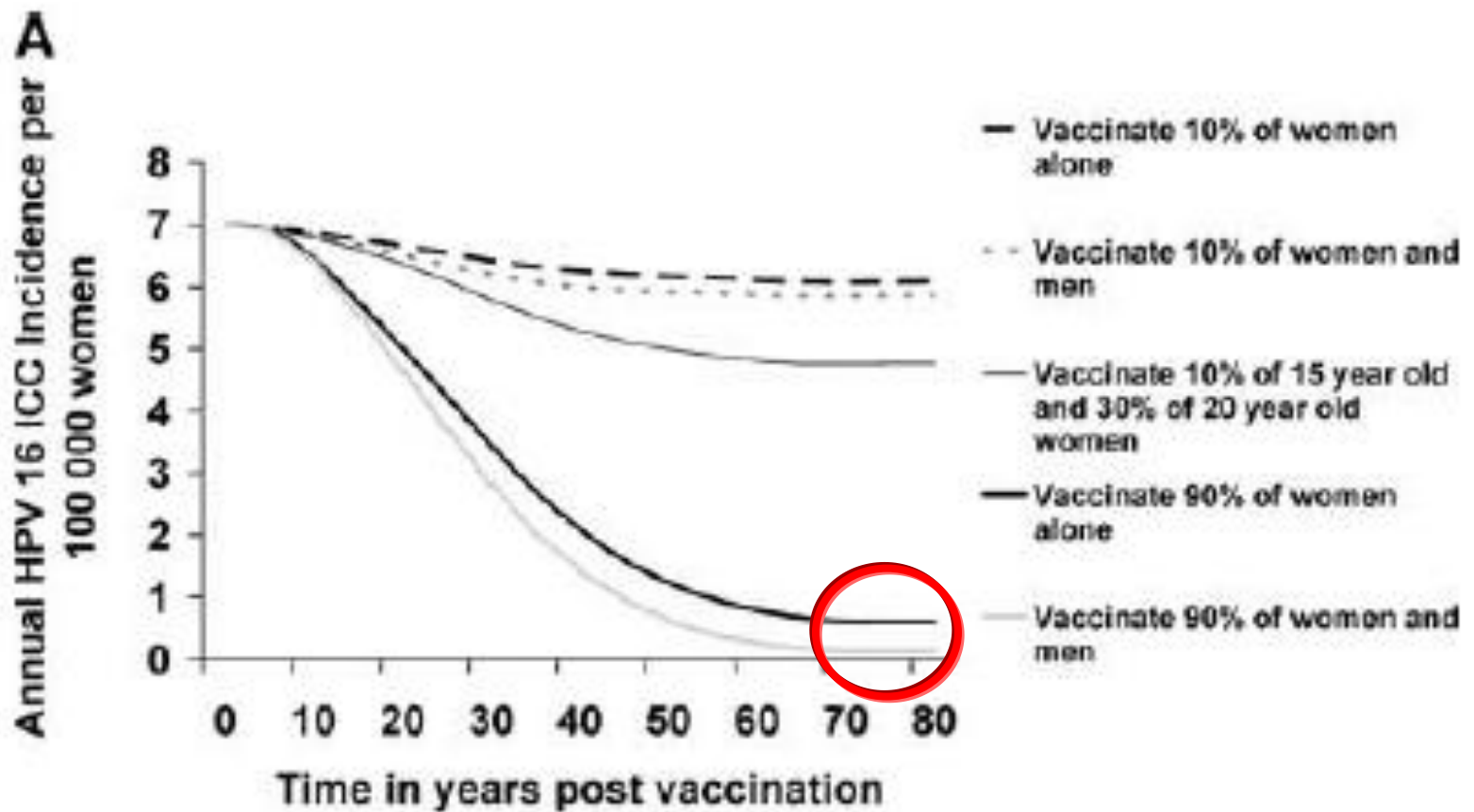


Erkekler

Anal siğiller

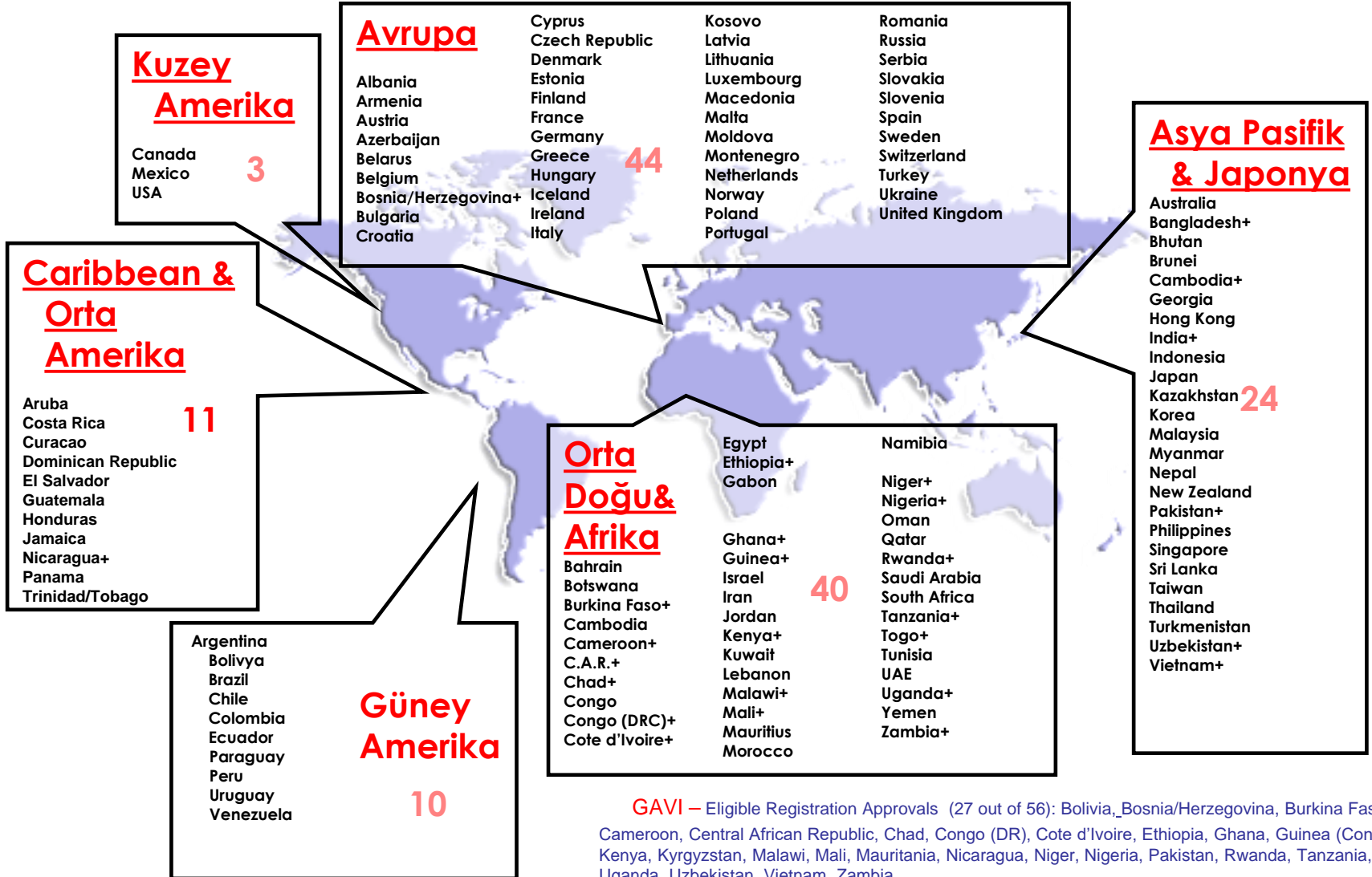
AIN ve Anal
kanser

Erkekleri HPV 16'ya karşı aşılamak sınırlı ilave yarar sağlar



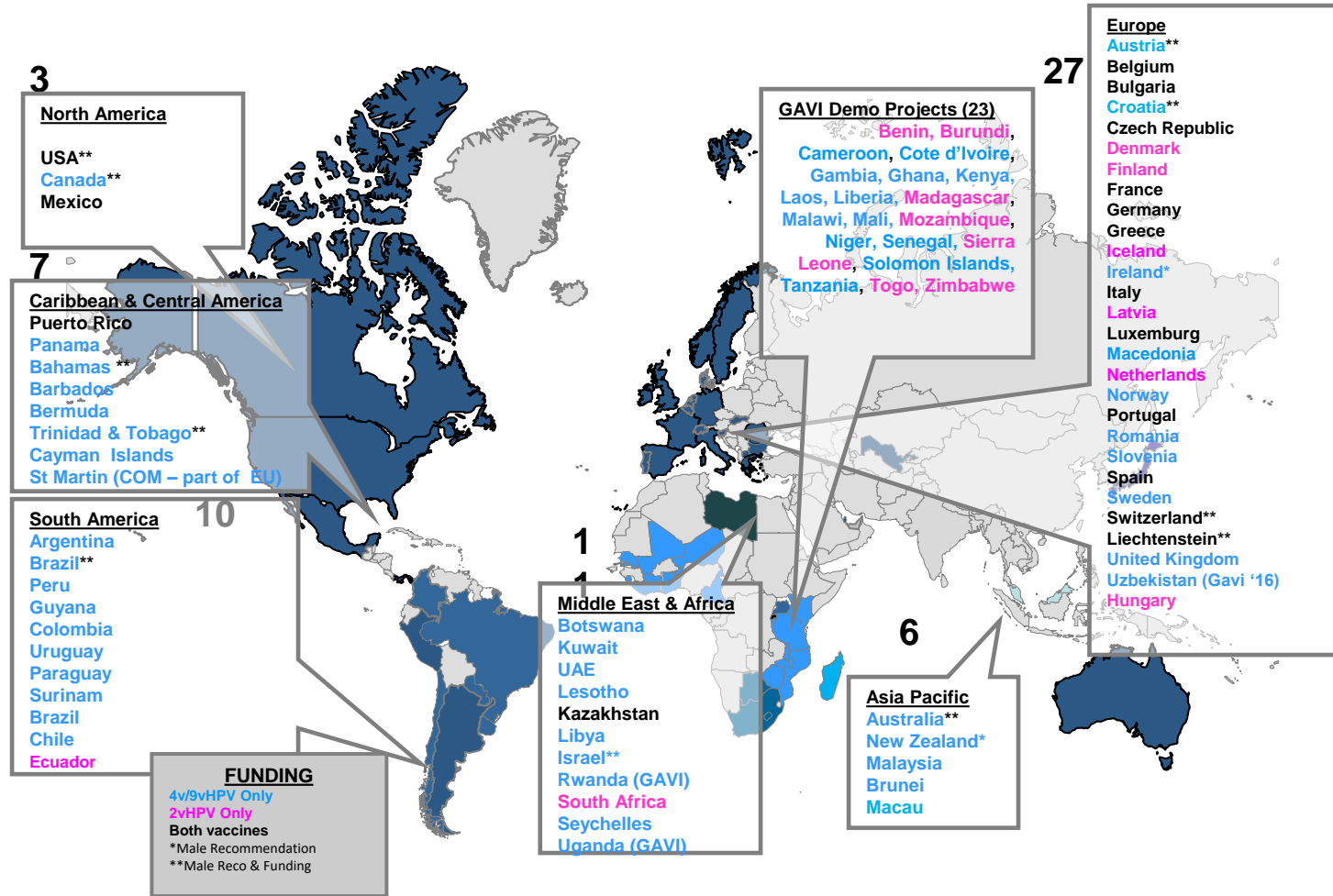
qHPV aşının onaylı olduğu ülkeler Kasım 2016

q HPV 132 ülkede onaylı (27 GAVI ülkesi dahil)



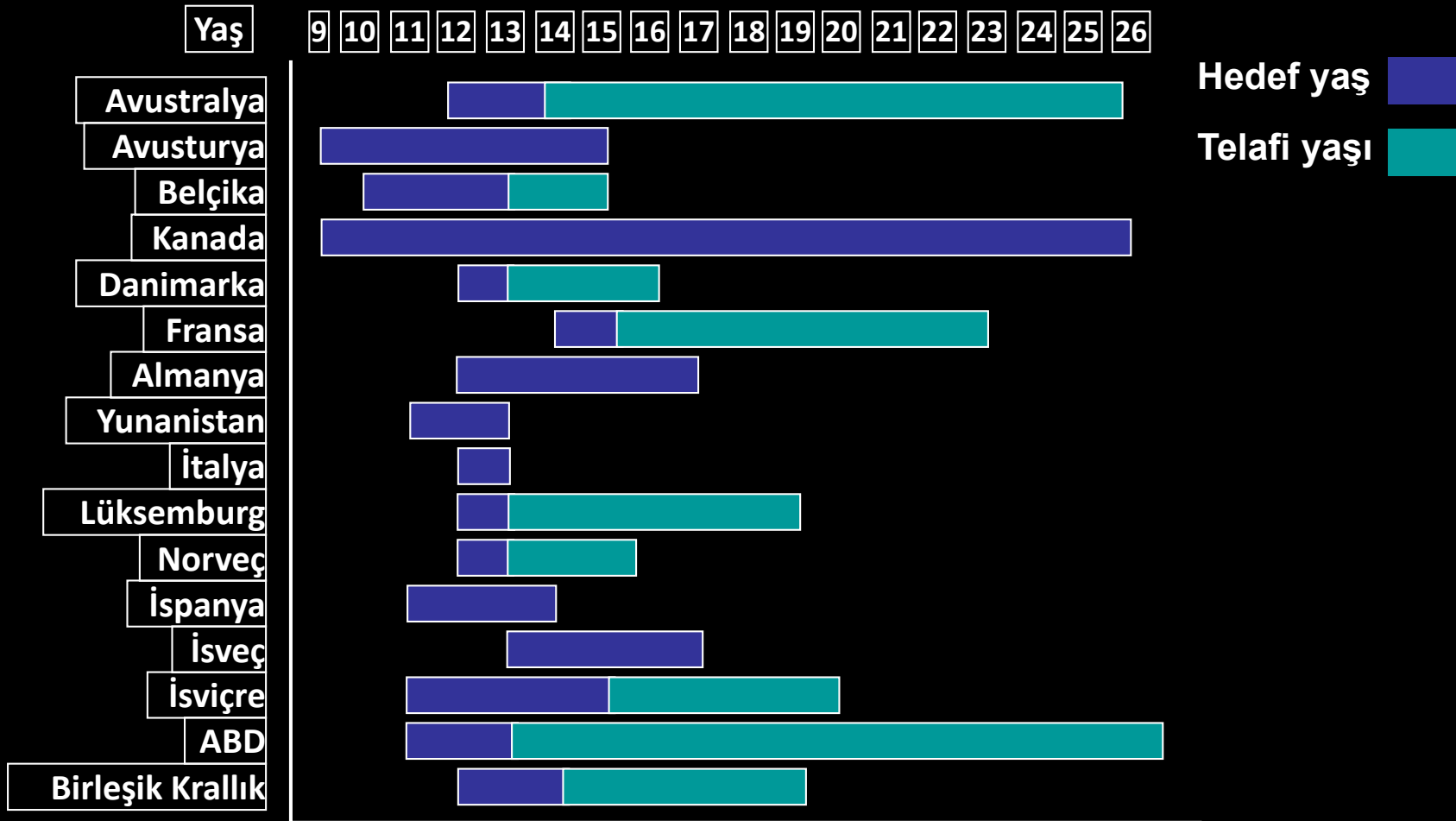
HPV aşısını Ulusal Aşı Programında uygulayan ülkeler: n=66

Kasım 2016



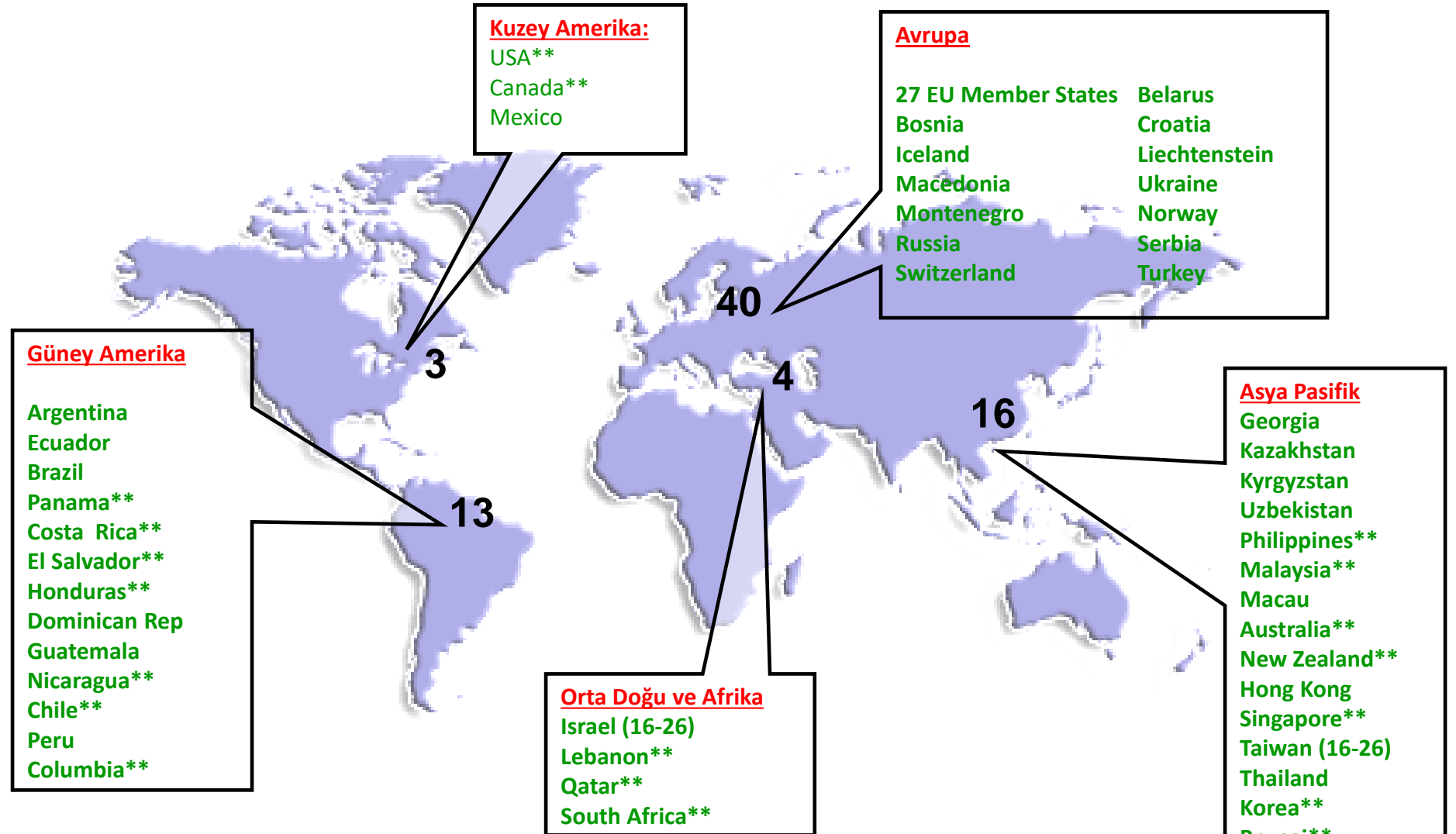
Sadece kadın: 54 ülke; Kadın-erkek: 12 ülke

Aşıyı Ulusal Programına Alan Ülkelerin Uygulamaları



GARDASIL Ruhsatı*: Erkek Endikasyonu

76 Ülkede ruhsatlı– Anal kanser endikasyonu 20 ülkede



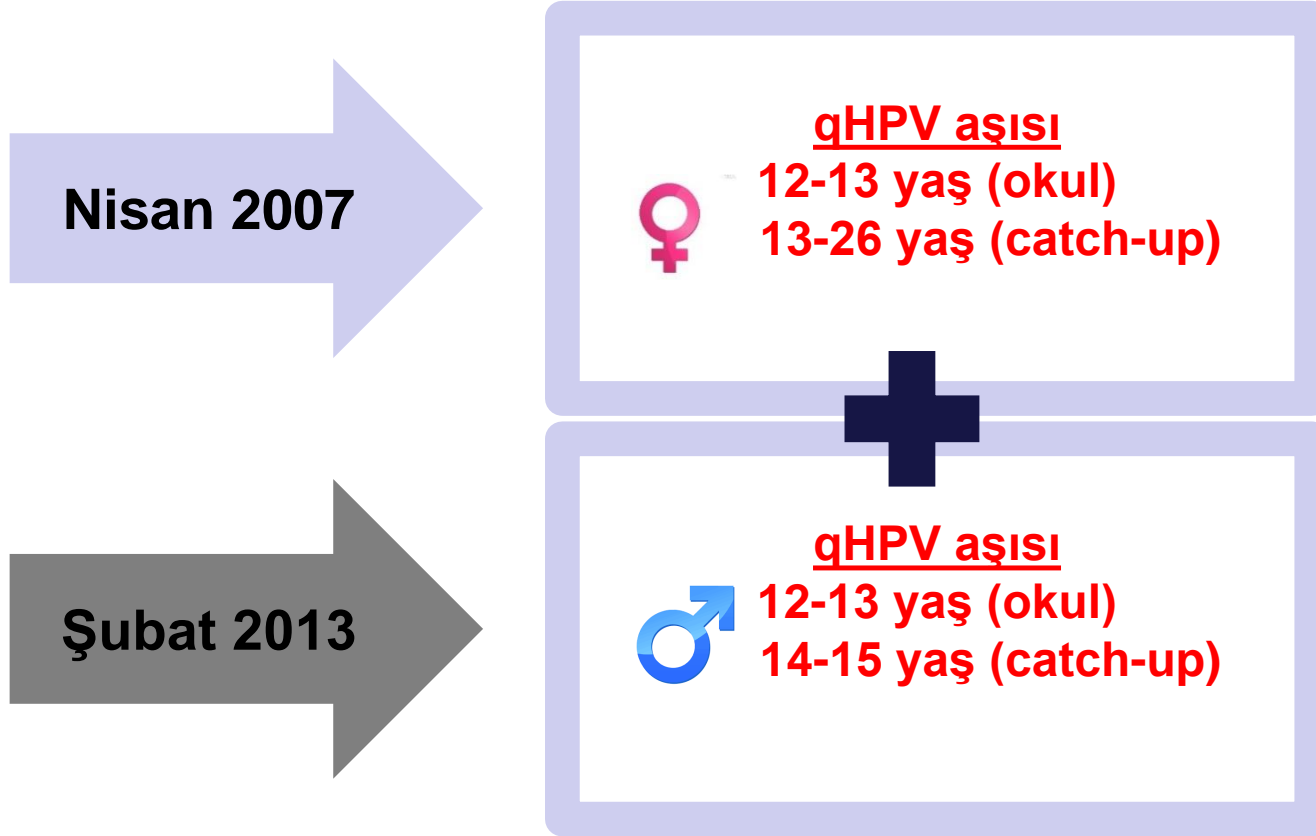
**Indications based on data from Protocol 20*

***Includes anal cancer and/or AIN indication*

q HPV Aşısı Etkililik verisi bulunan Ülkeler (Temmuz 2012)

| |  Avustralya |  A.B.D. |  İsveç |  Almanya |  Belçika |
|----------------------------|--|--|---|---|---|
| Program Başlangıcı | 2007 | 2006 | 2006 | 2007 | 2006 |
| Program Tipi | Okul Bazlı | Klinik Bazlı | Klinik Bazlı (Okul Bazlı 2012'de başladı) | Klinik Bazlı | Klinik Bazlı |
| Primer Kohortun yaşı (yıl) | 12 - 13 | 11 - 12 | 13 - 17 (11 - 12 okul bazlı programda) | 12 - 17 | 12 - 13 |
| Yakalama Programı | 13 yaşından 26 yaşına kadar 2-yıl okul ve bazlı yakalama programı | 13 - 26 | 2012 'de 13 - 18 yaş arasında başlayacak | Şu anda yok | 18 yaşa kadar |
| Erkek Aşılması | 2012 | İsteğe bağlı2009; üniversal 2011 (11-12 yaş; 21 yaşına kadar yakalama) | Şu anda yok | Şu anda yok | Şu anda yok |

