

CẬP NHẬT DỮ LIỆU LÂM SÀNG VẮC XIN NGỪA HPV

Prof. Philippe JUDLIN, MD

Chairman, Dept of Obstetrics, Gynecology & Reproduction
MATERNITE REGIONALE UNIVERSITAIRE of NANCY (France)

Giới thiệu

- Vắc xin ngừa HPV đã được đưa vào sử dụng 3-4 năm và được cấp phép trên 200 quốc gia
- Vắc xin được chứng minh có hiệu quả cao và an toàn
- Dữ liệu mới về bệnh liên quan HPV và vắc xin gần đây đã được công bố
- Nội dung:
 - Dữ liệu mới về bệnh học HPV
 - Nghiên cứu mới về vắc xin CERVARIX®

Những bệnh liên quan HPV

- Vắc xin HPV được bào chế với mục tiêu phòng ngừa ung thư cổ tử cung (và mụn cóc sinh dục với vắc xin tứ giá))
- Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu mới cho thấy, HPV cũng là nguyên nhân của một số bệnh khác:
 - Ung thư Âm Hộ & Âm đạo
 - Ung thư hậu môn & dương vật
 - Ung thư vùng miệng, thanh quản và hầu họng

Các bệnh liên quan HPV tại Pháp

Bệnh	Năm	Ca mới/năm:	Tử vong/năm	Liên quan HPV (%)	Tuýp HPV (%)	Số ca có thể phòng ngừa/năm
Tử cung ¹	2005	3068	1067	>99%	16/18 (82%)	2510
Hậu môn ²	2002	866	ND	>95%	16/18 (78%")	675
Âm hộ/âm đạo	ND	ND	ND	40%	16/18 (40%*)	ND
Dương vật ⁴	ND	ND	ND	40%	16/18 (40%*)	ND
Ung thư miệng	2005	12 270	4000	40%	16/18 (40%*)	4908
Thanh quản ³	2005	3735	1406	10%	16/18 (10%*)	1494
Mụn cóc sinh dục ⁴	2002	107 / 100 000	-	>99%	6/11 (88%)	
Nhiễm pappilomavirus đường hô hấp ⁵	1999	1.8 à 4.3/ 100 000	-	>99%	6/11 (>90%*)	

1. Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances – Actualisation 2008. Saint Maurice: INVS; 2008.

2. Estimation à partir des données SEER

3. Belot et al., RESP, 2008 : estimation incidence et mortalité du cancer en France à partir des données FRANCIM

4. LUKASIEWICZ E, ARACTINGI S, FLAHAULT A. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2002, vol. 129, N° 8-9, p. 991 – 996.