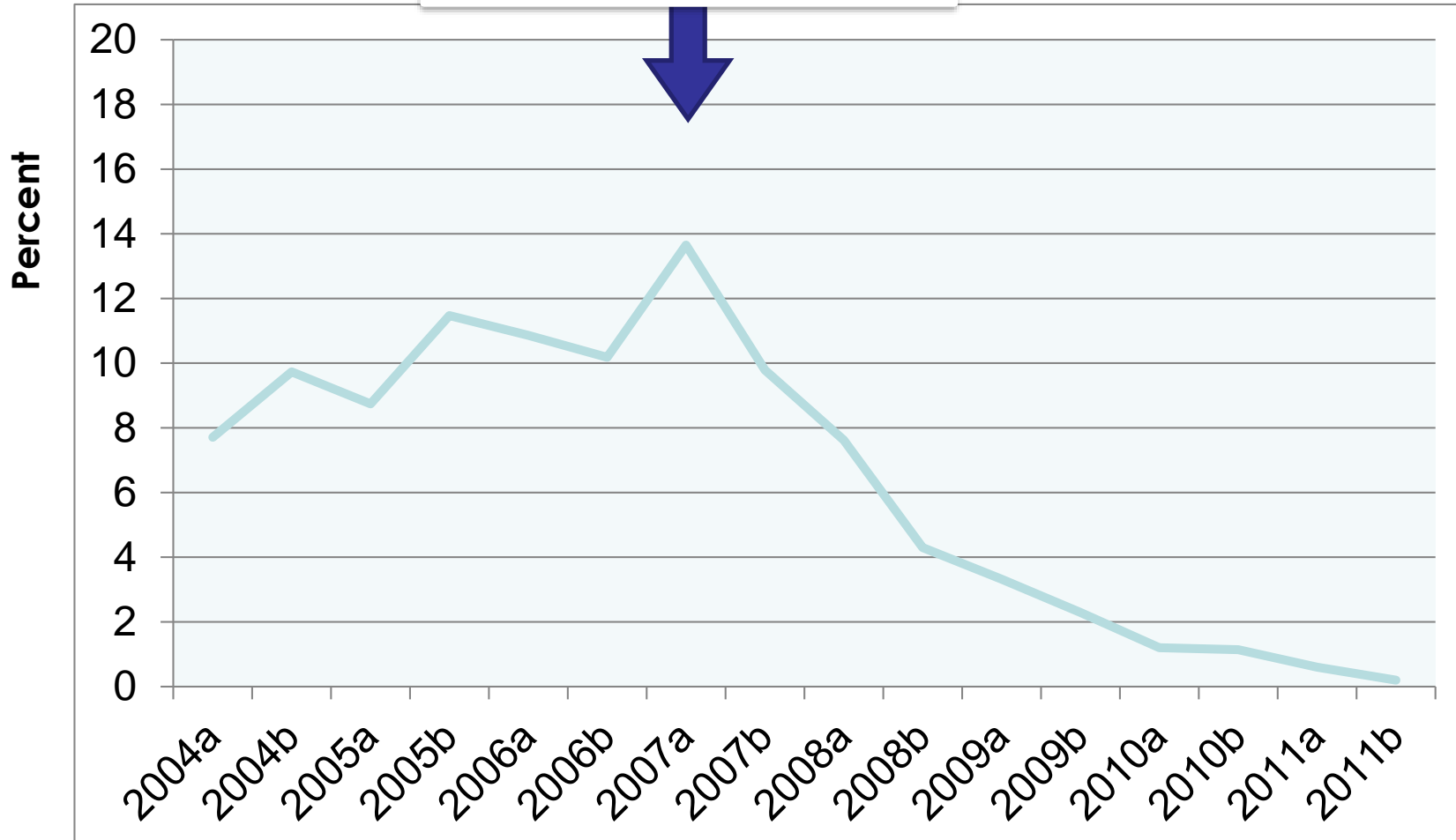
Avustralya'da ulusal HPV aşı programı



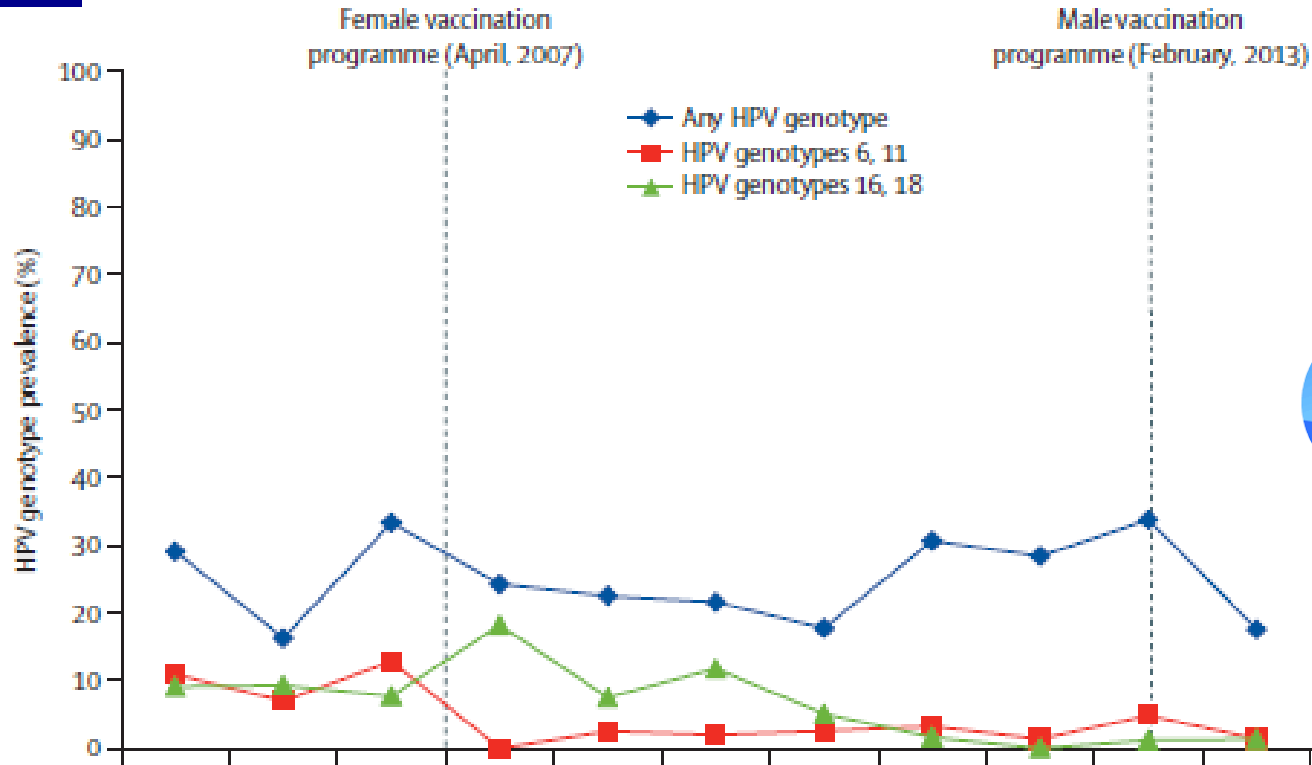
Avustralya'da Doğmuş 21 Yaş Altı Kadınlarda Genital Siğillerin Görülüş Dağılımı



Aşılama programı başlangıcı



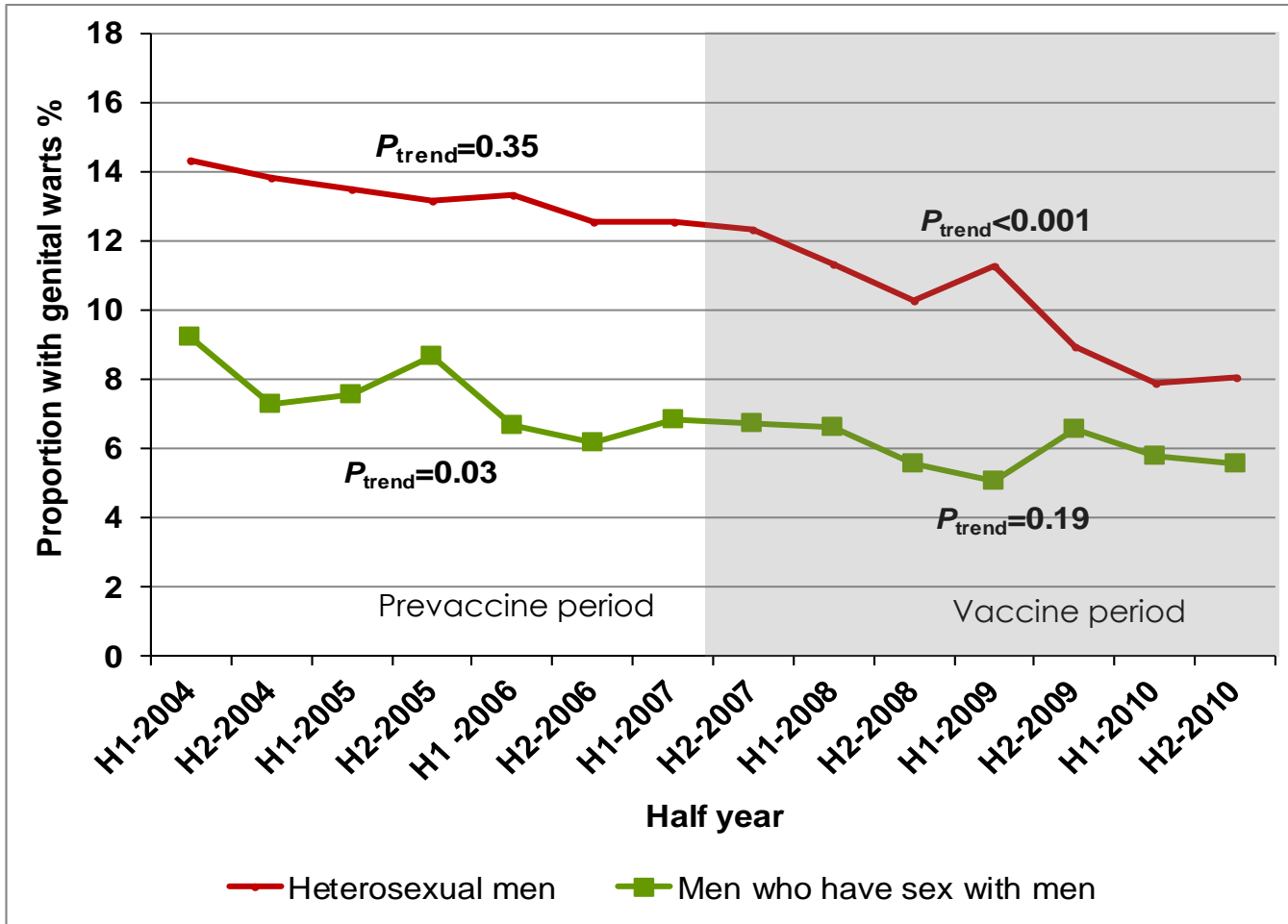
Aşılama programı sonrası erkeklerde HPV prevalansı



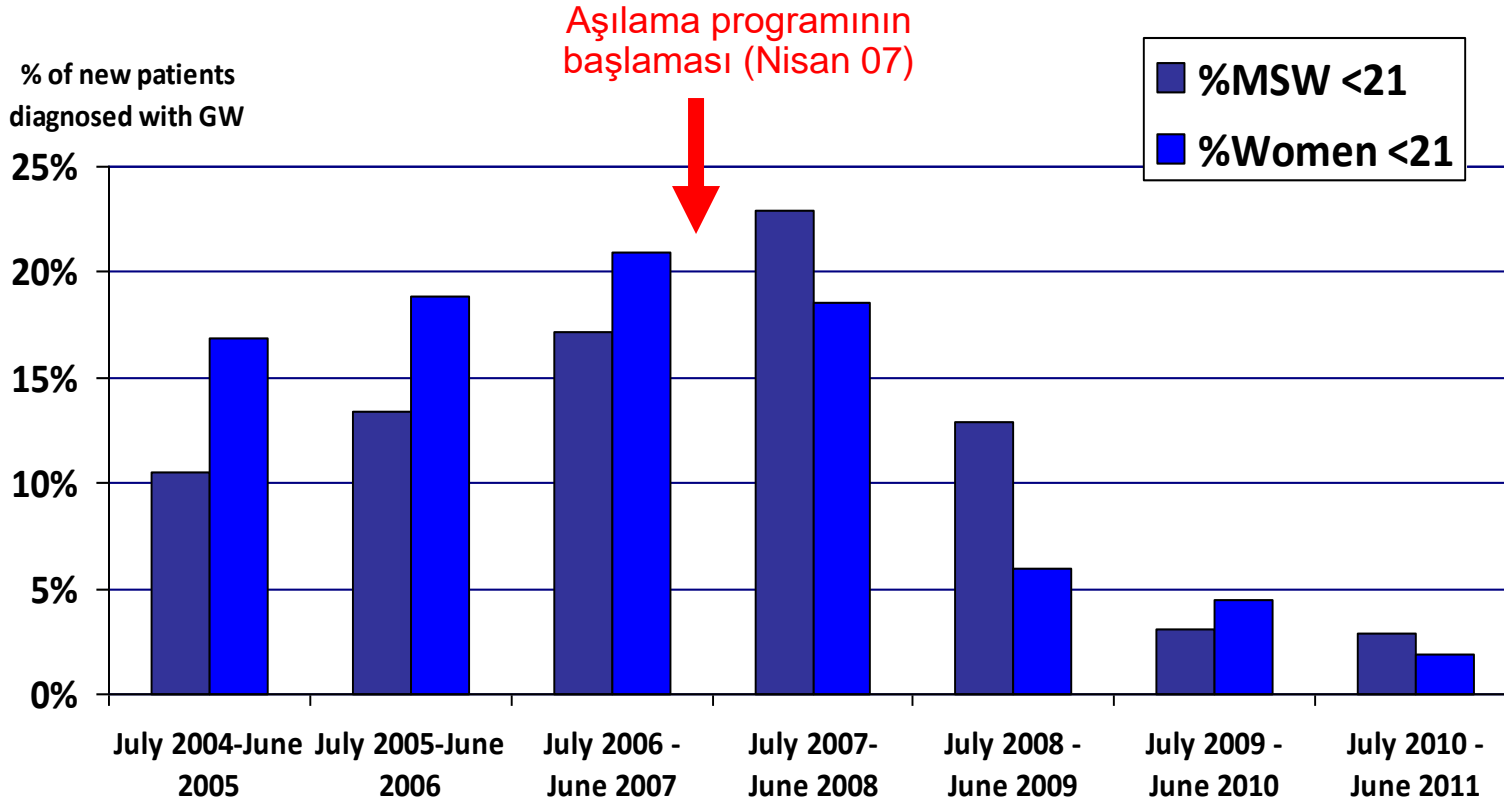
Seksüel Partner Cinsine Göre Genital Siğillerin Erkeklerde Dağılımı



-35%

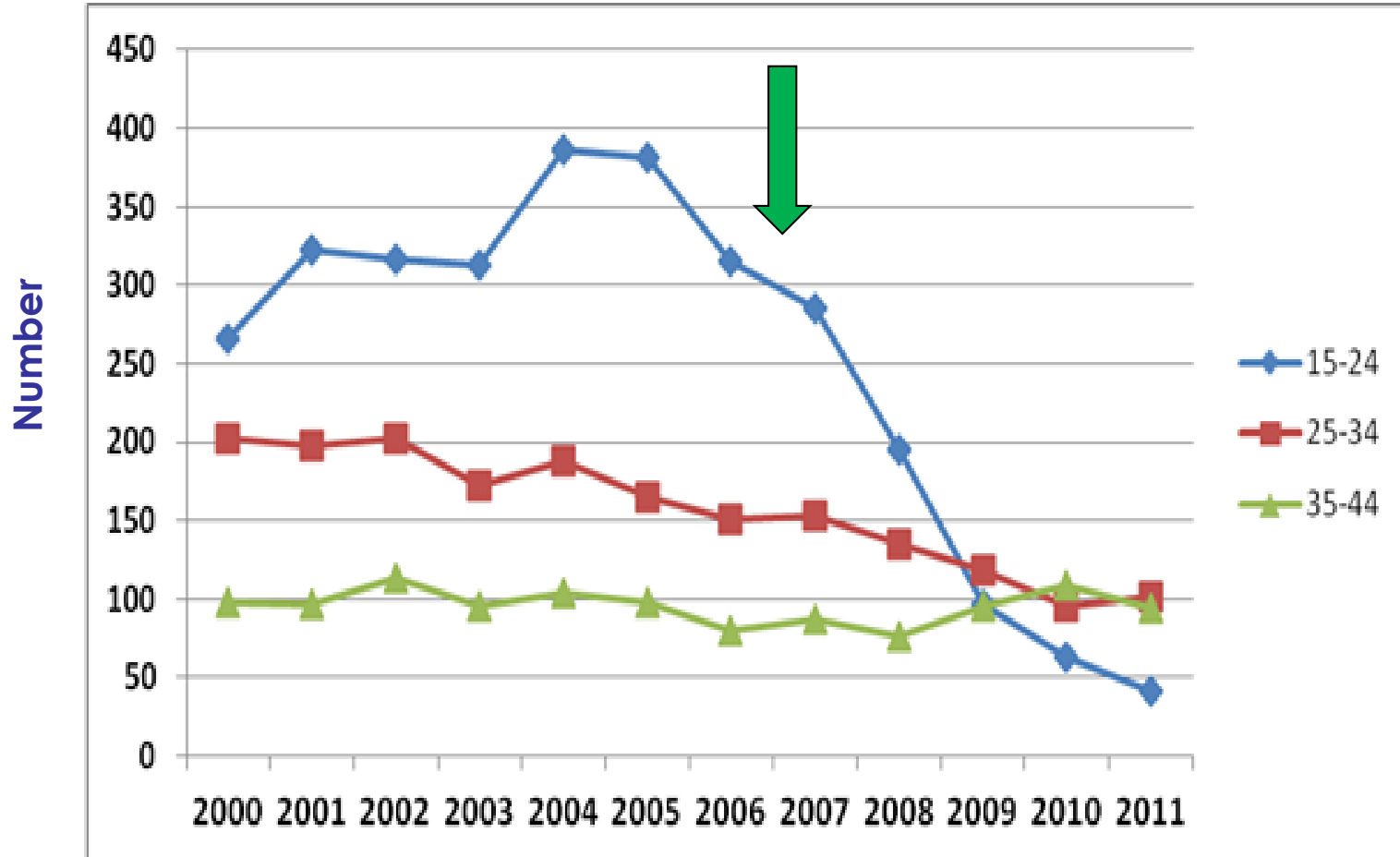


Australya'da etki – Aşı kapsama > % 70
Kadınlarda genital siğiller
(Melbourne Sexual Health Centre)



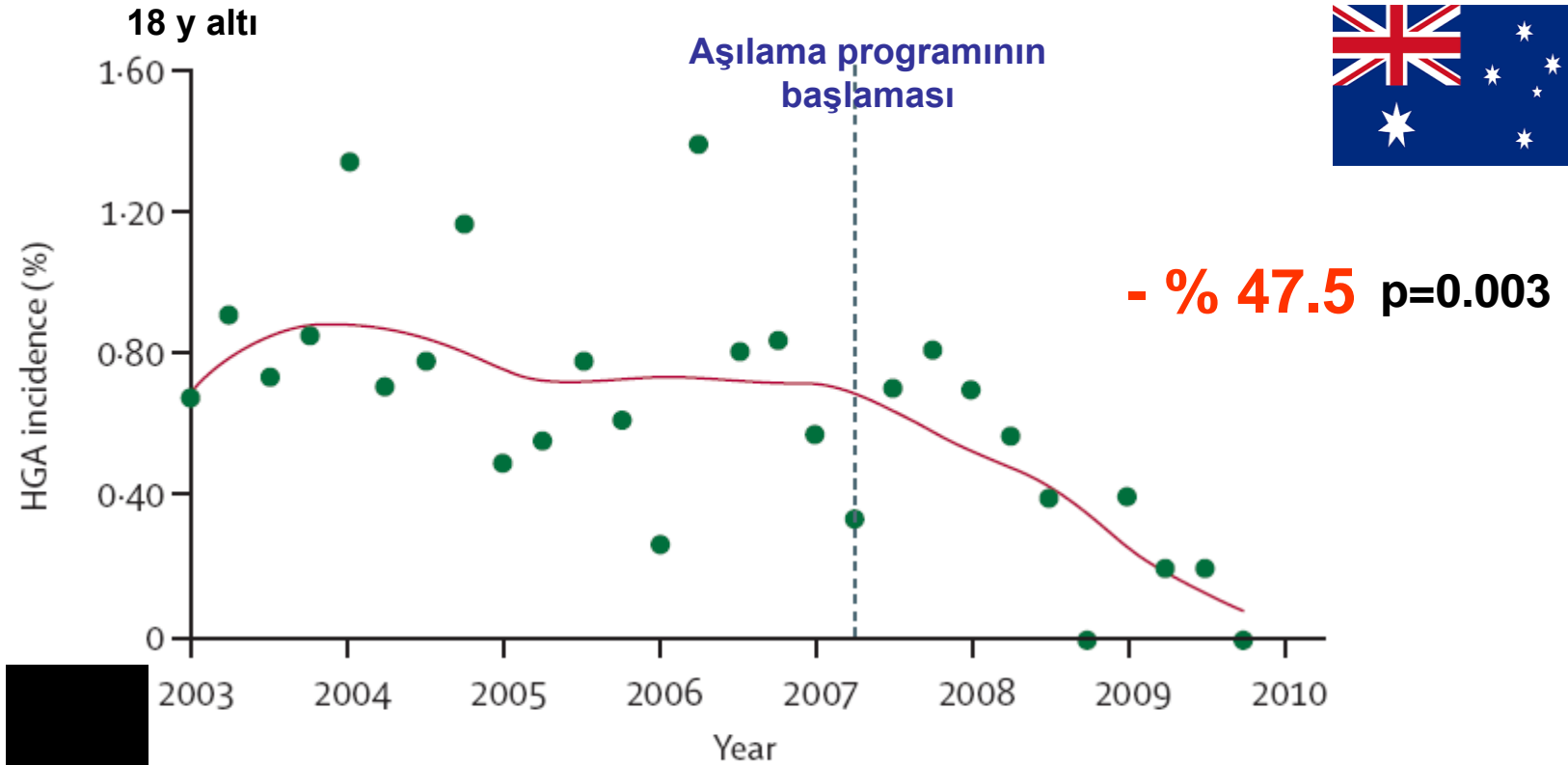
Gardasil ile aşılamadan sonra yeni genital siğil olgularında % 90 azalma

Yaş Gruplarına Göre Kadınlarda Genital Siğillerin Hastane Tedavileri



Avustralya'da aşılamanın H SIL üzerine etkisi

qHPV Aşı Programından Önce ve Sonra



Bu yaş grubunda, aşı öncesi ve sonrası arasında, uygulamadan yaklaşık 3 yıl sonra ~ % 50 azalma gözlemlendi, azalma devam ediyor. Aynı şekilde erken etki ABD de de anormal smear'ler üzerinde görülmektedir.



qHPV Aşısından sonra Kaliforniya'da Genital Siğil insidansı

- **2006** ABD'de qHPV aşısının kadınlara uygulanmaya başlanması.¹
 - *Primer kohort:* 11 - 12 yaş
 - *Yakalama Kohort:* 13 - 26 yaş
- **2010** 13 – 17 yaş arası adolesan kızların **% 32**'si her üç dozu da almıştı.²
- **2011** sonunda, CDC HPV aşı uygulama önerisini, 11 – 12 yaşları arasındaki erkeklere de (21 yaşa kadar yakalama ile) uygulanması yönünde genişletti.³

CDC = Centers for Disease Control and Prevention;

qHPV = quadrivalent HPV.

1. Centers for Disease Control and Prevention. ACIP provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. August 2006.

2. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2011;60:1117–1123

3. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2011;60:1705–1708.

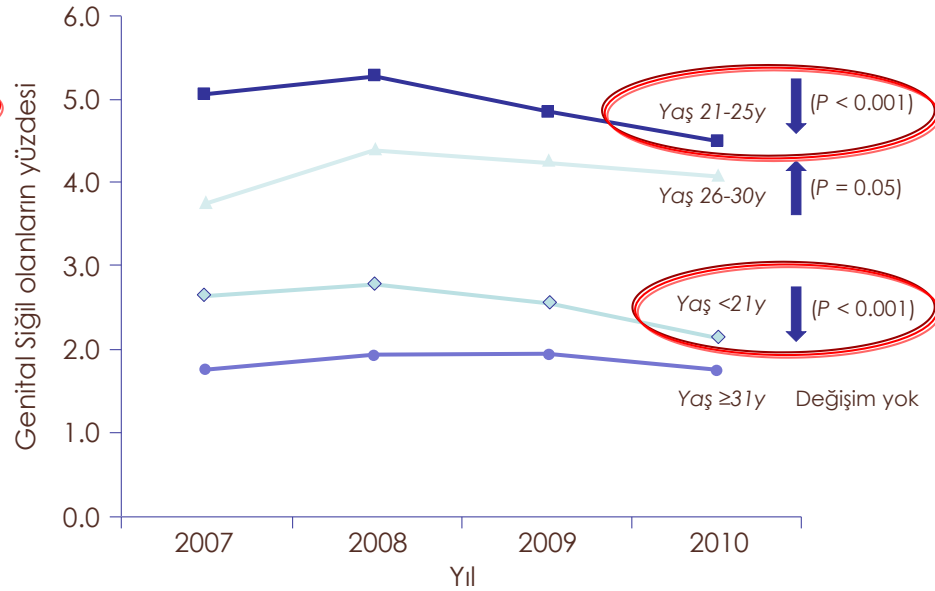
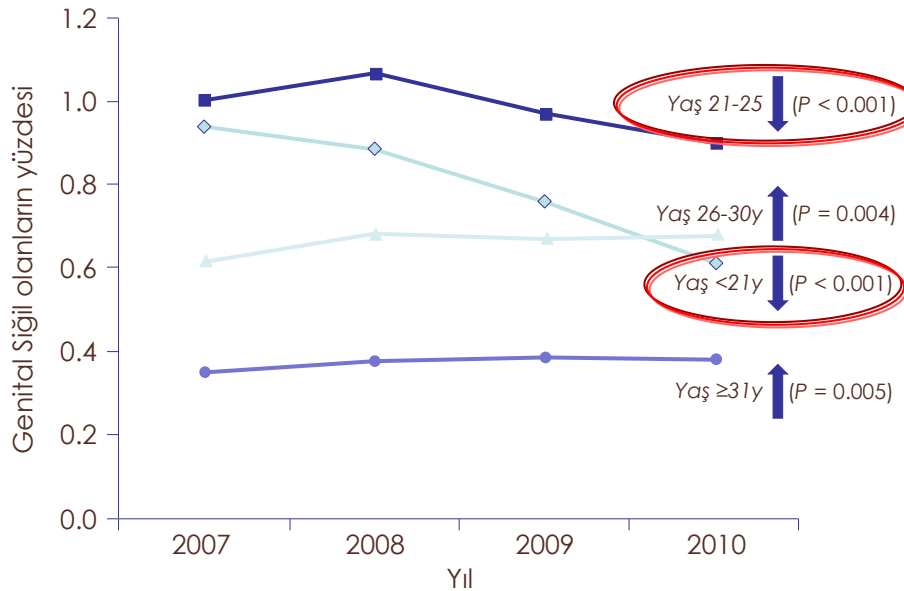


qHPV Aşısından sonra Kaliforniya'da Genital Siğil insidansı Sonuçlar¹

PACT programı, Yaş gruplarına göre genital siğil tanısı 2007 'den 2010'a.

Genital siğil ort tanı: Kadınlar % 0.7 Erkekler % 3.3

Hem kadınlarda hem erkeklerde en yüksek oran 21-25 yaş genç erişkinlerde görülmektedir En düşük hız >30 y



Kadın 1.754.000

Erkek 258.000

<21 y kadınlarda, genital siğil tanısı %0.94'ten %0.61'e düşmüştür (P trend < 0.001)

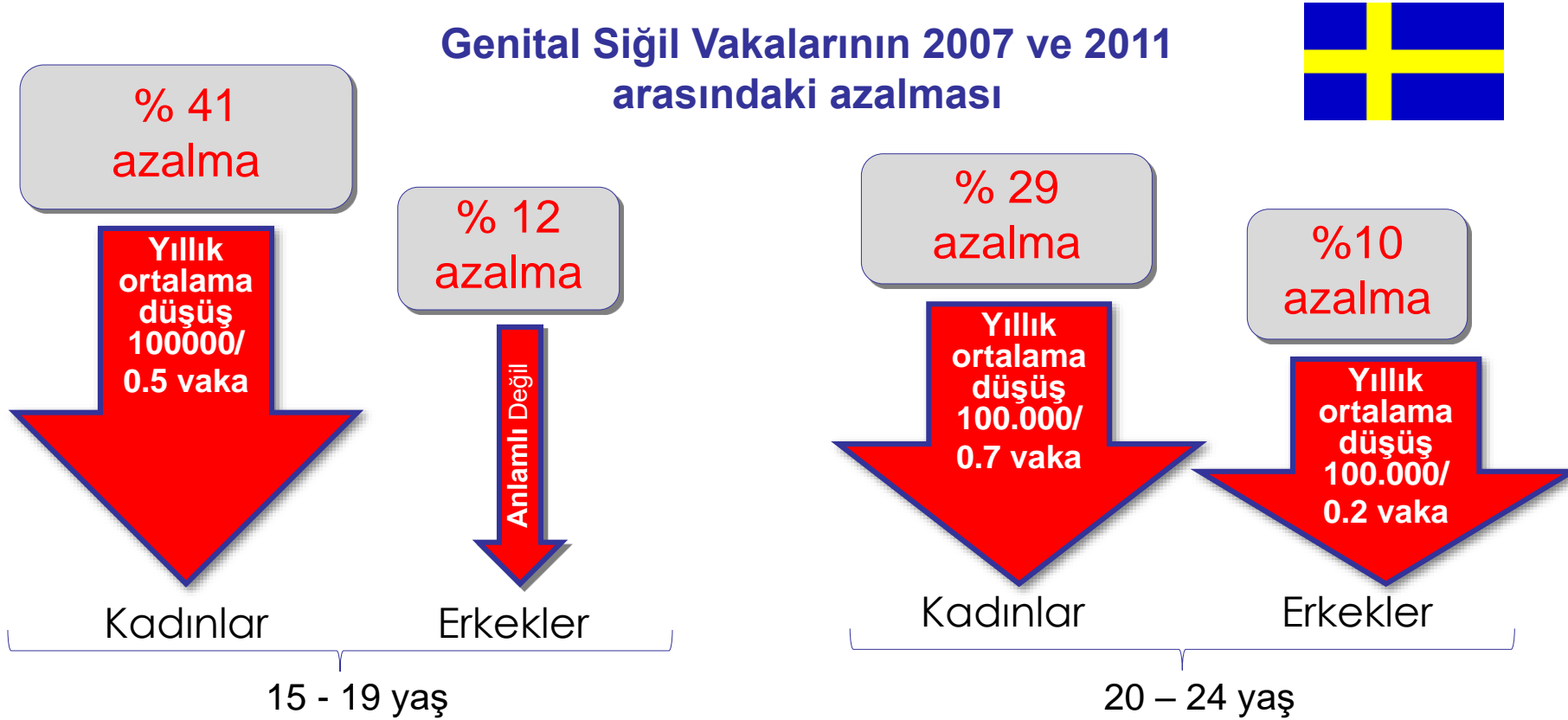
Düşüş <21 y; 21-25 y kadınlar, <21 y; 21-25 y erkeklerde görülmüştür

PACT = Planning Access Care and Treatment;

qHPV = quadrivalent HPV.

Bauer HM et al. Am J Public Health 2012;102(5):833-835

İsveç'te qHPV Aşısının isteğe bağlı uygulamasının Popülasyona etkisi



15 – 24 yaşları arasındaki genç kadınlardaki genital siğil vakalarındaki azalma qHPV aşısına bağlı olabilir.

*Podophyllotoxin is used only to treat GW and is the first-choice treatment for GW in Sweden.

Wikström A et al. Presented at the EUROGIN 2012 Congress. Prague, Czech Republic. July, 2012. Abstract SS 12-1.

qHPV aşısı uygulanmaya başlamasından sonra Almanya'da Genital siğil insidansı



- 2007 Mart ayından beri 12 – 17 yaş arası kadınlara HPV aşısı önerilmektedir.

Sağlık sigortası aşığı geri ödemektedir.

- Bu genital siğil insidansını değerlendirmek için 2005 ve 2008 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmadır.

Veriler yasal sağlık sigortası organizasyonu (6 milyondan fazla sigortalısı olan) kullanılarak toplanmıştır

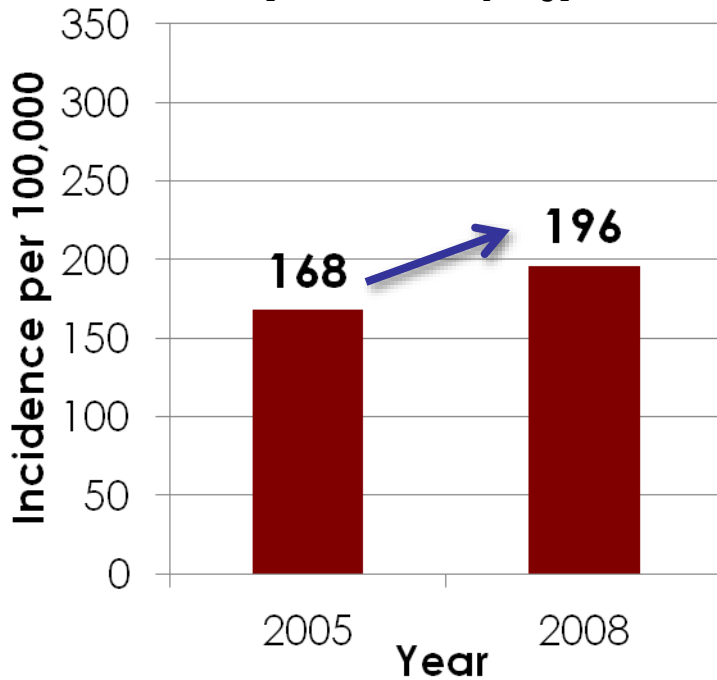
(Alman nüfusunun %8'den fazlası)

ICD-10 = International Classification of Disease, Tenth Revision; qHPV = quadrivalent HPV.

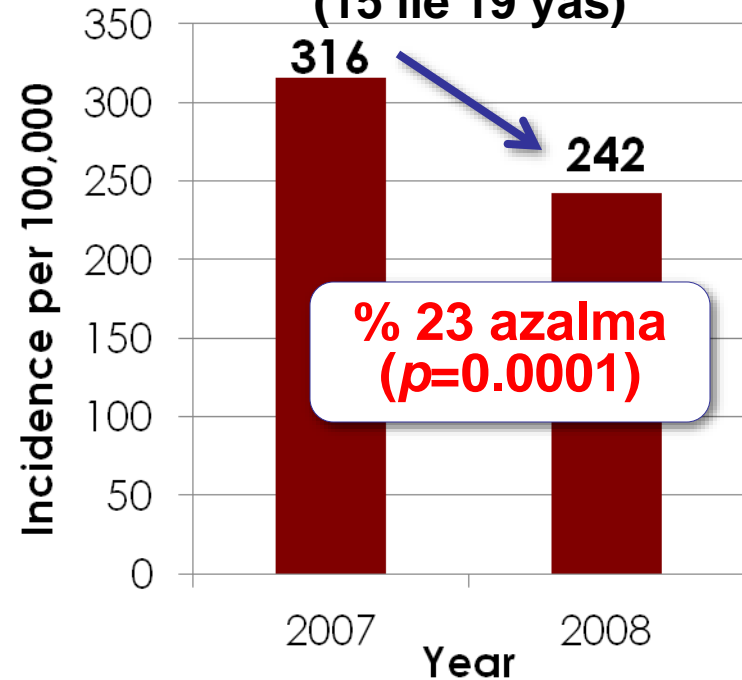
qHPV aşısı uygulanmaya başlamasından sonra Almanya'da Genital siğil insidansı



Tüm GS'lerin insidansı arttı
(10 ile 79 yaş)



2007 ikinci çeyreğinden başlayarak
GS'lerin kadınlardaki insidansı azaldı
(15 ile 19 yaş)



**Bu veriler bu genç yetişkin kadınlardaki genital siğil insidansına
aşılamanın etkili olduğunu düşündürdü**

GS = genital warts; qHPV = quadrivalent HPV.

qHPV aşısı uygulanmaya başlamasından sonrasında Belçika'da Genital siğil insidansı



- 2006 yılından beri 12 – 18 yaş arası kadınlarda HPV aşılması önerilmekte

2003 ve 2011 yılları arasında genital siğil insidansını göstermek için yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmadır

- Değerlendirilen papülasyon:
 - 6 – 20 yaş arası 55,193 kadın, 13,117'si qHPV aşısı ile aşılanmıştır.
- 435 genital siğil vakası gözlenmiştir
 - aşılanmayan kadınlarda 423
 - aşıllı kadınlarda 12

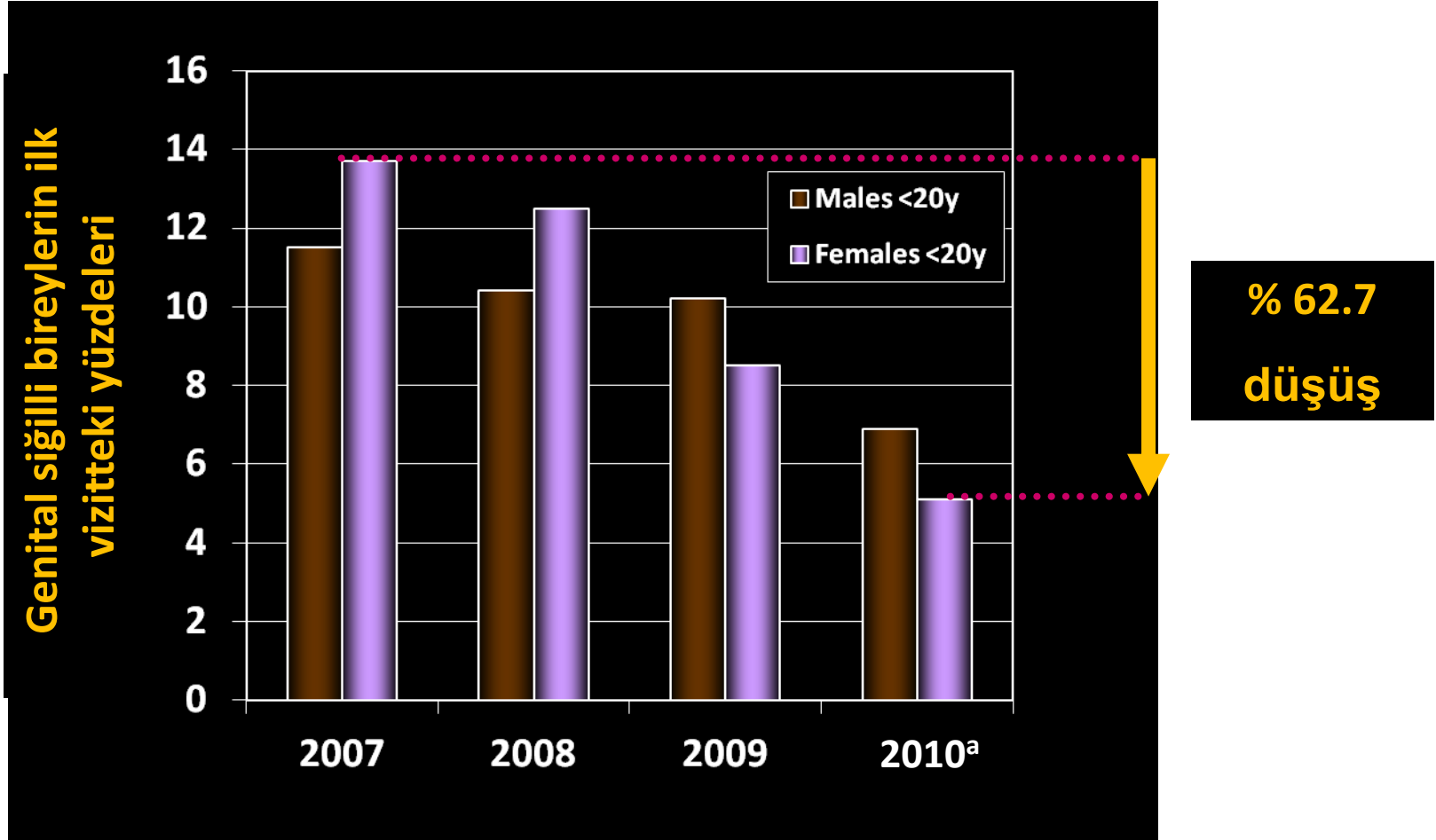
| | Aşılanmış | Aşılanmamış | p Değeri |
|----------------------------------|-----------|-------------|--------------|
| Genital Siğil kümülatif insidans | % 0.12 | % 0.93 | $P < 0.0001$ |

16 – 20 yaş arası aşılanmamış kadınlar aşılanmış kadınlara göre 8 kat daha fazla genital siğil riski taşımaktadır.

qHPV = quadrivalent HPV.

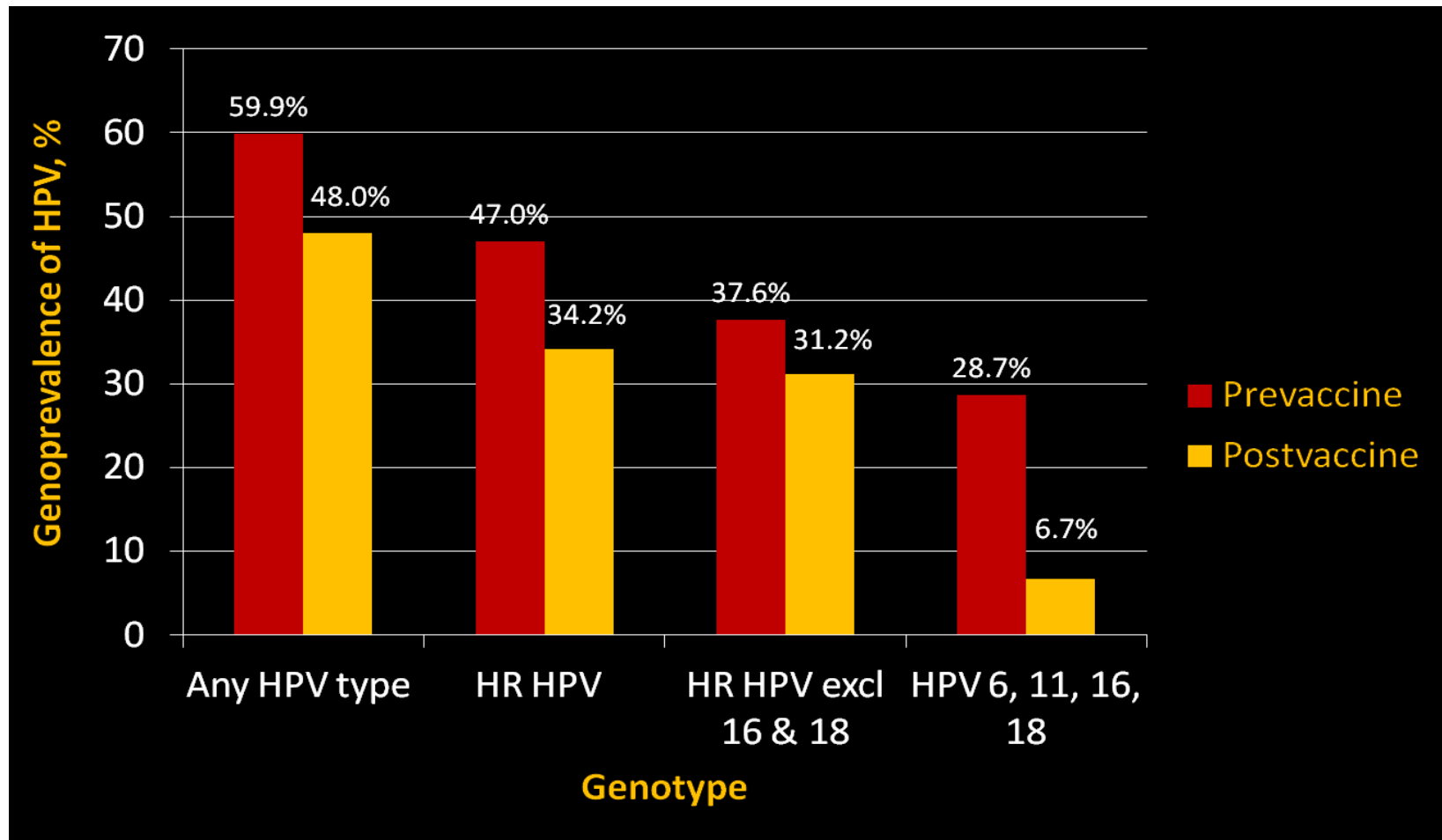
Yeni Zelanda

Genital Siğillere Aşının Etkisi



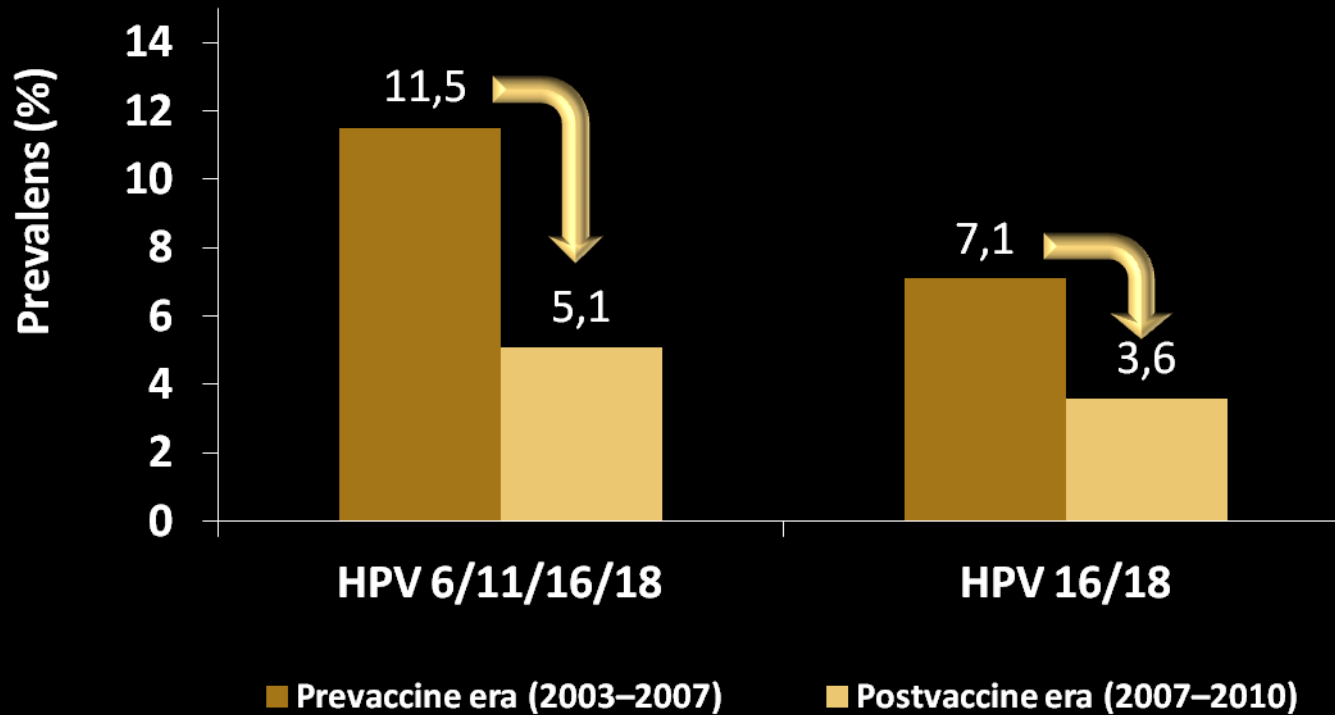
^a2010 yılı sadece ilk altı ayına ait veri mevcuttur: 2007-2010 arasında 40,793 yeni katılımcı (11-12 yaş kızlarda okul aşılması, 20 yaşa kadar telafi aşılması)