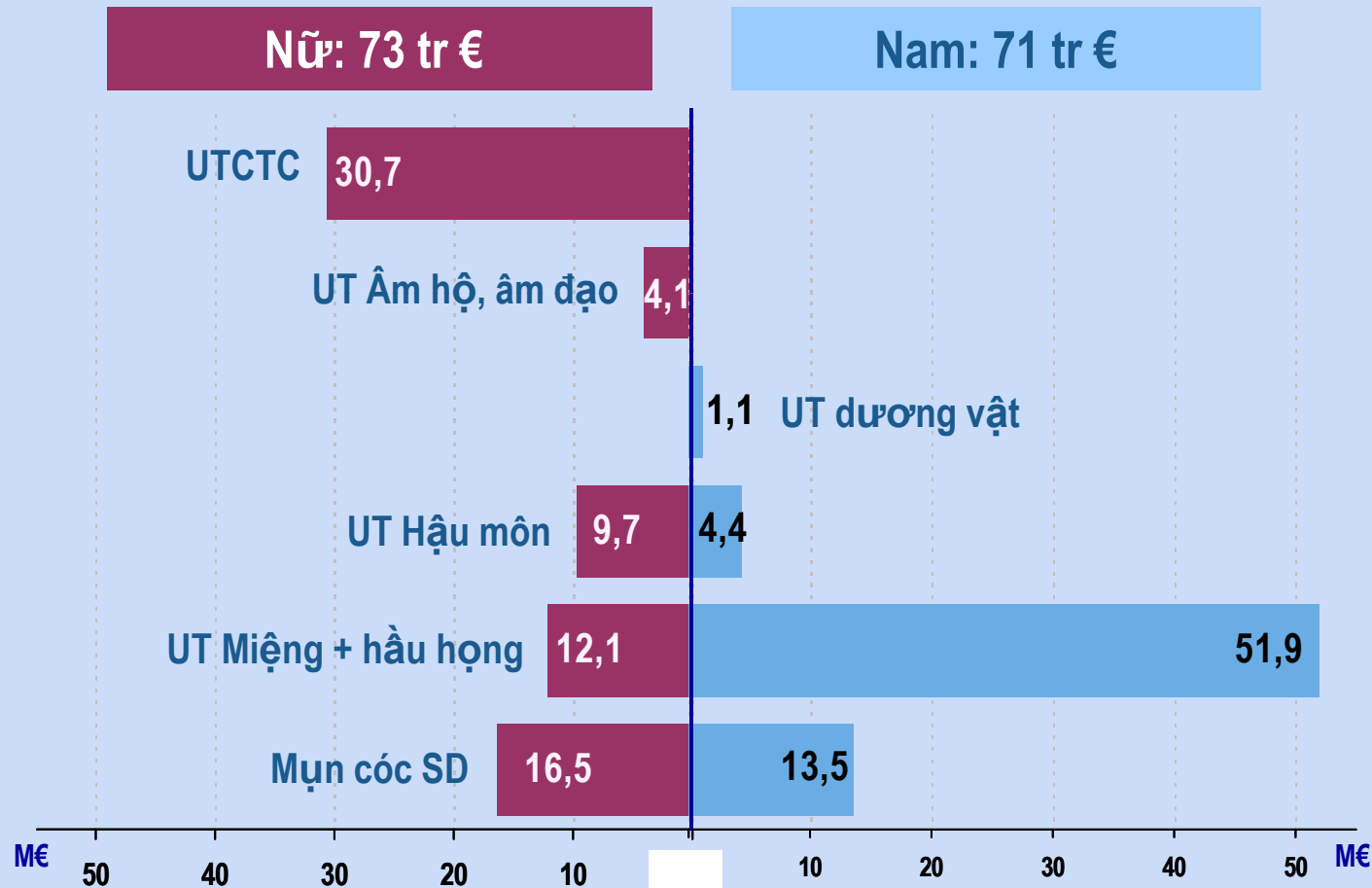
5. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Jul 1999;125(7):743-8.

Phí tổn do các bệnh liên quan HPV gây ra (Pháp)



France

Chi phí Bảo hiểm Xã hội Pháp phải chi hàng năm



Annual hospitalisation (cancers) or treatment (genital warts) costs due to disease cases related to HPV6/11/16/18 (M€)