HPV Genoprevalansının Aşılama Öncesi ve Sonrası Hızları



HPV Aşılmasının Erken Etkileri (NHANES Survey) ABD

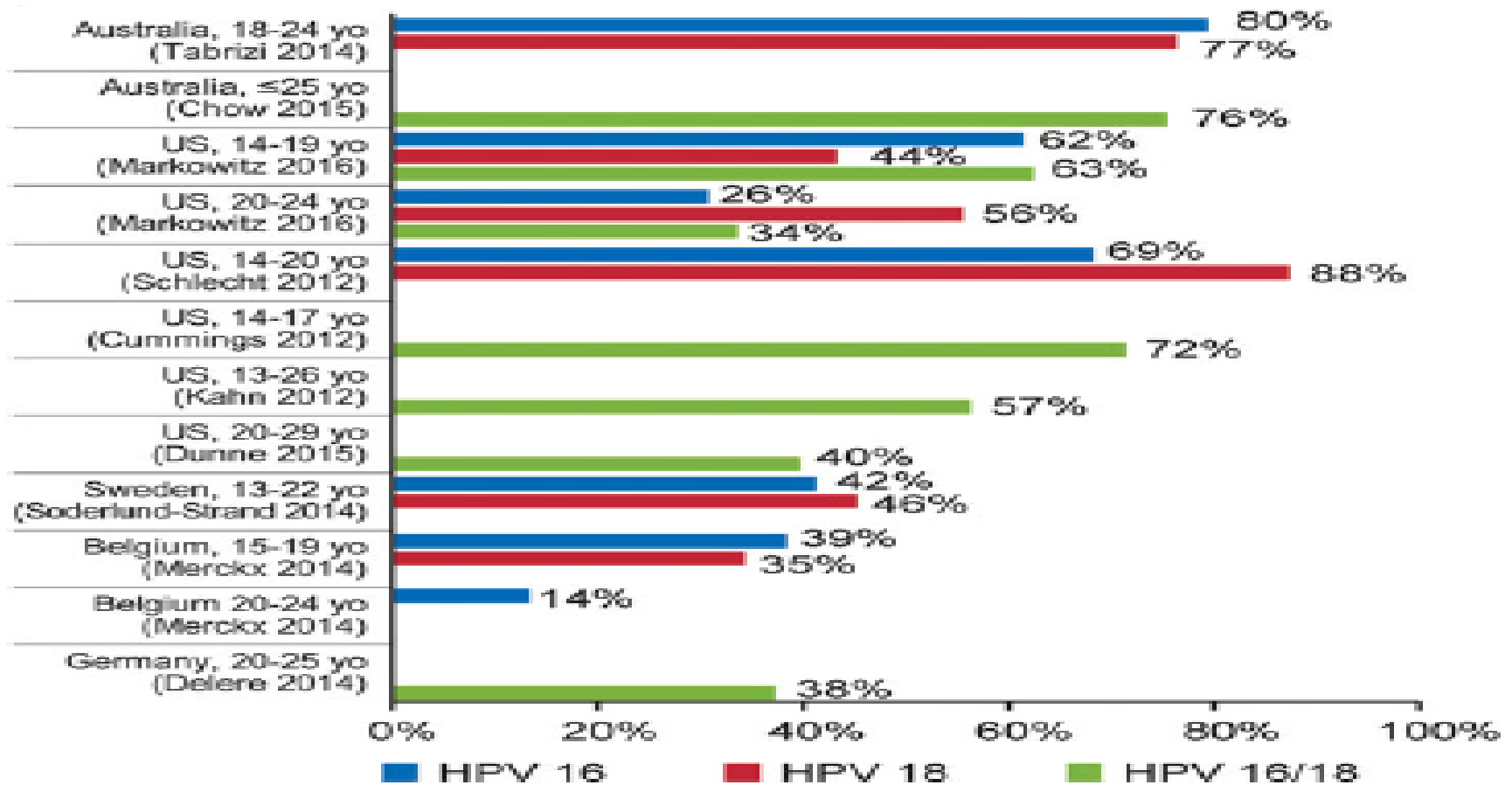
14-19 Yaş kızlarda HPV-tip prevalansı (ABD)



Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience

Suzanne M. Garland,¹ Susanne K. Kjaer,² Nubia Muñoz,³ Stan L. Block,⁴ Darron R. Brown,⁵ Mark J. DiNubile,⁶ Brianna R. Lindsay,⁶ Barbara J. Kuter,⁶ Gonzalo Perez,^{6,7} Geraldine Dominiak-Felden,⁸ Alfred J. Saah,⁶ Rosybel Drury,⁸ Rituparna Das,⁶ and Christine Velicer⁶

Aşılama sonrası HPV 16/18 prevalansında azalma



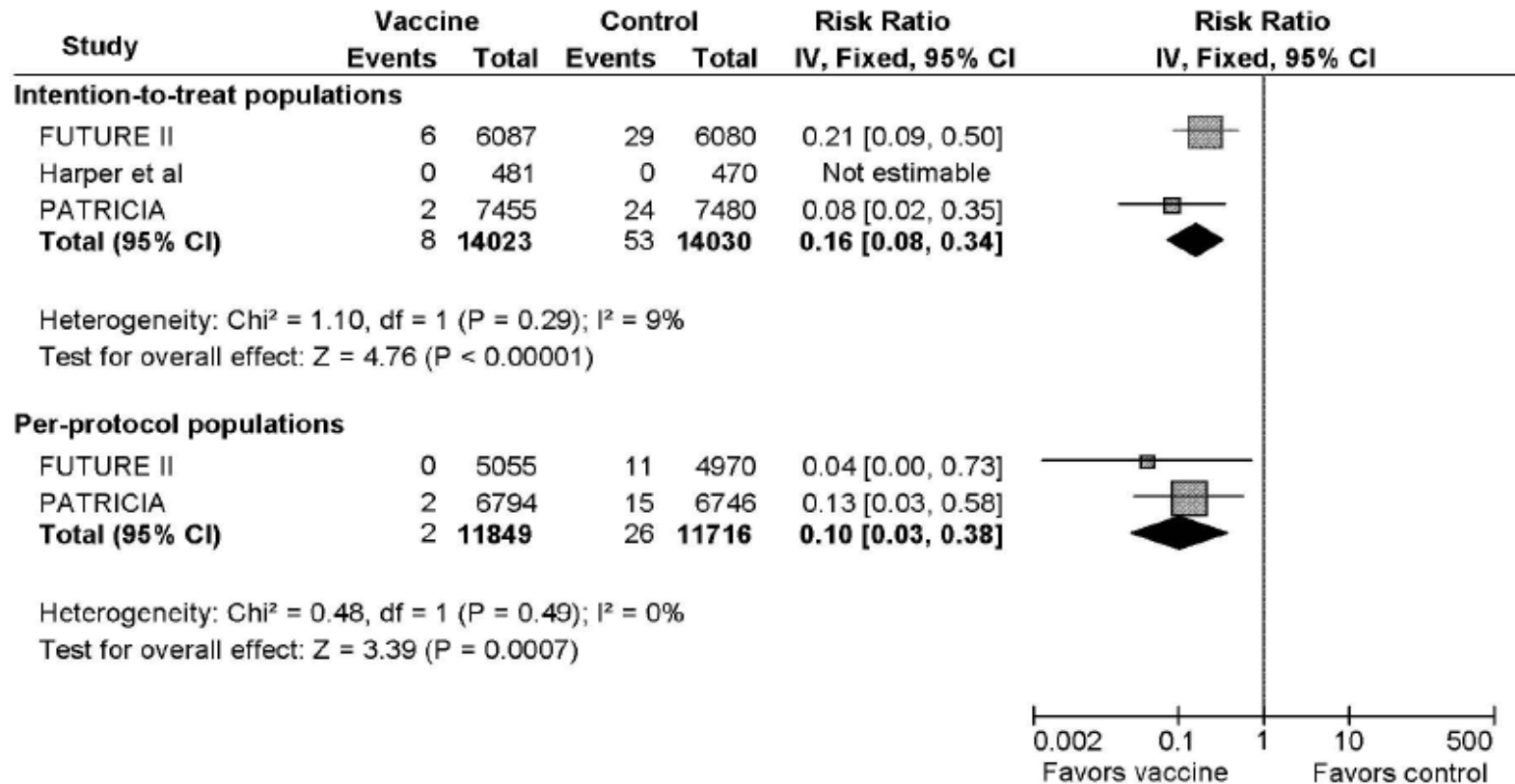
qHPV Aşısının Gerçek Dünya Etkinlik Erken Sonuçları: Özet

qHPV aşılamasından sonra genital siğil oranlarında belirgin düşüş saptanmıştır

Global olarak qHPV aşısıyla aşılanan genç kadınlarda HPV enfeksiyonu ve ilişkili hastalıklarda belirgin düşüş saptanmıştır

Proflaktik Aşıların Etkinliği: Sistematik Bir Review & Meta-Analysis

B. CIN2+ associated with HPV 18



HG SIL Tedavisi Sonrası HPV Aşılması

- 2007-2010 737 olgu
- LEEP yapıp takip edilen CIN 2-3
 - Aşılanan 360 olgu
 - Aşılanmamış 377 olgu
- İlişkili HPV tipleriyle rekürren hastalık:
 - Aşılı grupta % 2.5
 - Aşılanmamış grupta % 8.5

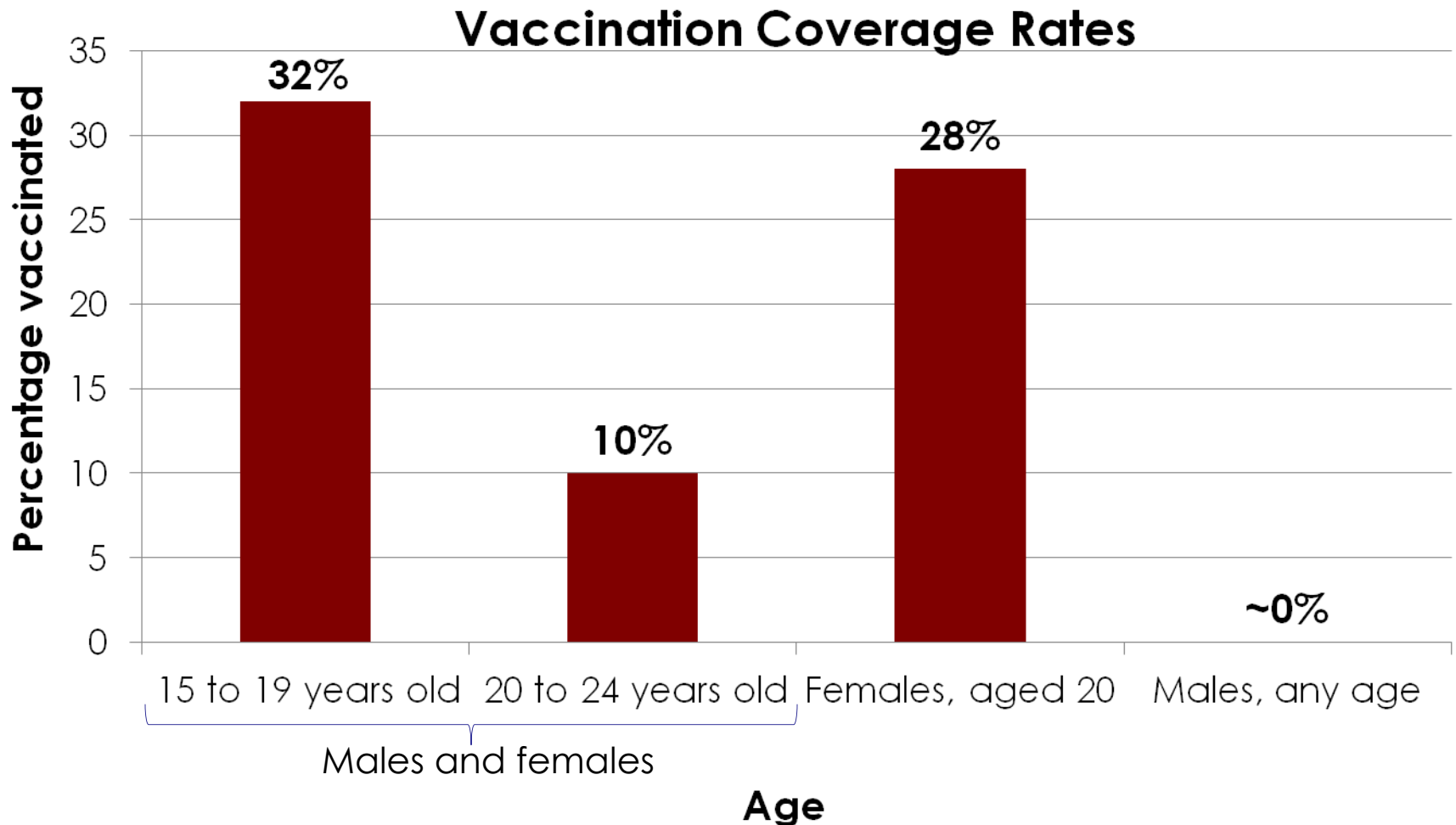
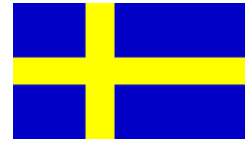
(HR=2.840; CI: 1.335-6.042; p<0.01)

HPV Aşılması Sonrası Seksüel Davranış

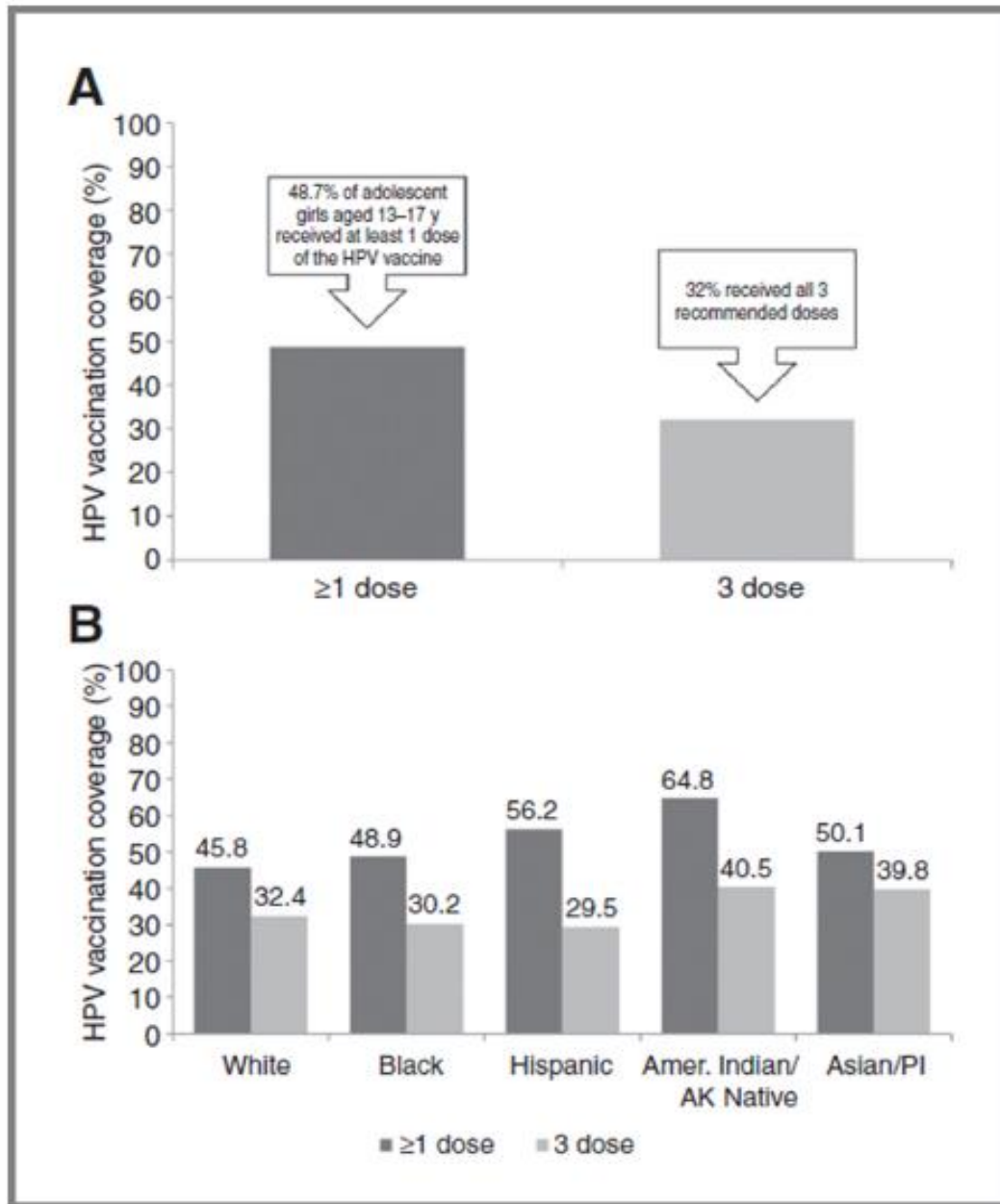
- 339 olgu (13-21 y kızlar)
seksüel ilişkide bulunmamış % 42.5
önceden seksüel ilişkide bulunmuş % 57.5
olguda STI açısından devam eden
dönemde OR 0.13, 95% [CI] 0.03–0.69)
- HPV aşılamaından sonra seksüel davranış değişikliği gösterilememiştir.

| | All (<i>n</i> = 339) | Sexually Experienced at Baseline (<i>n</i> = 195) | Sexually Inexperienced at Baseline (<i>n</i> = 144) | <i>P</i> value ^a |
|--|-----------------------|--|--|-----------------------------|
| | Mean (SD) | Mean (SD) | Mean (SD) | |
| Risk perceptions (5-item subscales) | | | | |
| Need for safer sexual behaviors ^b | 1.6 (1.6) | 1.6 (1.7) | 1.5 (1.4) | 0.59 |
| STI risk perceptions ^c | 3.9 (2.0) | 3.7 (2.1) | 4.0 (2.0) | 0.18 |

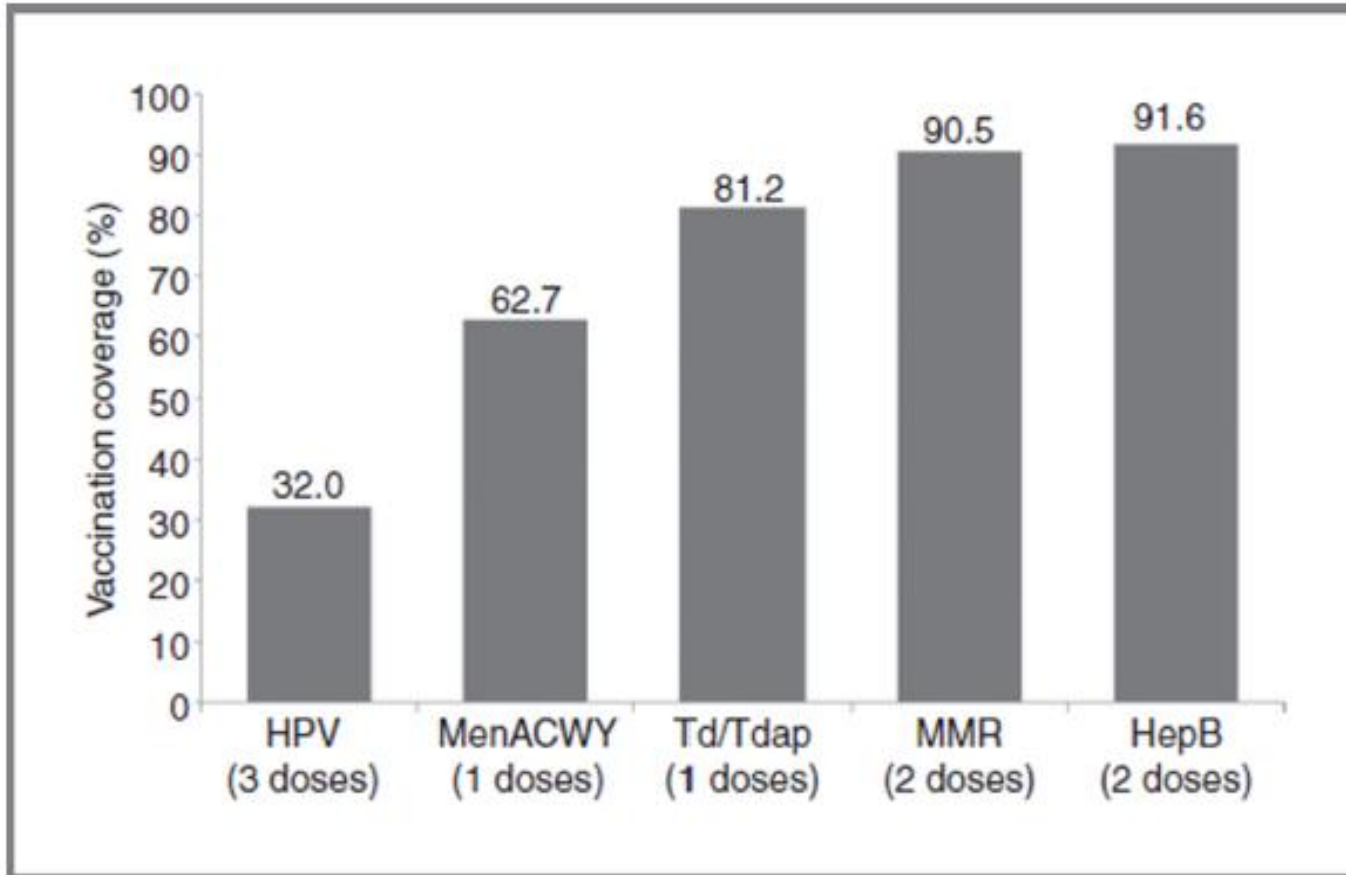
İsveç'te qHPV Aşısında uyum



qHPV = quadrivalent HPV.



ABD’de HPV Aşı Protokolu Uyumu (13-17 yaş)



ABD'de Aşı Protokolu Uyumu (13-17 yaş)

HPV Aşıları Uygulama

Temel hedef 11-12 yaş kız ve erkekler

Tercihan seksüel aktivite başlamadan

Catch-up (Telafi) aşılama 13-26 yaş kadınlar; özel durumlar hariç 13-21 yaş erkekler

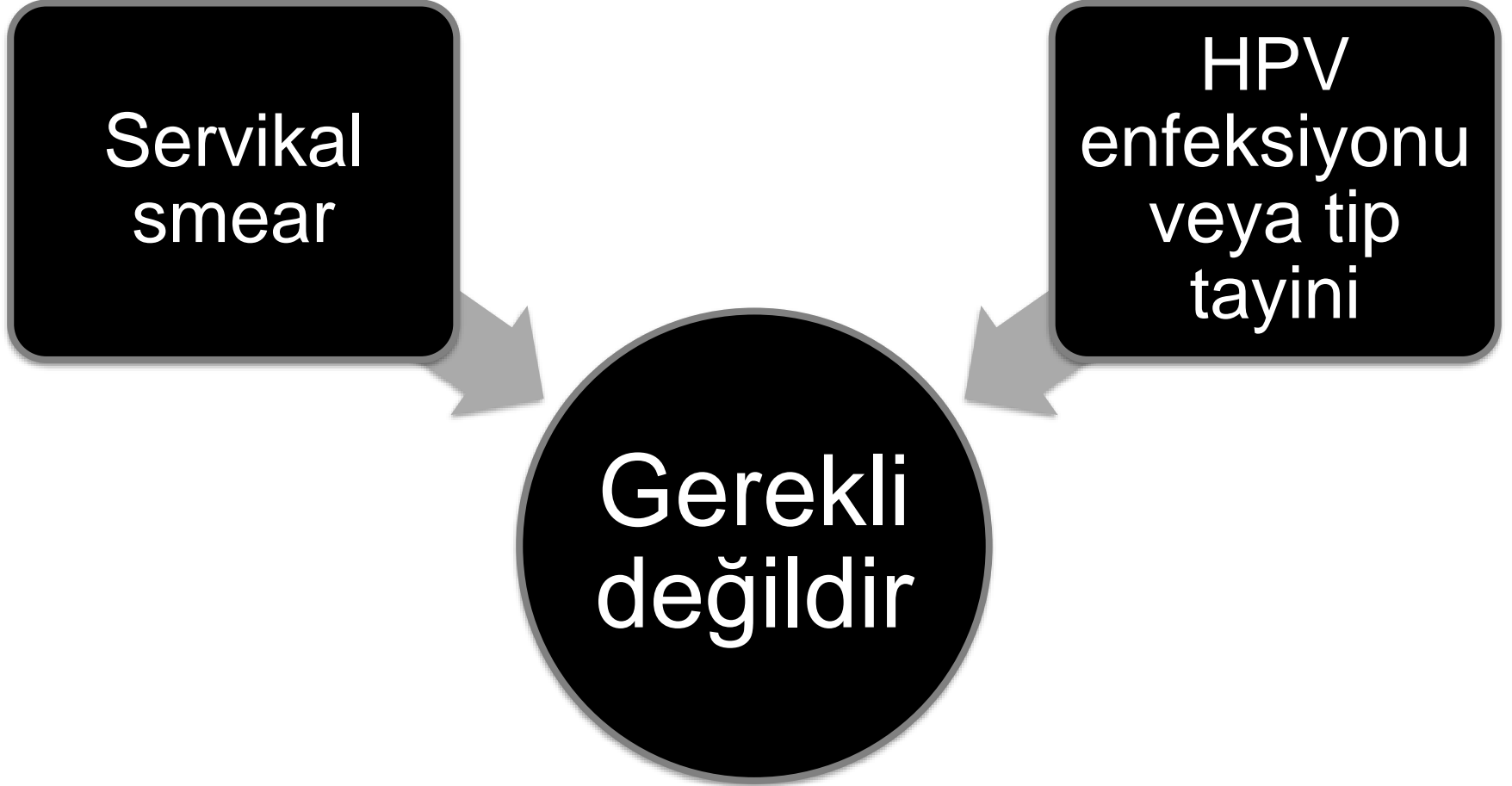
45 Yaşa kadar kadınlarda endikasyonludur, bHPV'de yaş üst sınırı yoktur

Aşı Öncesi

Servikal
smear

HPV
enfeksiyonu
veya tip
tayini

Gerekli
değildir



2 doz vs 3 doz

Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women A Randomized Clinical Trial

qHPV aşısı

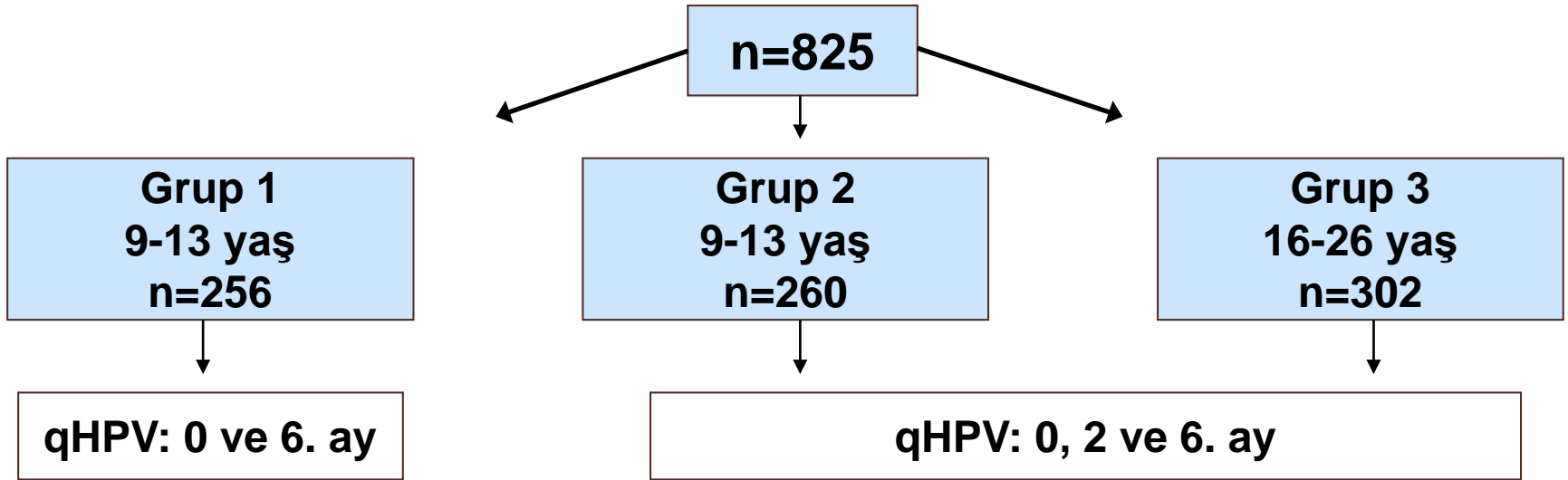
Faz 3
çalışma

Kanada hükümeti destekli



Primer amaç: 2 ve 3 doz takvimlerinde HPV 16/18 Ab
cevabı

Çalışma Dizaynı



Primer sonuç: 7. ayda (son dozdan 1 ay sonra) anti-HPV 16 and 18 geometrik ortalama titreleri

Orta dönem takip

Geometrik ortalama antikör titresi oranları
Grup 1/Grup 2

| | 24. ay | 36. ay |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Anti-HPV 6 | 0.78 (0.62-0.97) | 0.65 (0.46-0.90) |
| Anti-HPV 11 | 0.87 (0.70, 1.09) | 0.74 (0.53, 1.03) |
| Anti-HPV 16 | 0.82 (0.65, 1.02) | 0.82 (0.56, 1.20) |
| Anti-HPV 18 | 0.49 (0.39, 0.68) | 0.44 (0.26, 0.74) |

Non-inferiority: >0.5



PR Newswire

Send a release
Become a client
For journalists
Global sites >

Search Regulatory News Search

Products & Services News Releases

27 Şubat 2014

MSD

**European Medicines Agency's Committee
for Medicinal Products for Human Use'dan
Gardasil'in**

**9-12 yaş arası adolesan kız ve erkeklerde
2 doz uygulama için
olumlu görüş aldığını duyurur**

"We are delighted of the CHMP's positive opinion, said Dr Benoit Soubeyrand, Director, Medical Affairs Europe for Sanofi Pasteur MSD "and we are very proud to be able to propose a simplification of the dosing regimen of this important vaccine, which may enable better vaccine coverage in adolescent girls and boys."

The European licence application is supported by the results of a study performed in Canada by Dobson et al. ^[(1)] It demonstrates that antibody levels 1 month after a 2 dose schedule (0,6 months) of Gardasil in 243 girls 9-13 years old are non-inferior to the ones observed 1 month after a 3-dose schedule (0, 2, 6 months) in 272 16-26 years old women, population in which efficacy has

18 Dec, 2013, 08:00 GMT

Pivotal Study of Investigational
9-Valent HPV Vaccine Demonstrates
Additional Protection Against
HPV-Related Disease

04 Nov, 2013, 12:30 GMT

Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule

Results from a randomized study

Barbara Romanowski,^{1,*} Tino F. Schwarz,² Linda M. Ferguson,³ Klaus Peters,⁴ Marc Dionne,⁵ Karin Schulze,⁶ Brian Ramjattan,⁷ Peter Hillemanns,⁸ Grégory Catteau,⁹ Kurt Dobbelaere,⁹ Anne Schuind¹⁰ and Dominique Descamps⁹

CERVARIX

9-14 yaş aralığında 2 doz aşılama yeterli
– Yüksek immünolojik yanıt

Cervarix 1+1 Doz Onayı

- İlk dozu 9-14 yaş arasında 2 dozluk aşılama
 - 9-14 yaş arası: 0- 6. ay olacak şekilde 2 doz
 - 14 yaş ve üstü: 0-1- 6. aylar olacak şekilde 3 doz
- Uygulama pozolojisinde üst yaş sınır bulunmamaktadır.

HPV Aşıları Kime ve Nasıl (EMA)

- **bHPV**

- 9-14 yaş kızlar iki doz (0.- 6. ay)

- >15 yaş kızlar ve kadınlarda 3 doz

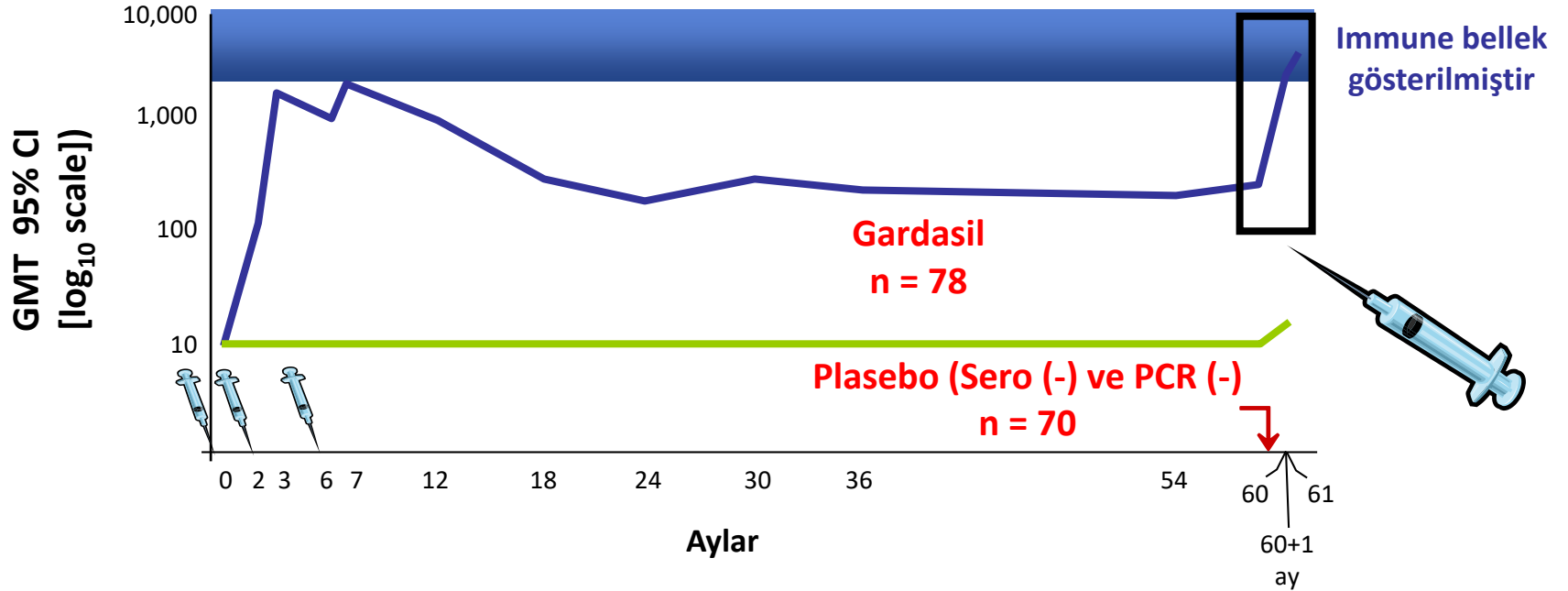
- **qHPV**

- 9-13 yaş kız ve erkeklerde iki doz
(0.-6. ay)

Tek Doz ???

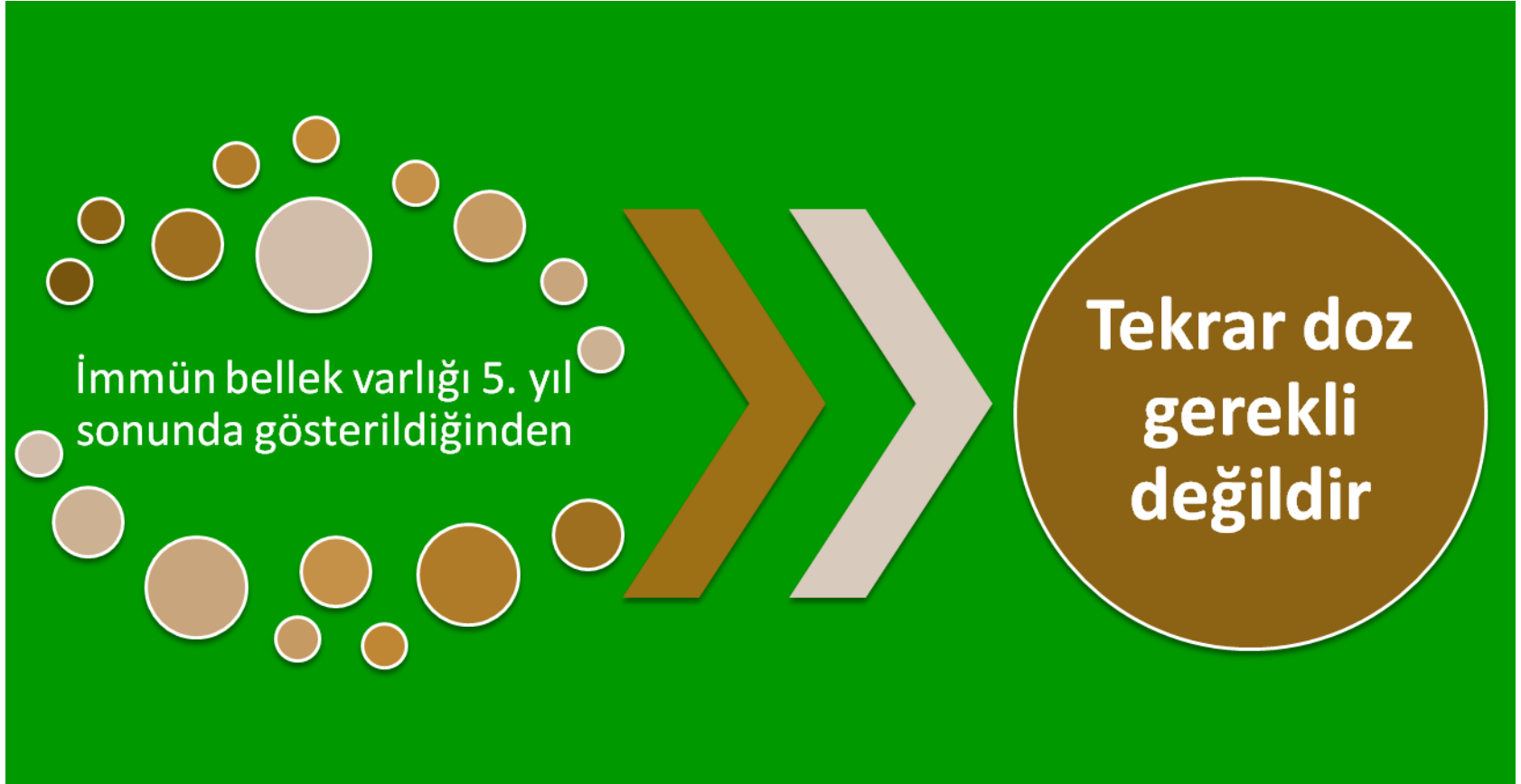
Henüz klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir bilgi olmamakla birlikte, NCI Costa Rica çalışmasında tek doz aşı uygulanan olgularda da stabil ve uzun süreli serum antikoru elde edildiği saptanmıştır.

İmmün Bellek



Aşılama 0., 2. ve 6. aylar
Immune challenge 60. ay

Tekrar Doz (Rapel)



A Randomized, Observer-Blinded Immunogenicity Trial of Cervarix[®] and Gardasil[®] Human Papillomavirus Vaccines in 12-15 Year Old Girls

Eve Draper¹, Sara L. Bissett¹, Rebecca Howell-Jones², Pauline Waight⁴, Kate Soldan², Mark Jit³, Nicholas Andrews³, Elizabeth Miller⁴, Simon Beddows^{1*}

1 Virus Reference Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom, **2** HIV/STI Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom, **3** Statistics, Modelling and Economics Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom, **4** Immunisation, Hepatitis and Blood Safety Department, Health Protection Agency, London, United Kingdom

Abstract

Background: The current generation of Human Papillomavirus (HPV) vaccines, Cervarix[®] and Gardasil[®], exhibit a high degree of efficacy in clinical trials against the world's most common HPV genotypes represented in the vaccines (HPV16 and HPV18). High levels of neutralizing antibodies are elicited against the vaccine types, consistent with preclinical data showing that neutralizing antibodies can mediate type-specific protection in the absence of other immune effectors. The vaccines also confer protection against some closely related non-vaccine HPV types, although the vaccines appear to differ in their degree of cross-protection. The mechanism of vaccine-induced cross-protection is unknown. This study sought to compare the breadth and magnitudes of neutralizing antibodies against non-vaccine types elicited by both vaccines and establish whether such antibodies could be detected in the genital secretions of vaccinated individuals.

Methods and Findings: Serum and genital samples were collected from 12–15 year old girls following vaccination with either Cervarix[®] (n = 90) or Gardasil[®] (n = 102) HPV vaccine. Serum-neutralizing antibody response against non-vaccine HPV types were broader and of higher magnitude in the Cervarix[®], compared to the Gardasil[®], vaccinated individuals. Levels of neutralizing antibody response in genital secretions were closely associated with those found in the serum (r = 0.869), with Cervarix[®] having a median 2.5 (inter-quartile range, 1.7–3.5) fold higher geometric mean HPV-specific IgG ratio in serum and genital samples than Gardasil[®] (p = 0.0047). There was a strong positive association between cross-neutralizing antibody seropositivity and available HPV vaccine trial efficacy data against non-vaccine types.

Conclusions: These data demonstrate for the first time that cross-neutralizing antibodies can be detected at the genital site of infection and support the possibility that cross-neutralizing antibodies play a role in the cross-protection against HPV infection and disease that has been reported for the current HPV vaccines.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

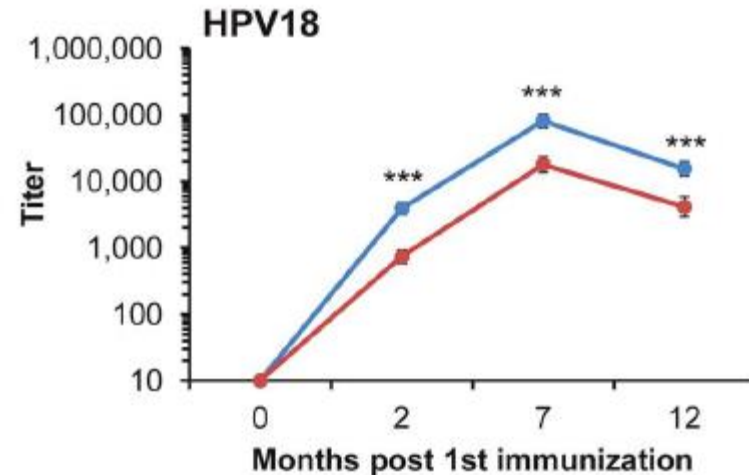
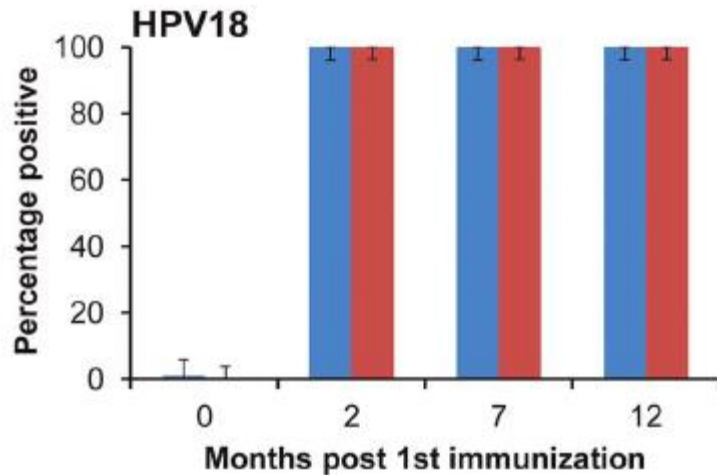
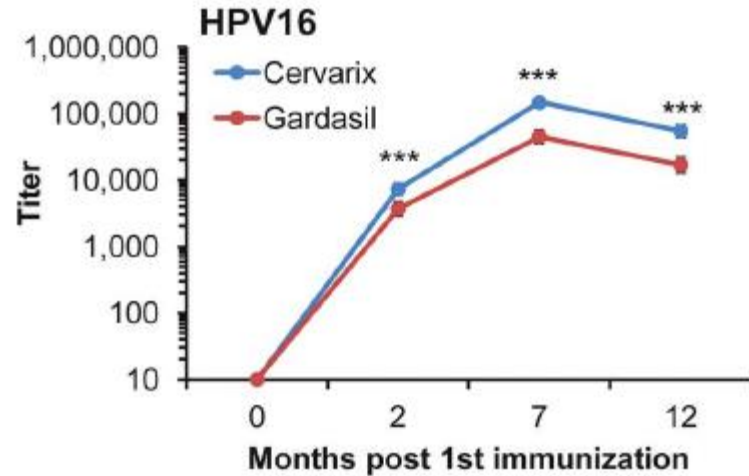
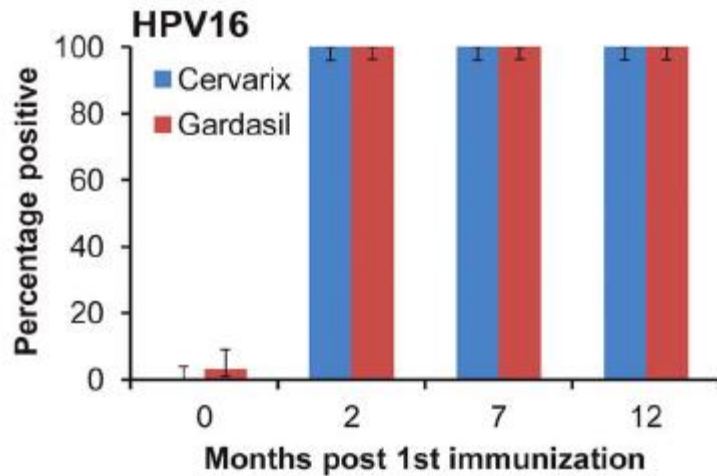
Received October 24, 2012; Accepted March 12, 2013; Published May 1, 2013

PLOS ONE | www.plosone.org

supported by the United Kingdom Medical Research Council

May 2013 | Volume 8 | Issue 5 | e61825

NÖTRALİZAN ANTİKOR ORANLARI VE GMT



Cervarix (mavi)

Gardasil (kırmızı)

GENİTAL SEKRESYONLARDA NÖTRALİZAN ANTİKOR ORANLARI VE GMT

Genital sekresyonlardaki nötralizan antikor seviyeleri Cervarix'de 2,5 kat daha fazla elde edilmiştir.