VẮC XIN NGỪA HPV

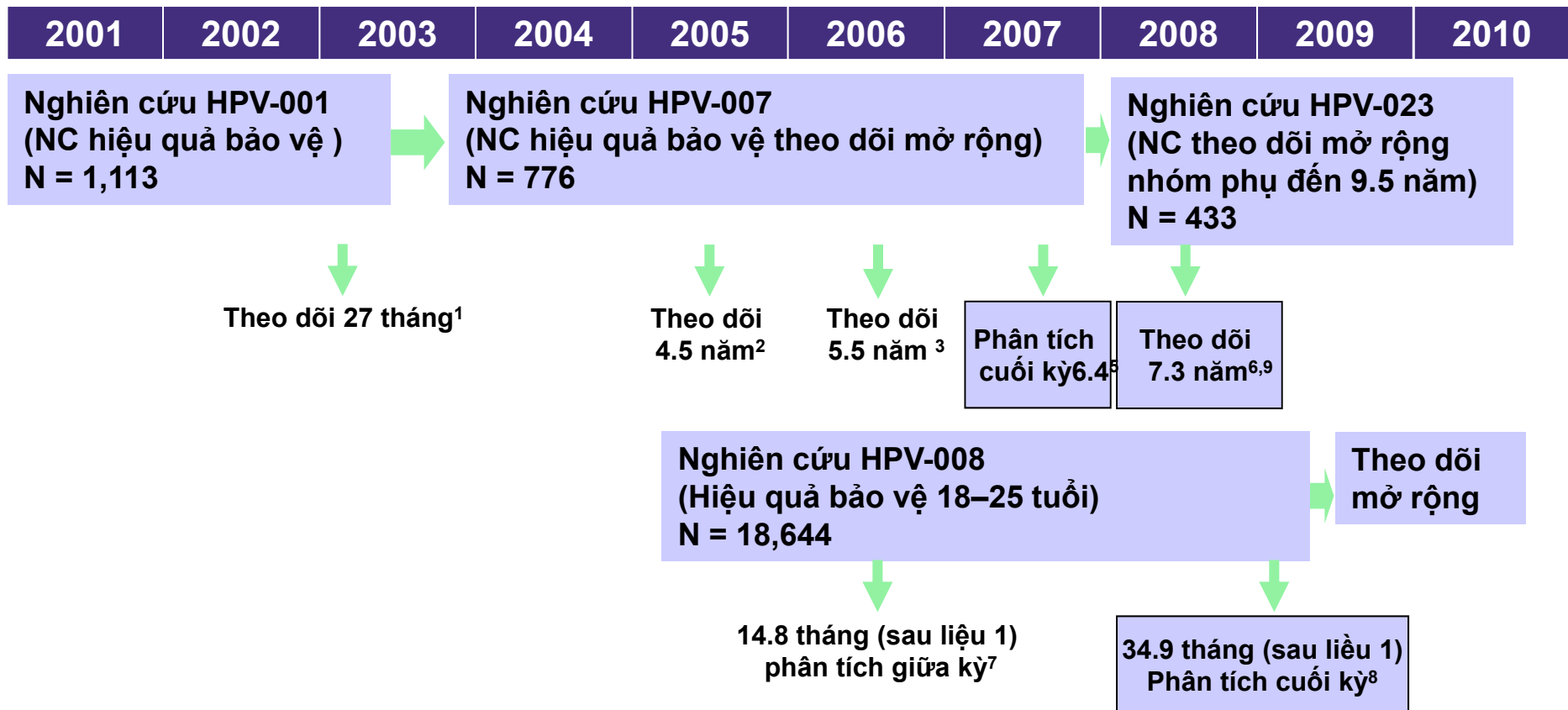
Cervarix[®]

- 1- Phân tích hiệu quả bảo vệ qua nghiên cứu Pha II và Pha III
- 2- Hiệu quả bảo vệ chéo
- 3- Tính sinh miễn dịch
- 4- Dữ liệu tính an toàn
- 5- Đối chứng về tính sinh miễn dịch và an toàn giữa *Cervarix*[®] và *Gardasil*[®]

1- Hiệu quả của *Cervarix*[®] trên phụ nữ trẻ

Cervarix[®]: những nghiên cứu hiệu quả chính

Nghiên cứu HPV-015: hiệu quả bảo vệ trên phụ nữ trưởng thành (26–45 tuổi)



1. Harper D, et al. *Lancet* 2004; **364**:1757–1765;
2. Harper D, et al. *Lancet* 2006; **367**:1247–1255;
3. Gall S, et al. *AACR* 2007; Abstract;
4. Harper D, et al. *SGO* 2008; Abstract;
5. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Lancet* 2009; **374**:1975–1985;
6. Carvalho ND, et al. *IPvC* 2009; Abstract;
7. Paavonen J, et al. *Lancet* 2007; **369**:2161–2170;
8. Paavonen J, et al. *Lancet* 2009; **374**:301–314;
9. Carvalho ND, et al. *ESGO* 2009; Abstract.

Cervarix[®]: hiệu quả bảo vệ cao ngừa CIN1+ do HPV 16/18 được khẳng định trong 6.4 năm (Nghiên cứu Pha IIb – HPV-001/007)

	HPV 16/18-related CIN1+	Cervarix [®]	Chứng	Hiệu quả bảo vệ	
		n	n	%	95% CI
Nghiên cứu hiệu quả bảo vệ ban đầu	2.3 năm ¹	0	6	NA*	NA*
Phân tích kết hợp n/c hiệu quả ban đầu và theo dõi mở rộng	4.5 năm ²	0	8	100	42.4–100
	5.5 năm ³	0	11	100	61.5–100
	6.4 năm ⁴	0	15	100	73.4–100

* The initial efficacy study was not powered to calculate vaccine efficacy against histopathologically confirmed CIN.

n = number of subjects reporting at least one event in each group.
ITT analysis.