İlk kez genital bölgede cross-neutralizing antikorlar gösterilmiştir

Cross-neutralizing antikorların HPV enfeksiyonuna karşı korumada rol alabileceğini desteklemektedir

Cervarix (mavi)

Gardasil (kırmızı)

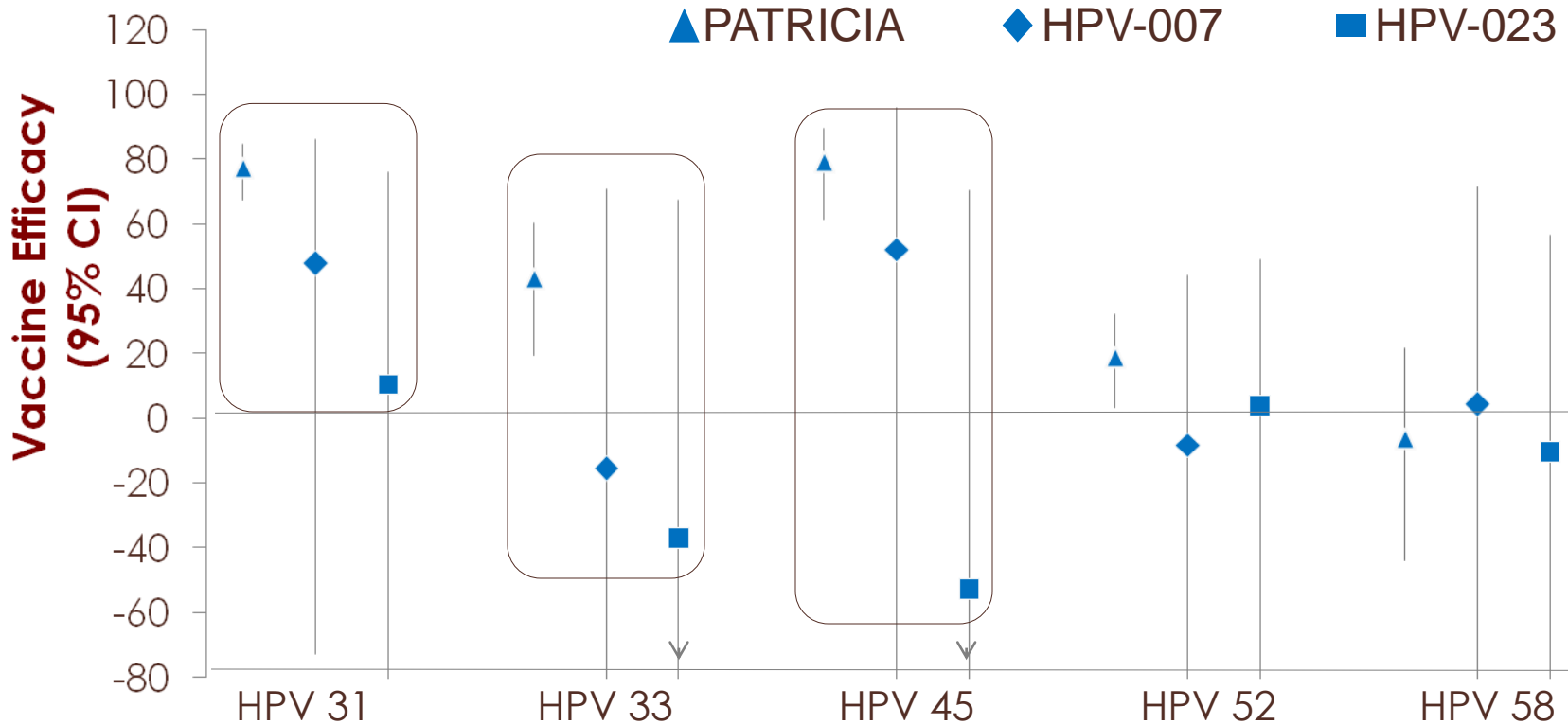
Çapraz Koruma Aşı Etkinliği (Costa Rica Çalışması Sonuçları)

- HPV tip 31, 33 ve 45'e karşı kısmi etkinlik gözlenmişken aşılamadan sonraki 4. yılın sonunda düşüş görülmüştür
- HPV 31 için üç marker'la (HPV 16 Ab seviyeleri, HPV 31 nötralizasyon potansiyeli ve HPV 16 aviditesi) multivaryan OR 0.51 (CI 95%: 0.33-0.80)

Marker'lardan hiçbiri HPV 45 ve herhangi bir diğer HPV ile belirgin koruma ilişkisi gösterememiştir

Etki süresi açısından 6 aydan uzun süren persistan enfeksiyona karşı çapraz etkinlik: Bivalan Aşı Çalışmaları

En kısa takip süresine sahip çalışmadan (PATRICIA, ~4 yıl) uzun süreli takip çalışmalarına kadar (HPV-007, ~6 yıl; HPV-023, 9+ yıla kadar) etkinliğin zaman içinde azaldığı görülmekte.



Çapraz korumanın süresi ?

- Mevcut veriler 4 yıl sonunda, bivalan aşı ile oluşan çapraz koruma azalmaya başlamaktadır¹⁻⁴
- Şu anda 4 valanlı aşı ile oluşan çapraz koruma ile ilgili veri olmamakla birlikte, bunun da kısa süreli olacağı düşünülmektedir.

1. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:89–99. 2. Wheeler CM et al. *Lancet Oncol.* 2012;13:100–110. 3. Brown D, for the GARDASIL investigators. Presented at: 27th International Papillomavirus Conference; September 17–22, 2011; Berlin, Germany. Abstract P-18.13. 4. GlaxoSmithKline clinical study register. <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>. Human Papillomavirus Types 16 and 18 Vaccine. GSK Study ID 109616 (Y7). Accessed January 26, 2012.

WHO Assessment of Cross-Protection

WHO, Weekly Epidemiological Record 2011

« Cross-protection has been shown for both vaccines for a proportion of women who are HPV-naive at baseline (...). It is difficult to compare cross-protection because multiple types of HPV may be detected in many lesions. Determining which HPV type caused the lesions is problematic. Furthermore, the trials assessed different populations and used different clinical and laboratory methods. The clinical relevance and duration of cross-protection is unknown. »

Sonuç

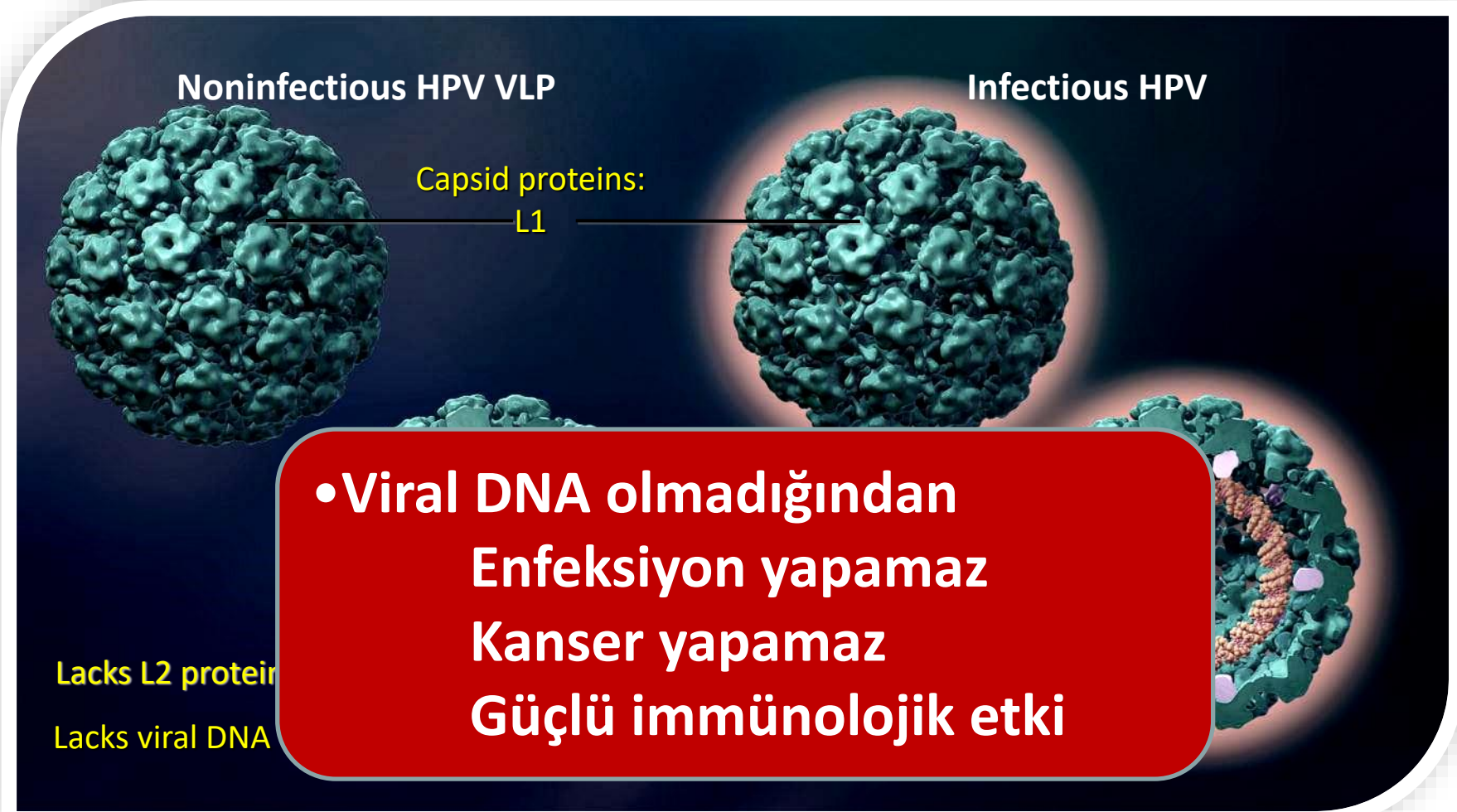
- HPV aşıları
 - Klinik etkinliği yüksek düzeyde ve uzun süreli
 - Toplumda hastalık yükünü azaltmada etkili
 - Aşı içinde bulunmayan tiplere karşı koruma sağlayabilir ?
 - Birçok ülkede maliyet-etkin
 - Güvenli

YAN ETKİLER

?

HPV Virus-like Particles (VLPs)

Virüs Benzeri Partikül



Noninfectious HPV VLP

Infectious HPV

Capsid proteins:
L1

Lacks L2 protein

Lacks viral DNA

- Viral DNA olmadığından
Enfeksiyon yapamaz
Kanser yapamaz
Güçlü immünolojik etki

qHPV Aşısı Güvenliği Birçok Yöntemle İzleniyor



1. Bonanni P et al. *Vaccine* 2010;28:4719–4730

2. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vaers.html>. Accessed February 6, 2013

3. Chen RT et al. *Bull World Health Organ.* 2000;78:186–194

4. Baggs J et al. *Pediatrics.* 2011;127(Suppl 1):S45–S53.

Ruhsat Sonrası Yoğun Global Sürveyans

| Çalışma adı | Ülke | Sponsor ve/veya Destek |
|-------------------------------|--|---------------------------|
| Protocol V501-015-021 | Denmark, Iceland, Norway, Sweden | Merck & Co., Inc. |
| Protocol V501-018-11 | North America, Latin America, Europe, Asia | Merck & Co., Inc. |
| Protocol V501-033-00 | Denmark, Iceland, Norway, Sweden | Merck & Co., Inc. |
| Protocol V501-031-00 | United States | Merck & Co., Inc. |
| GARDASIL™ pregnancy registry | Canada, France, United States | Merck & Co., Inc. |
| HPV type distribution | Italy | Sanofi Pasteur MSD |
| HPV surveillance | Belgium | Sanofi Pasteur MSD |
| PGRx autoimmune disease study | France | Sanofi Pasteur MSD |
| HPV-EST | France | Sanofi Pasteur MSD |
| REMPAR HPV | France | Sanofi Pasteur MSD |
| CRISAP-RA | France | Sanofi Pasteur MSD |
| EFFICAE | France | Sanofi Pasteur MSD |
| HPV surveillance | Sweden | Sanofi Pasteur MSD |
| EudraVigilance | Europe | EMA, national authorities |
| HPV surveillance | Australia | National |
| HPV surveillance | Canada | National |
| GARDASIL™ monitoring | United States | CDC, national |

CDC=Centers for Disease Control and Prevention.

Bonanni P et al. Vaccine. 2010;28:4719–4730.

Klinik Çalışmada Güvenlik: Sonuçlar

- Gruplar arasında şiddetli yan etki açısından fark yok
- Plasebo grubunda yeni tıbbi sorunlar daha çok
- Allerjik reaksiyonlar veya diğer immün durumlar için bulgu yok
- Aşı grubunda daha çok enjeksiyon yeri yan etki ve hafif ateş var
- Yan etkiye bağlı aşığı yarım bırakma çok nadir

^aAluminum içeren veya içermeyen.

^bTekrarlayan vajinal kanama, gastroenteritis, bronkospasm, ulseratif kolit, kombine baş ağrısı ve HT.

^cHipersensitivite, soğuk algınlığı/baş ağrısı/ateş.

AE=adverse event; SAE=serious AE.

Tüm toplumda şiddetli yan etki

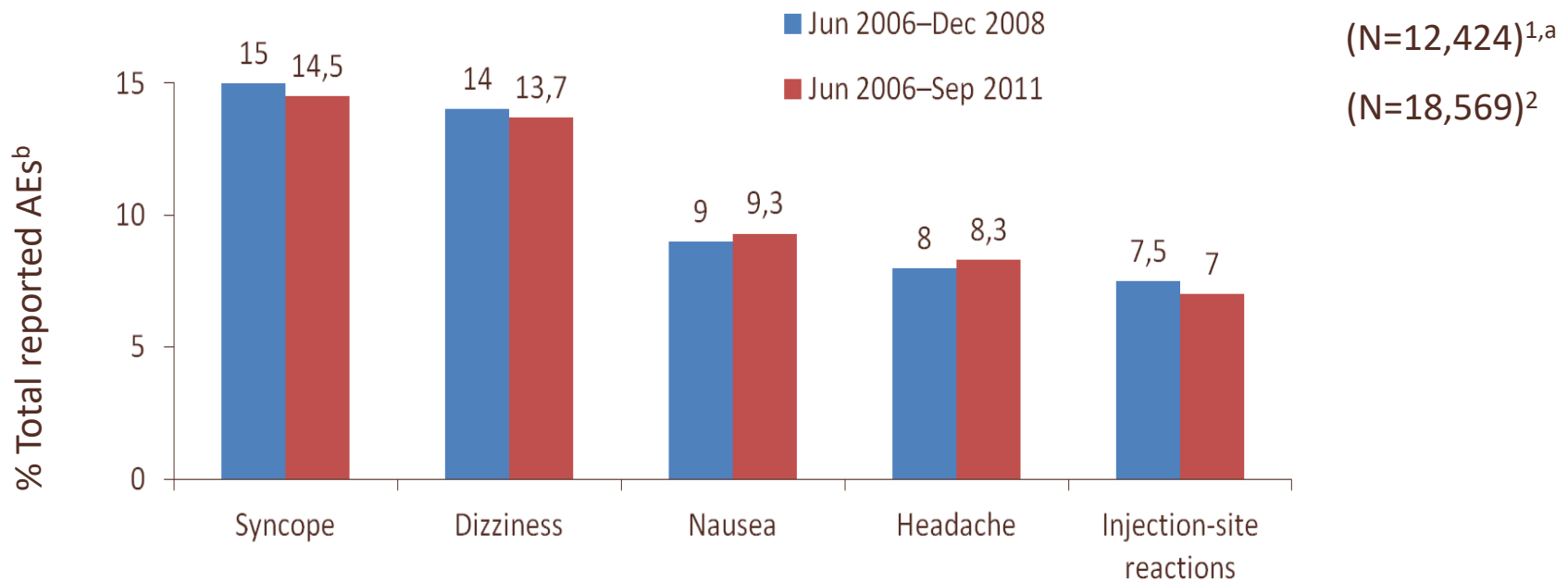
| | Aşı (n=11,778) n (%) | Plasebo ^a (n=9,686) n (%) |
|---------------------|----------------------------|--|
| Sistemik | 107 (0.9) | 103 (1.1) |
| Tedavi-gerektiren | 5 (0.04) ^b | 2 (0.02) ^c |
| Enj yeri ile ilgili | 1 (0.01) | 0 (0) |

Yan etkiye bağlı çalışma kesilmesi

| | Aşı, n (%) | Plasebo, n (%) |
|-------------------|------------|----------------|
| Erken kesme | 24 (0.2) | 18 (0.2) |
| Tedavi gerektiren | 10 (0.1) | 7 (0.1) |
| Şiddetli yan etki | 11 (0.1) | 9 (0.1) |

qHPV aşısı için Ciddi Olmayan VAERS sistemine bildirilen yan etkiler (AE)

2006–2008 ile 2006–2011 karşılaştırması



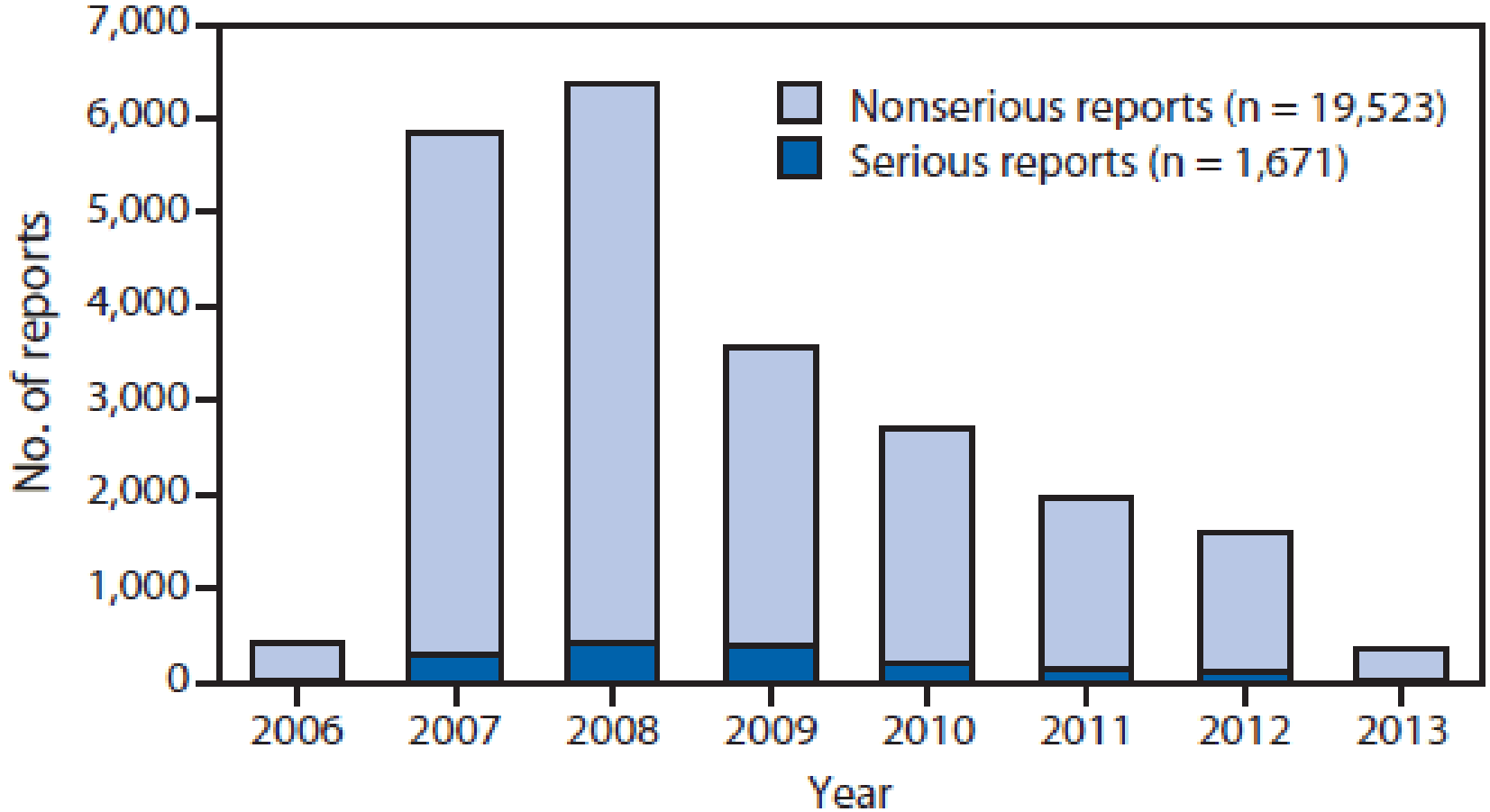
^aTotal includes 772 SAEs.

^bAEs coded using MedDRA preferred terms; more than 1 code may have been assigned to a single event.

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; qHPV=quadrivalent human papillomavirus; SAE=serious AE; VAERS=Vaccine Adverse Event Reporting System.

1. Slade BS et al. *JAMA*. 2009;302:750–757. 2. Gee J. Presented at: Advisory Committee on Immunization Practices Meeting; October 25, 2011; Atlanta, GA.