1. Harper D, et al. *Lancet* 2004; **364**:1757–1765;
2. Harper D, et al. *Lancet* 2006; **367**:1247–1255;
3. Gall S, et al. *AACR* 2007; Abstract;
4. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Lancet* 2009; **374**:1975–1985.

Nghiên cứu PATRICIA (HPV-008): Mục tiêu

- Mục tiêu chính:
 - Hiệu quả của vaccine ngừa tổn thương tiền ung thư CIN2+ gây ra bởi HPV-16/18 trên phụ nữ có huyết thanh âm tính và DNA âm tính ở thời điểm tham gia nghiên cứu và tháng thứ 6 đối với 2 tuýp này
- Mục tiêu thứ yếu:
 - Hiệu quả bảo vệ ngừa CIN3+ do HPV 16/18
 - Hiệu quả bảo vệ ngừa nhiễm dai dẳng 6 và 12 tháng những tuýp HPV sinh ung thư (từng tuýp và kết hợp)
 - Hiệu quả phòng ngừa tổn thương tiền ung thư CIN2+ gây ra do những tuýp HPV sinh ung thư (từng tuýp và kết hợp)
 - Giảm tỉ lệ soi cổ tử cung và điều trị tại cổ tử cung *
 - Tính sinh miễn dịch và an toàn

* LEEP, laser, knife or cone biopsy.

PATRICIA (HPV-008): study design

- Randomized 1:1, double-blind, controlled Phase III trial involving 18,644 young women aged 15–25 years (TVC)
- Subjects received *Cervarix*[®] (n = 9,319) or hepatitis A control vaccine (n = 9,325) at 0, 1 and 6 months
- Procedures:
 - Gynaecological examination and routine cervical cytological sampling (every 12 months)
 - Cytological sampling for HPV DNA testing (every 6 months)
 - Serum samples for assessment of immunogenicity
- Interim analysis previously reported at mean follow-up of 14.8 months¹
- Final analysis conducted at mean follow-up of 34.9 months post-dose 1²

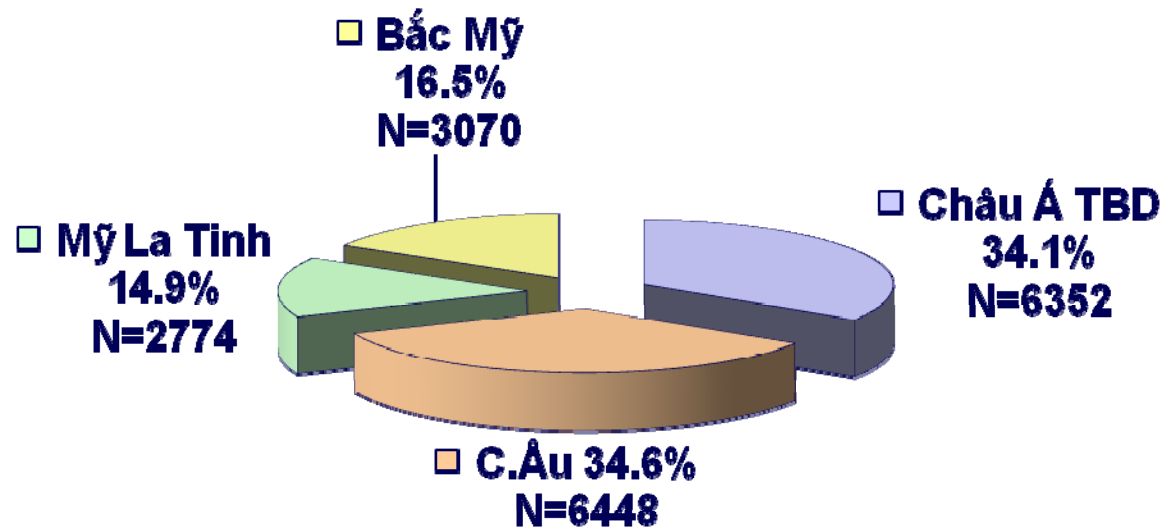
1. Paavonen J, *et al. Lancet* 2007; **369**:2161–2170;