Yan Etkiler 56 milyon doz aşı



Total yan etkiler (ciddi ve hafif) =

21.194 / 56 Milyon doz

The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)'e göre **ciddi yan etkiler;**

hastaneye yatış, uzamış hastaneye yatış, kalıcı sakatlık, hayatı tehdit eden hastalık veya ölüm

Avustralya Pasif Takip Veri tabanı¹

- **6 milyon doz** dağıtılmış
- **1,534 AE** Haz 2010'dan beri
 - Genellikle aşı bölgesi hafif reaksiyonları
 - 16 anafilaksi bildirim; diğer çocukluk ve adolesan aşıları ile karşılaştırılabilir tahmini milyonda 2.6 görülme oranı
 - 133 ürtiker bildirim
 - Demyelizan bozukluk oranı şans eseri bulunabilecek sayıya eşit
- Atfedilebilir ölüm yok
- qHPV aşısı için bildirilen AE'ler az ve diğer yeni aşılar ile karşılaştırılabilir sayıdadır

| Yan Etki (AE) | n (%) |
|--|------------|
| Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu | 294 (19.1) |
| Baş ağrısı ^a | 316 (20.5) |
| Baş Dönmesi ^{a,b} | 214 (13.9) |
| Bulantı | 237 (15.4) |
| Yorgunluk ve Laterji | 152 (10) |
| Ateş | 148 (9.6) |
| Bayılma ^b | 134 (8.7) |
| Genel Olarak iyi hissetmeme ^a | 123 (8) |
| Kusma | 123 (8) |

Ölümler

- Klinik çalışmalarda 32 ölüm bildirilmiştir
- **Bu ölümlerin hiçbiri aşıya bağlı değildir**
- **Ölüm nedenleri**
 - Viral hastalıklar; akut myokardit, meningoensefalit, influenza B viral sepsisi
 - Kardiyomyopatiye bağlı kalp aritmisi
 - Diabetik ketoasidoz
 - Epilepsi tanılı hastada epilepsi krizi
 - Pulmoner emboli, DVT
 - İlaç alışkanlığı olan olgularda ilaç yüksek dozu
 - Trafik kazası
 - Diğer ilaçlar
 - Cinayet

The Vaccine Adverse Event Reporting System (**VAERS**),

The Vaccine Safety Datalink (**VSD**),

The Clinical Immunization Safety Assessment (**CISA**) Network

<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Vaccines/HPV/jama.html>

Otoimmün Hastalıklar

Summary of Girls and Women 9 Through 26 Years of Age Who Reported an Incident Condition Potentially Indicative of a Systemic Autoimmune Disorder After Enrollment in Clinical Trials of GARDASIL, Regardless of Causality

| Conditions | GARDASIL (N = 10,706) | AAHS Control* or Saline Placebo (N = 9412) |
|-------------------------------------|--------------------------|--|
| | n (%) | n (%) |
| Arthralgia/Arthritis/Arthropathy** | 120 (1.1) | 98 (1.0) |
| Autoimmune Thyroiditis | 4 (0.0) | 1 (0.0) |
| Celiac Disease | 10 (0.1) | 6 (0.1) |
| Diabetes Mellitus Insulin-dependent | 2 (0.0) | 2 (0.0) |
| Erythema Nodosum | 2 (0.0) | 4 (0.0) |
| Hyperthyroidism*** | 27 (0.3) | 21 (0.2) |
| Hypothyroidism† | 35 (0.3) | 38 (0.4) |
| Inflammatory Bowel Disease‡ | 7 (0.1) | 10 (0.1) |
| Multiple Sclerosis | 2 (0.0) | 4 (0.0) |
| Nephritis¶ | 2 (0.0) | 5 (0.1) |
| Optic Neuritis | 2 (0.0) | 0 (0.0) |
| Pigmentation Disorder§ | 4 (0.0) | 3 (0.0) |
| Psoriasis# | 13 (0.1) | 15 (0.2) |
| Raynaud's Phenomenon | 3 (0.0) | 4 (0.0) |
| Rheumatoid Arthritis†† | 6 (0.1) | 2 (0.0) |
| Scleroderma/Morphea | 2 (0.0) | 1 (0.0) |
| Stevens-Johnson Syndrome | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| Systemic Lupus Erythematosus | 1 (0.0) | 3 (0.0) |
| Uveitis | 3 (0.0) | 1 (0.0) |
| All Conditions | 245 (2.3) | 218 (2.3) |

ABD Ruhsat sonrası Güvenlilik izlemi: Otoimmün Güvenlilik Sonuçları¹

- qHPV aşılamasından sonra otoimmünite ile ilgili her hangi bir güvenlilik sinyali alınmamıştır
- Aşılama zamanı, doz şeması, ve yaş ile daha önceden belirlenmiş otoimmün durumlar için ilişki gösterilmemiştir

| Hastalık | Aşılanan | Aşısız | İnsidans Oranı (95% CI) |
|-----------------------------------|---------------------------|--------|----------------------------|
| | İnsidans/100,000 Kişi-Yıl | | |
| Graves Hastalığı | 18.2 | 25.8 | 0.72 (0.50–1.01) |
| Hashimoto Hastalığı | 104.8 | 81.1 | 1.29 (1.08–1.56) |
| Tip 1 Diyabet | 10.3 | 18 | 0.57 (0.47–0.73) |
| ITP | 6.8 | 5.9 | 1.16 (0.85–1.83) |
| JRA | 3.4 | 7.7 | 0.48 (0.26–0.91) |
| MS | 3.4 | 2.5 | 1.37 (0.74–3.2) |
| Optik Nörit | 5.7 | 3.9 | 1.45 (1.00–2.91) |
| Diğer demyelizan CNS Hastalıkları | 1.1 | 1.6 | 0.71 (0.38–2.13) |
| RA | 4.6 | 7 | 0.71 (0.39–1.45) |
| SLE | 11.4 | 10.3 | 1.07 (0.69–1.6) |
| Uveit | 8 | 11.9 | 0.67 (0.49–1.02) |

CI=confidence interval; CNS=central nervous system; ITP=immune thrombocytopenia; JRA=juvenile rheumatoid arthritis; MS=multiple sclerosis; qHPV=quadrivalent human papillomavirus; RA=rheumatoid arthritis; SLE=systemic lupus erythematosus.

Sağlık otoriteleri arasındaki konsensus (FDA, CDC, WHO, EMA, ECDC)

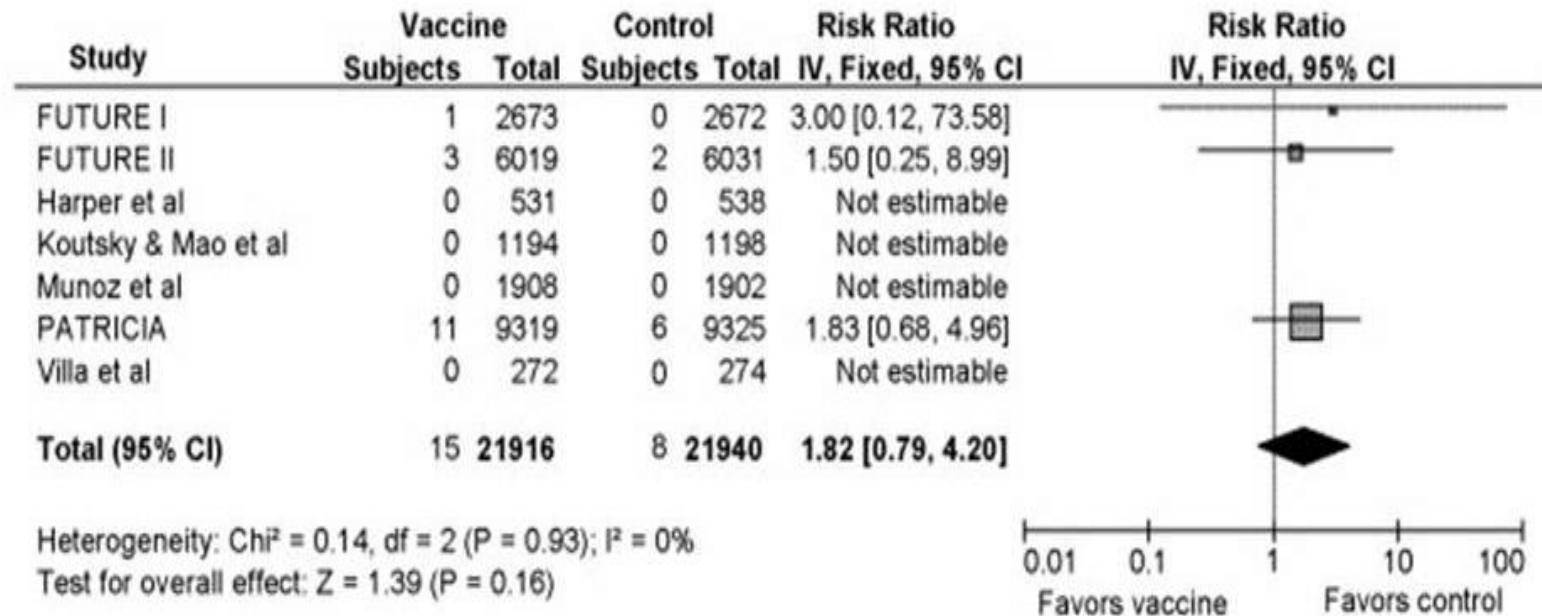
- Bugüne kadar devam eden gözlemsel çalışmalar qHPV aşısı için güvenlilikle ilgili endişe ortaya çıkarmamıştır¹⁻⁶
- Ruhsatlama sonrası erkeklerde görülen advers etkiler kadınlarda veya ruhsat öncesi yapılan çalışmalardaki advers etkilerden farklı değildir¹
- Her iki cinste de güvenlilik verilerinin izlenmesine devam edilmesi önerilmektedir¹⁻⁶

CDC=Centers for Disease Control and Prevention; ECDC=European Centre for Disease Prevention and Control; EMA=European Medicines Agency; FDA=Food and Drug Administration; qHPV=quadrivalent human papillomavirus; WHO=World Health Organization.

1. Harrington T. Presented at: National Foundation of Infectious Diseases 15th Annual Conference on Vaccine Research; 7-9 May, 2012; Baltimore, MD. Presentation 3B. 2. Gee J. Presented at: Advisory Committee on Immunization Practices Meeting; October 25, 2011; Atlanta, GA. 3. Gardasil Pediatric Utilization and Safety Review for the Pediatric Advisory Committee Meeting — May 7-8, 2012. Food and Drug Administration website. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM302352.pdf>. Accessed February 6, 2013. 4. World Health Organization (WHO). *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:37-40. 5. Gardasil: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. European Medicines Agency website. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf. Accessed February 6, 2013. 6. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf. Accessed February 6, 2013.

Proflaktik Aşıların Güvenliği: Sistematik Review & Meta-Analysis

B. Injection-related serious adverse events



Yan Etkiler

Aşı canlı veya ölü virus taşımadığından virusa ait enfeksiyon veya benzeri istenmeyen etki mümkün değildir

Aşı yerinde enjeksiyona bağlı;

- Kızarıklık
- Minimal ağrı
- Şişlik
- Hafif ateş

Bulantı, baş dönmesi, göz kararması



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 588 • March 2014

(Replaces Committee Opinion Number 467, September 2010)

Committee on Adolescent Health Care

This Committee Opinion was developed with the assistance of the Immunization Expert Work Group. The document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. This information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

Human Papillomavirus Vaccination

- İçerdiği tiplerle ilişkili % 100 koruma
- Güvenlik profilinde sorun yok.
- Hedef kitlenin ve ebeveynlerinin aşı ile ilgili eğitimi ve yüreklendirilmeleri için jinekologlar daha fazla çaba göstermelidir.

ACOG Önerileri (2014)

Human Papillomavirus Vaccination

ABS

Preve
aged
genita
use in
vaccin
Obste
likely
moth
adole
and p
onset
becau
years
vaccin

HPV aşıları 11-12 yaş kızlar ve erkeklerde HPV ilişkili anogenital kanser ve siğilleri azaltmak için rutin uygulanmalıdır.

95% HPV aşısı kız ve erkeklerde, b HPV aşısı sadece kızlarda onaylıdır

Telafi aşı 26 yaşa kadardır

Gebelikte uygulanmamalıdır, ama aşıdan önce rutin gebelik testi gerekmez

Laktasyonda aşı yapılabilir

Sitolojik tarama aşılı grupta da devam etmelidir.

should be emphasized in all women aged ≥11 years and older, even those who received HPV vaccination before the onset of sexual activity.

il and
nales
ano-
ed for
e not
ge of
e not
ucate
iating
tients
e the
ation
gh 26
efore
ening

Recommendations:

Gender Neutral Vaccination Against HPV

USA

ACIP review and approves the recommendation for the UNIVERSAL vaccination against HPV for boys with the quadrivalent vaccine (Gardasil®)

- Routine use: 11 to 12 years Catch-up: 13 to 21 years
- May be vaccinated: 22 to 26 years



For the prevention of anal cancer and anal pre-cancerous lesions caused by HPV 16 and 18 and for the prevention of genital warts caused by HPV 6 and 11.

Australia

In Australia, ATAGI, recommends vaccination against HPV (Gardasil®), for boys aged 11 to 13 years with 2 years of catch-up. Program got started.



Canada

In Canada, NACI, recommends vaccination against HPV (Gardasil®) for boys aged 9 to 26 years to prevent anal pre-cancerous lesions (AIN) grades 1,2,3, anal cancer and genital warts.

Austria

Ministry of Health announced a male vaccination program to be started February 2014; school based program for Grade 4 = 9years of age

1. MMWR / May 28, 2010 / Vol. 59 / No. 20

2. ACIP meeting 25 October 2011

3. Canada Communicable Diseases Report, An Advisory Committee Statement (ACS) (NACI), January 2012, Vol 37

Tarama Devam Edecek mi?

Kesinlikle evet

- Aşı tüm HPV tiplerine karşı korumaz
- Bazı hanımlar kullanım sürelerine tam uymayabilir ve bu nedenle aşının etkinliği düşebilir
- Daha önce aşının etkilediği bir tip ile enfeksiyon geçirilmiş olabileceğinden o tipe karşı koruma olmayacaktır

Gardasil® Gebelik Sonuçları

| Outcome | Quadrivalent HPV vaccine | | Placebo | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------|---------|--------|
| | No. | (%) | No. | (%) |
| Women with pregnancies | 1,115 | (10.7) | 1,151 | (12.6) |
| No. of pregnancies | 1,244 | | 1,272 | |
| Infants/fetuses with known outcomes | 996 | | 1,018 | |
| Live births* | 621 | (62.3) | 611 | (60.0) |
| Spontaneous miscarriage* | 249 | (25.0) | 257 | (25.2) |
| Late fetal deaths* | 11 | (1.1) | 8 | (0.8) |
| Congenital anomalies* | 15 | (1.5) | 16 | (1.6) |

Source: Food and Drug Administration.

Kategori B

Cervarix® Gebelik Sonuçları

| Güvenlik sonuçları (TVC) | > 25 Y Kadınlar | | |
|----------------------------------|-----------------|---------|---------------------|
| | Cervarix® | HAV 720 | Al(OH) ₃ |
| Gebelik # | 28 | 3 | 20 |
| Gebelik sonuçları, % | | | |
| Normal infant/devam eden gebelik | 82.1 | 100 | 55.0 |
| Premature infant | - | - | - |
| Elektif terminasyon | 10.7 | - | 25.0 |
| Spontan abortus | 7.1 | - | 20.0 |
| Aşılanan grupta gebelik #* | 9 | 2 | 17 |
| Gebelik sonuçları, % | | | |
| Normal infant/devam eden gebelik | 77.8 | 100 | 52.9 |
| Premature infant | - | - | - |
| Elektif terminasyon | 11.1 | - | 29.4 |
| Spontan abortus | 11.1 | - | 17.6 |

Kategori B

Gebelik ve HPV aşı

- Gebelikte başlanmamalıdır
- Aşılamada ilk doz yapıp gebe kalındıysa doğum sonrası “0” dan başlanıp 3 doz yapılmalıdır
- İki doz yapıldıysa 6. ay dozu için gebelik sonrası emzirme dönemine bırakılmalı ve bir yıl içinde yapılmalıdır
- Emzirme döneminde güvenle başlanıp yapılabilir

Mevcut aşılarla kansere karşı en fazla

% 70 koruma

Çapraz koruma ?

Süresi ve klinik önemi belirsiz



**Daha fazla onkojenik HPV'ye karşı koruma
sağlayacak yeni bir aşı ?**

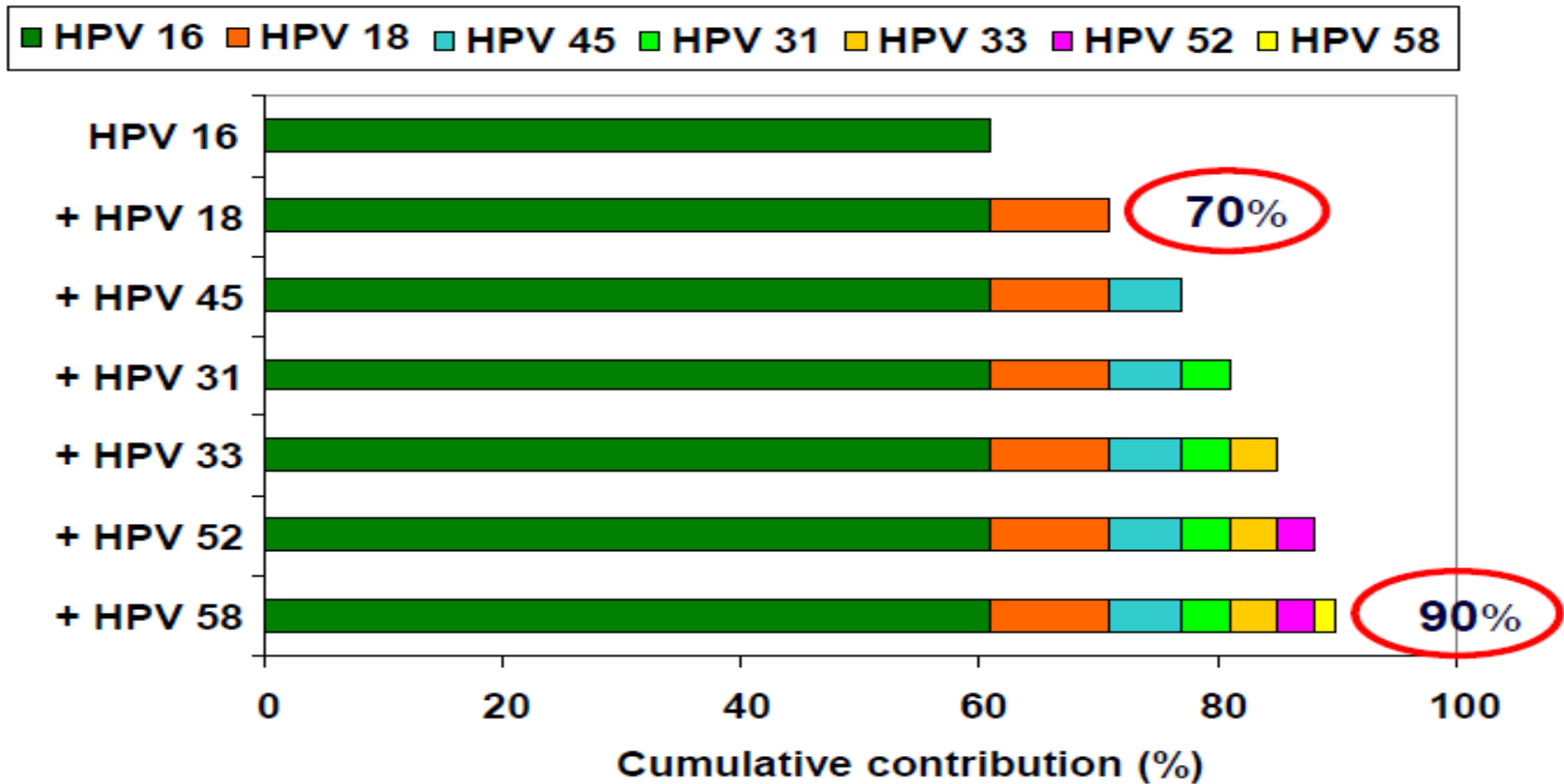
İnvaziv serviks kanserindeki HPV tipleri

8.977 serviks Ca

- % 18.5 tip 31/33/45/52/58
- % 89.4 tip 16/18/31/33/45/52/58

SCC'de % 89.1
AdenoCa'da % 95.5

9vHPV aşısındaki HPV tiplerinin serviks kanserine etkileri



Bölgelere göre HPV 16,18,31,33,45,52,58 sıklığı

Table 1 Relative contribution of HPV 16/18/31/33/45/52/58 in cases of ICC HPV-positive, by region

| World | Africa | Asia | Western/ Central Asia | Eastern Asia | Latin America | South America | Central America | North America | Europe | Oceania |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| (n = 8,977) | (n = 544) | (n = 2,641) | (n = 836) | (n = 1,805) | (n = 3,404) | (n = 2,629) | (n = 775) | (n = 160) | (n = 2,058) | (n = 170) |
| RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) | RC % (95%CI) |

Combinations of HPV types

| | | | | | | | | | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 9 HPV types* | 89.4 (88.8-90.1) | 86.9 (83.8-89.7) | 91.5 (90.4-92.5) | 92.0 (89.9-93.7) | 91.3 (89.9-92.6) | 88.2 (87.0-89.2) | 89.2 (87.9-90.3) | 84.6 (81.9-87.1) | 95.5 (91.2-98.2) | 89.1 (87.7-90.4) | 89.4 (83.8-93.6) |
| 16/18 | 70.8 (69.8-71.7) | 70.3 (66.2-74.0) | 71.6 (69.8-73.4) | 77.5 (74.5-80.3) | 68.9 (66.7-71.1) | 68.2 (66.6-69.8) | 69.4 (67.6-71.1) | 64.4 (60.9-67.8) | 78.8 (71.6-84.8) | 72.8 (70.8-74.7) | 78.2 (71.3-84.2) |
| 31/33/45/52/58 | 18.5 (17.7-19.3) | 16.7 (13.7-20.1) | 19.8 (18.3-21.3) | 14.5 (12.2-17.0) | 22.3 (20.4-24.3) | 19.8 (18.5-21.2) | 19.6 (18.1-21.2) | 20.3 (17.5-23.3) | 16.9 (11.4-23.6) | 16.2 (14.6-17.8) | 8.8 (5.0-14.1) |
| Other Types | 10.6 (9.9-11.2) | 13.0 (10.3-16.2) | 8.5 (7.5-9.6) | 8.0 (6.3-10.1) | 8.7 (7.4-10.1) | 11.8 (10.8-13.0) | 10.9 (9.7-12.1) | 15.4 (12.9-18.1) | 4.6 (1.8-8.8) | 10.9 (9.6-12.3) | 10.6 (6.4-16.2) |

Specific HPV types

| | | | | | | | | | | | |
|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 16 | 60.5 (59.5-61.6) | 47.7 (43.3-51.9) | 60.5 (58.6-62.3) | 66.7 (63.3-69.8) | 57.6 (55.3-59.9) | 59.2 (57.5-70.9) | 61.3 (59.4-63.2) | 52.0 (48.4-55.6) | 71.9 (64.2-78.9) | 65.5 (63.4-67.6) | 58.6 (51.0-66.3) |
| 18 | 10.3 (9.6-10.9) | 22.6 (19.2-26.4) | 11.2 (10.0-12.4) | 10.8 (8.9-13.2) | 11.3 (9.9-12.9) | 9.1 (8.1-10.1) | 8.1 (7.1-9.2) | 12.5 (10.3-15.1) | 6.9 (3.48-11.8) | 7.3 (6.2-8.5) | 19.9 (14.3-26.8) |
| 31 | 3.7 (3.3-4.1) | 1.9 (0.9-3.4) | 3.0 (2.4-3.8) | 2.8 (1.6-4.0) | 3.2 (2.4-4.1) | 4.9 (4.2-5.7) | 6.5 (5.6-7.6) | 4.3 (3.0-5.9) | 3.4 (1.0-7.1) | 3.4 (2.7-4.3) | 0.7 (0.0-3.2) |
| 33 | 3.8 (3.4-4.3) | 1.5 (0.6-2.9) | 3.5 (2.8-4.3) | 2.5 (1.6-3.8) | 4.0 (3.1-4.9) | 3.5 (3.2-4.5) | 5.0 (4.3-6.0) | 2.9 (1.9-4.4) | 3.1 (1.0-7.1) | 5.7 (4.7-6.8) | 2.1 (0.4-5.1) |
| 45 | 5.9 (5.4-6.4) | 9.9 (7.6-12.8) | 5.5 (4.7-6.5) | 7.0 (5.4-9.0) | 4.9 (3.9-6.0) | 6.8 (5.9-7.7) | 3.7 (3.0-4.4) | 7.5 (5.7-9.6) | 5.4 (2.6-10.4) | 3.9 (3.1-4.8) | 5.5 (2.5-9.8) |
| 52 | 2.8 (2.5-3.2) | 2.6 (1.4-4.3) | 3.8 (3.1-4.6) | 0.8 (0.3-1.7) | 5.3 (4.3-6.4) | 2.7 (2.2-3.3) | 3.0 (2.4-3.7) | 1.6 (0.9-2.9) | 2.9 (1.0-7.1) | 1.9 (1.4-2.6) | 0.6 (0.0-3.2) |
| 58 | 2.3 (2.0-2.6) | 0.7 (0.2-1.9) | 3.9 (3.2-4.7) | 1.3 (0.7-2.3) | 5.0 (4.1-6.2) | 2.0 (3.3-2.5) | 1.4 (1.0-2.0) | 3.9 (2.6-5.5) | 1.9 (0.39-5.4) | 1.3 (0.9-1.9) | 0.0 (0.0-2.2) |
| 6 | 0.1 (0.1-0.2) | 0.0 (0.0-0.7) | 0.0 (0.0-0.2) | 0.0 (0.0-0.4) | 0.1 (0.0-0.3) | 0.1 (0.0-0.3) | 0.1 (0.0-0.3) | 0.0 (0.0-0.5) | 0.0 (0.0-2.3) | 0.2 (0.0-0.4) | 1.8 (0.4-5.1) |
| 11 | 0.0 (0.0-0.1) | 0.0 (0.0-0.7) | 0.0 (0.0-0.2) | 0.0 (0.0-0.4) | 0.1 (0.0-0.3) | 0.0 (0.0-0.2) | 0.0 (0.0-0.2) | 0.0 (0.0-0.5) | 0.0 (0.0-2.3) | 0.0 (0.0-0.2) | 0.0 (0.0-2.2) |

NONA VALENT (9 VALAN'LI) AŞI

*Serrano B et al Potential Impact of a nine valent vaccines.
Infectious Agent and Cancer 2012*

HPV 6-11-16-18

31, 33, 45, 52, 58

Merck & Co
Gardasil 9



Nonavalan aşı (Gardasil 9)

11 Aralık 2014

FDA onayı

9 - 26 yaş kız ve 9-15 yaş erkeklerde

Mart 2015

US-ACIP tarafından uygulama önerisi

Tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

% 90 korunma

HPV ile ilişkili diğer hastalıklardan da koruma potansiyeli



4'lü aşı içeriği:

- 20 µg HPV 6 VLP
- 40 µg HPV 11 VLP
- 40 µg HPV 16 VLP
- 20 µg HPV 18 VLP

9'lu aşı içeriği:

- 30 µg HPV 6 VLP
- 40 µg HPV 11 VLP
- 60 µg HPV 16 VLP
- 40 µg HPV 18 VLP
- 20 µg HPV 31 VLP
- 20 µg HPV 33 VLP
- 20 µg HPV 45 VLP
- 20 µg HPV 52 VLP
- 20 µg HPV 58 VLP

Adjuvan:
alüminyum
hidroksifosfat sülfat

225 µg AAHS

500 µg AAHS

CIN ve AIS'daki HPV tipleri

15-45 yaş

12.514 kadın

Tip 16/18/31/33/45/52/58

CIN 1 % 43-55

CIN 2 % 70-78

CIN 3 % 85-91

AIS % 95-100

sorumlu !!!!

4'lü aşı + tip 31/33/45/52/58 (9'lu aşı, 2. jenerasyon aşı)

■ İlk 2 aşı kadar etkin olursa;

- % 90 kondilomdan
- % 70-80 CIN 2'den
- % 85-90 CIN 3'ten
- % 95-100 AIS'dan
- % 90 invaziv kanserden

Koruma potansiyeli

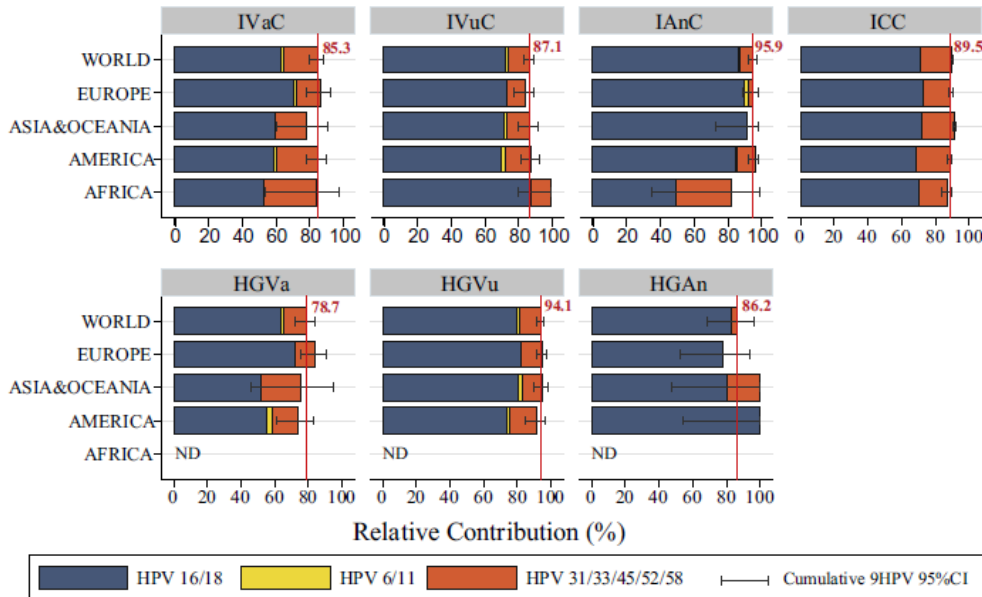
İnvaziv ve preinvaziv
hastalıklarda önemli
oranda azalma

9'lu aşısındaki HPV'lerin diğer kadın anogenital kanserlerdeki rolü

- % 87.1 vulva Ca
- % 85.5 vajen Ca
- % 95.9 kadın anal Ca
- % 94.1 VIN 2-3
- % 78.7 VaIN 2-3
- % 86.2 kadın AIN 2-3

9'lu aşı

- HPV (+) kadın anogenital kanserlerinin % 90'undan
- Tüm kadın anogenital kanserlerinin % 88'inden



korunma potansiyeli

ORIGINAL ARTICLE

A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women

E.A. Joura, A.R. Giuliano, O.-E. Iversen, C. Bouchard, C. Mao, J. Mehlsen, E.D. Moreira, Jr., Y. Ngan, L.K. Petersen, E. Lazcano-Ponce, P. Pitisuttithum, J.A. Restrepo, G. Stuart, L. Woelber, Y.C. Yang, J. Cuzick, S.M. Garland, W. Huh, S.K. Kjaer, O.M. Bautista, I.S.F. Chan, J. Chen, R. Gesser, E. Moeller, M. Ritter, S. Vuocolo, and A. Luxembourg, for the Broad Spectrum HPV Vaccine Study*

FEBRUARY 19, 2015

Çift kör randomize faz II-III çalışması

14.215 hasta

1,2 ve 6. aylarda 9vHPV vs 4vHPV

Serumda antikor yanıtı (9 tipe karşı seroneg.)

HPV-DNA testi (9 tip için 7. ay sonuna kadar PCR neg.)

Sıvı-bazı sitoloji

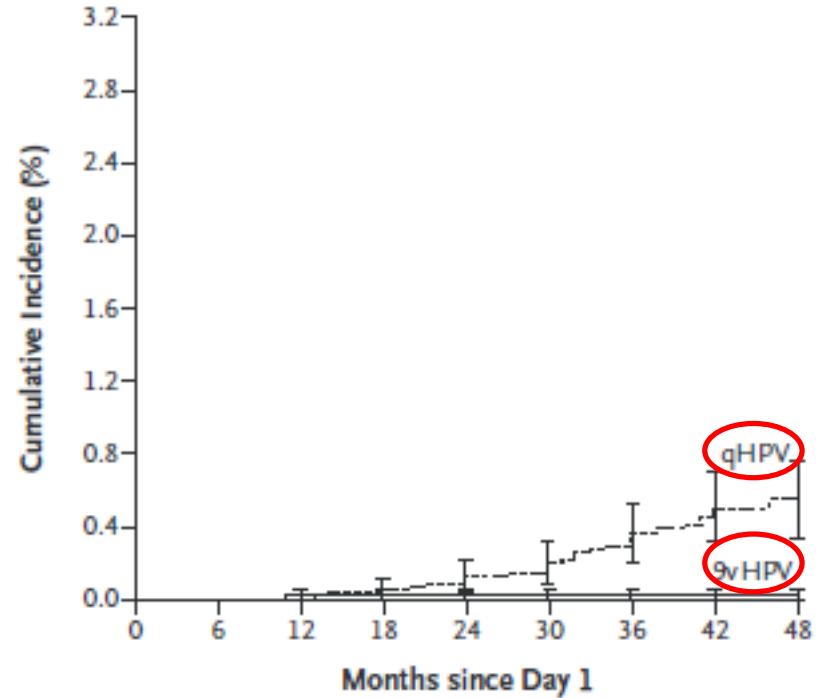
Dokuda HPV

HPV 31, 33, 45, 52, 58'e bağlı ≥ CIN 2 vakaları

48 aylık takip

9vHPV aşısı olan grupta
(n=5948) **1 vaka**

4vHPV aşısı olan grupta
(n=5943) **27 vaka**

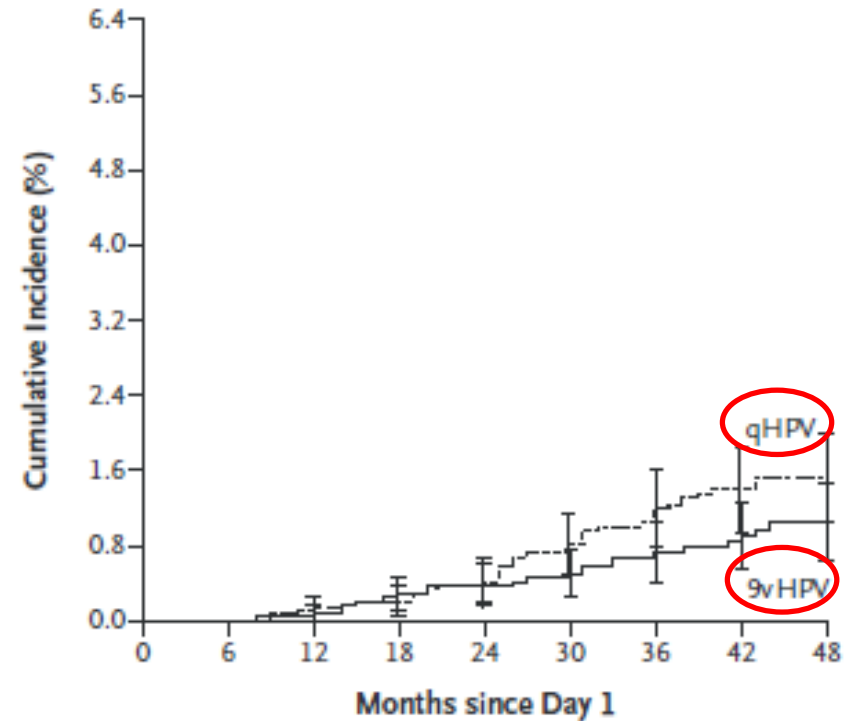


Başlangıçta HPV (-) olup ≥ CIN 2 gelişen vakalar

48 aylık takip

9vHPV aşısı olan grupta
26 vaka

4vHPV aşısı olan grupta
40 vaka



HPV 6, 11, 16, 18'e bağlı ≥ CIN 2 vakaları

9vHPV aşısı olan ve 4vHPV aşısı
olan gruplarda benzer

40 aylık takipte

1 vaka /5823

1 vaka /5832

İmmünojenite analizi:

per-protocol popülasyonunda;

- **3. doz sonrası 1 ay içinde ~ %100 serokonversiyon**
- **4'lü aşı ile karşılaştırmada 6, 11, 16, 18 için 'non-inferior' değil**
 - **Bu tiplere bağlı enfeksiyon ve hastalık oranları 4'lü aşıya benzer**

| Anti-HPV Type | 9vHPV Vaccine (N= 6792) | | qHPV Vaccine (N = 6795) | | GMT Ratio (95% CI) |
|---------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------------|
| | Participants | GMT | Participants | GMT | |
| | <i>no.</i> | <i>mMU/ml</i> | <i>no.</i> | <i>mMU/ml</i> | |
| Anti-HPV-6 | 3993 | 893.1 | 3975 | 875.2 | 1.02 (0.99 to 1.06) |
| Anti-HPV-11 | 3995 | 666.3 | 3982 | 830.0 | 0.80 (0.77 to 0.83) |
| Anti-HPV-16 | 4032 | 3131.1 | 4062 | 3156.6 | 0.99 (0.96 to 1.03) |
| Anti-HPV-18 | 4539 | 804.6 | 4541 | 678.7 | 1.19 (1.14 to 1.23) |

| Anti-HPV Response | 9vHPV Vaccine (N = 6792) | | qHPV Vaccine (N = 6795) | | Difference (95% CI) |
|------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------------|----------------|------------------------|
| | Participants | Seroconversion | Participants | Seroconversion | |
| | <i>no.</i> | <i>no. (%)</i> | <i>no.</i> | <i>no. (%)</i> | |
| HPV-6 cLIA ≥30 mMU/ml | 3993 | 3985 (99.8) | 3975 | 3969 (99.8) | 0 (-0.3 to 0.2) |
| HPV-11 cLIA ≥16 mMU/ml | 3995 | 3994 (100) | 3982 | 3980 (99.9) | 0 (-0.1 to 0.2) |
| HPV-16 cLIA ≥20 mMU/ml | 4032 | 4031 (100) | 4062 | 4060 (100) | 0 (-0.1 to 0.2) |
| HPV-18 cLIA ≥24 mMU/ml | 4539 | 4532 (99.8) | 4541 | 4528 (99.7) | 0.1 (-0.1 to 0.4) |

HPV ile enfekte olmayan grupta per-protocol etkinlik analizi:

İlave 5 tiple ilişkili HG servikal, vulvar, vajinal hastalık insidansı:

- **4'lü aşı grubunda 1.6/1000 kişi-yıl**
- **9'lu aşı grubunda 0.1/1000 kişi-yıl**
- **9'lu aşının etkinliği % 96.7**

Bunlarla ilişkili hastalığa karşı etkinlik % 96.3

**Bunlara bağlı persistan enfeksiyonlara karşı etkinlik
% 96.0**

| Yan etkiler | 9vHPV (n=7071) n (%) | 4vHPV (n=7078) n (%) |
|---|-------------------------|-------------------------|
| ≥ 1 yan etki | 6640 (94) | 6419 (91) |
| Enjeksiyon yeri ile ilgili yan etki (ağrı, ödem, eritem, kaşıntı) <i>*aşı sonrası 1-5 gün içinde</i> | 6414 (91) | 6012 (85) |
| Sistemik yan etki (Baş ağrısı, ateş, bulantı, baş dönmesi) <i>*aşı sonrası 1-15 gün içinde</i> | 3948 (56) | 3883 (55) |
| Ciddi yan etki (ölüm) | 5 (0.1) | 5 (0.1) |

Sonuç 9'lu aşı:

İlave 5 tipe ilişkili;

Servikal, vulvar, vajinal hastalıkları önler

Persistan enfeksiyonu önler

Tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı antikor yanıtı ve ilişkili hastalık insidansı 4'lü aşidan kötü değil

9'lu aşıda önceki 4 tipe etkinlik 4'lü aşıdakine benzer

Yan etkiler iki aşıda genel olarak benzer

Lokal yan etkiler 9'lu aşıda daha fazla

Daha fazla antijen ve adjuvan

Çoğu hafif-orta

Limitasyonlar:

- **Plasebo (kontrol) grubu yok**
- **Minimum koruyucu antikor düzeyi tayini yok**
- **Takip süresi kısa**
- **Maliyet-etkinlik?**
- **2 dozun etkinliği ?**

9vHPV AŞISI

- Klinik gelişim sonuçları etkin
 - Tüm etkinlik ve immünojenisite sonuçları tamamlanmıştır
 - HPV 6, 11, 16 ve 18 tipleri için qHPV aşısıyla koruma eşit
 - HPV 31, 33, 45, 52, 58 ilintili hastalıklar için %97 koruma
 - İmmünojenisite açısından adölesan vs erişkin sonuçları aynı

Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine

Pierre Van Damme, MD, PhD^a, Sven Eric Olsson, MD^b, Stanley Block, MD^c, Xavier Castellsague, MD^d, Glenda E. Gray, MD^e, Teobaldo Herrera, MD^f, Li-Min Huang, MD^g, Dong Soo Kim, MD^h, Punnee Pitisuttithum, MDⁱ, Joshua Chen, PhD^j, Susan Christiano, MS^j, Roger Maansson, MS^j, Erin Moeller, MPH^j, Xiao Sun, PhD^j, Scott Vuocolo, PhD^j, Alain Luxembourg, MD, PhD^j

- **Aşı esas hedef grup (ideal aşılama yaş grubu) olan cinsel aktif olmayan 9-15 yaştaki kız ve erkeklerde etkili mi?**

(Çoğu ülkede 15-19 yaşta cinsel aktivite başlar)

Wellings K, Lancet 2006

16-26 yaş kadınlarla karşılaştırma

9-15 yaş:

1935 kız çocuk

669 erkek çocuk

16-26 yaş:

470 genç kadın

0, 2, 6. aylarda, 0.5 ml i.m. uygulama

Bazal ve 7. ayda serumda antikor yanıtı

Yaşlı grupta bazal ve 7. ayda HPV-DNA PCR

Sonuçlar:

7. aydaki antikor düzeyleri 9-15 yaş grubu kız ve erkeklerde 9 tip için de 16-26 yaş kadınlardan daha yüksek

7. ayda 9 tipe karşı >% 99 serokonversiyon oranı

Aşıya devam etmeme; n=1

Ciddi yan etki; n=2

Lokal ve sistemik yan etkiler 9-15 yaşta daha düşük



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men

X. Castellsagué^{a,*}, A.R. Giuliano^b, S. Goldstone^c, A. Guevara^d, O. Mogensen^e,
J.M. Palefsky^f, T. Group^g, C. Shields^g, K. Liu^g, R. Maansson^g, A. Luxembourg^g, S.S. Kaplan^g

**16-26 yaş 1106 HM, 313 MSM, 1101 kadın
0, 2 ve 6. aylar, 0.5 ml i.m.
Bazal ve 7. ay serum antikor tayini**

Sonuçlar:

Etkin:

- **3 grupta da 9 HPV'ye karşı 7. ayda >% 99 serokonversiyON**
 - **HM grubunda en yüksek antikor düzeyleri (4'lü aşının aksine)**
 - **MSM grubunda en düşük antikor düzeyleri (4'lü aşındaki gibi)**
 - **Antikor yanıtı kadınlardakinden kötü (non-inferior) değil**

3 grupta da oldukça etkin

Güvenli

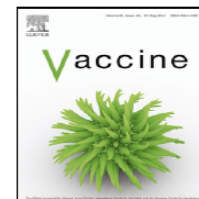
- **Ciddi yan etki yok**
- **Erkeklerde lokal ve sistemik yan etki daha düşük**
- **Aşıya devam etmeme oranı çok düşük**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine[☆]

Suzanne M. Garland^{a,b,c,*}, Tak-Hong Cheung^d, Shelly McNeill^e, Lone Kjeld Petersen^f, Josefina Romaguera^g, Jorge Vazquez-Narvaez^h, Oliver Bautistaⁱ, Christine Shieldsⁱ, Scott Vuocoloⁱ, Alain Luxembourgⁱ

Randomize, çift-kör çalışma

- **Daha önce 4'lü aşı olan, 16-26 yaş, 926 kadın**
- **9'lu aşı (n=618) veya plasebo (salin) (n=306)**
 - **0, 2, 6. aylar**
 - **0.5 ml i.m. uygulama**
 - **Serumda antikor yanıtı tayini**
- **4'lü aşının son dozu en az 1 yıl önce**
- **Amaç:**
 - **İnkomplet aşılama öyküsü olanlarda ve**
 - **Aşılama öyküsü bilinmeyenlerde**

9'lu aşı uygulamasının güvenilirlik ve immünojenitesini belirlemek

■ **Sonuçlar:**

- **Aşı grubunda lokal yan etkiler daha fazla**
% 43.9 vs % 91.1

Çoğu hafif ve orta şiddetli

- **Sistemik yan etkiler benzer**

% 25.9 vs % 30.6

En sık baş ağrısı ve ateş

- **Aşı grubunda yan etki nedeniyle 3 kişi aşıya devam etmedi (% 0.5)**

- **Tüm HPV tipleri için >% 98 serokonversiyon**

- **Daha önce 4'lü aşı olanlarda;**

6, 11, 16, 18'e karşı daha yüksek antikor oluşumu

İlk dozdan sonra en yüksek artış (hafıza cevabı)

Diğer 5 tipe karşı daha düşük antikor oluşumu

Klinik önemi?

- **Aşı bu grupta güvenli ve son derece immünojenik**

9'lu aşı diğer aşılarla birlikte yapılabilir mi?

Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines

Andrea Schilling, MD^a, Mercedes Macias Parra, MD^b, Maricruz Gutierrez, MD^c, Jaime Restrepo, MD^d, Santiago Ucros, MD^e, Teobaldo Herrera, MD^f, Eli Engel, MD^g, Luis Huicho, MD^h, Marcia Shew, MDⁱ, Roger Maansson, MS^j, Nicole Caldwell, BS^j, Alain Luxembourg, MD, PhD^j, Ajoke Sobanjo-ter Meulen, MD^j

- **Eş zamanlı uygulama (4'lü aşıdaki gibi);**
 - İyi tolere edilir
 - Uygulanan aşıların antikor yanıtlarını etkilemez
 - Aşı için gereken ilave ziyaret sayısını azaltır
 - HPV aşılama oranlarını artırabilir (ABD'de %20-25 → >%90)

Sorular (1):

- Daha önce 2'li veya 4'lü aşı olanlar 9'lu aşı olmalı mı?
HAYIR
- Daha önce hiç aşı olmayanlara hangi aşı önerilmeli?
9'LU AŞI
- 9'lu aşı için en uygun zaman nedir?
CİNSEL AKTİVİTE BAŞLAMADAN ÖNCE
- Anormal Pap, genital wart, HPV enfeksiyonu veya HPV ile ilişkili hastalık öyküsü varsa 9'lu aşı kontrendike mi?
HAYIR
- 9'lu aşı öncesi Pap test veya HPV testi yapılmalı mı?
HAYIR
- 9'lu aşının tedavi edici etkisi var mı?
HAYIR

Sorular (2):

- **Erkeklerde 9'lu aşı kadınlardaki kadar maliyet-etkin mi?**
HAYIR
- **Erkeklerde hangi durumda 9'lu aşı kadınlardaki kadar maliyet-etkin olur?**
**KADINLARDA COVERAGE DÜŞÜKSE (ÖR: ABD)
KADINLARA UYGULAMA ZORUNLU DEĞİLSE**
- **9'lu aşı uygulamada öncelik sırası nedir?**
**KIZ ÇOCUK
ERKEK ÇOCUK
ERİŞKİN KADIN
ERİŞKİN ERKEK**
- **9'lu aşı 3 yerine 2 doz uygulanabilir mi?**
MUHTEMELEN EVET (DEVAM EDEN ÇALIŞMA SONUÇLARI BEKLENMELİ)

Sorular (3):

- **9'lu aşı gebede yapılabilir mi?**
HAYIR (SINIRLI DATA: TERATOJENİK ETKİ YOK)
- **9'lu aşı gebelik varlığı bilinmeden yapılırsa terminasyon gerekir mi?**
HAYIR
- **3 doz tamamlanmadan gebe kalırsa ne yapılmalı?**
AŞIYA ARA VERİLİP DOĞUM SONRASI DEVAM EDİLMELİ
- **9'lu aşı laktasyon sırasında yapılabilir mi?**
EVET
- **9'lu aşı olanlarda smear taraması sürmeli mi?**
??? (DATA ELDE EDİLENE KADAR SÜRMEİ)
- **9'lu aşı ne kadar süreyle korur?**
???

9'lu aşı onayı ve uygulama önerileri:

▪ FDA onayı (10 Aralık 2014):

- 9-26 yaş kızlar
- 9-26 yaş erkekler

▪ Şubat 2015'de Kanada'da onay

▪ Haziran 2015'de EU ve Avustralya'da onay

▪ ACIP önerisi (Şubat 2015):

▪ Kızlar:

- 11-12 yaşta rutin uygulama
En erken 9 yaşta uygulanabilir
- Daha önce aşılanmayanlarda 13-26 yaşta uygulama

▪ Erkekler:

- 11-12 yaşta rutin uygulama
En erken 9 yaşta uygulanabilir
- Daha önce aşılanmayanlarda 13-21 yaşta uygulama
- MSM ve immün yetmezlik varsa 13-26 yaşta uygulama

HPV aşısı serviks kanserinde en pragmatik primer korunma stratejisi

International Journal of Gynecology and Obstetrics 131 (2015) S33–S35



www.igo.org

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo



REPRODUCTIVE HEALTH

HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy

Rengaswamy Sankaranarayanan *

International Agency for Research on Cancer, Lyon, France



Teşekkürler...