2. Paavonen J, *et al. Lancet* 2009; **374**:301–314.

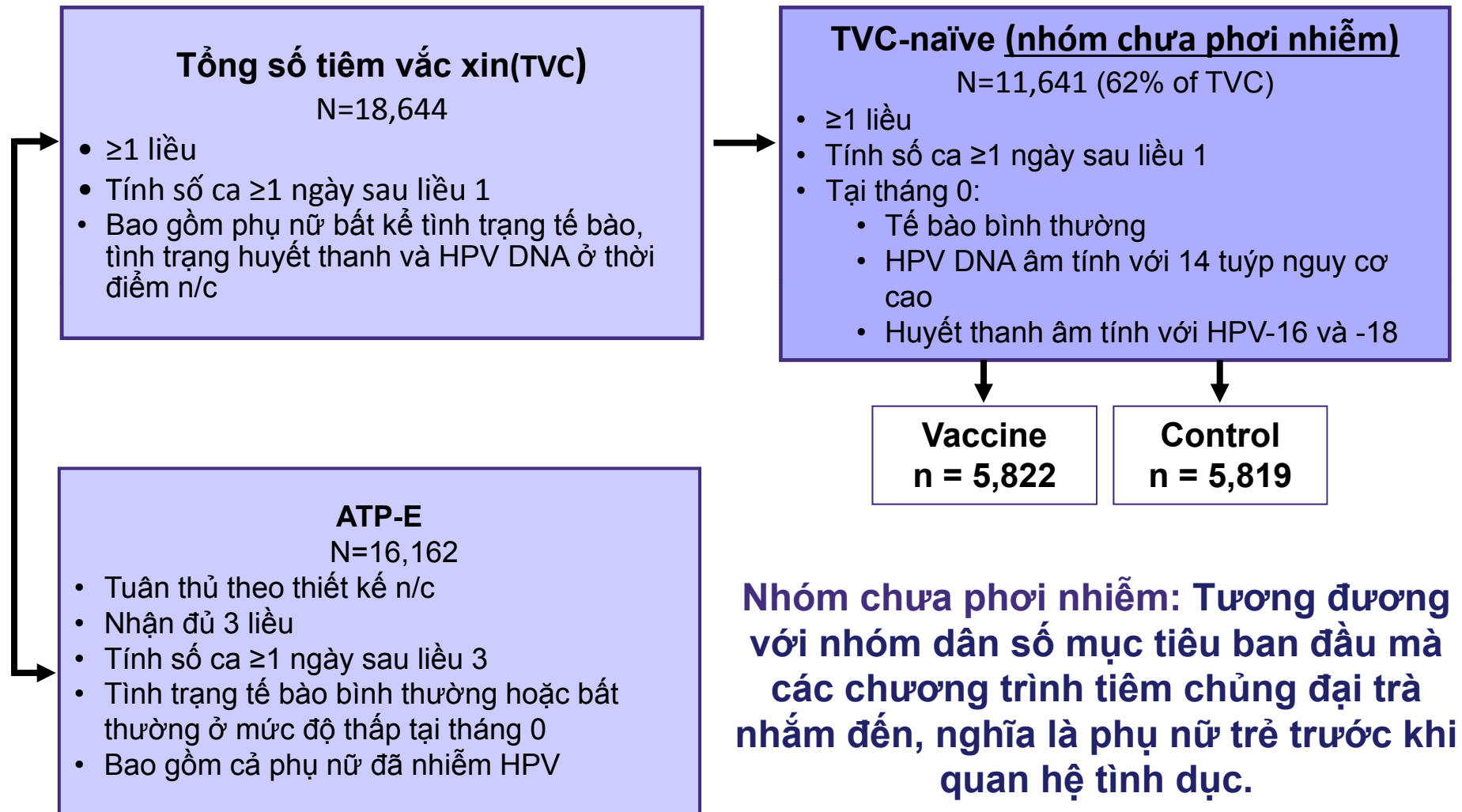
Dân số nghiên cứu

Tổng số đối tượng tham gia: 18644 (TVC)

- tuổi 15-25 (Trung bình 20.0 tuổi)
- 1725 bỏ cuộc (9.3%)
- 92% đối tượng nhận 3 liều vaccine nghiên cứu
- ≤ 6 bạn tình
- ~17% đối tượng đã từng nhiễm HPV 16 (huyết thanh dương tính)
- ~12% đối tượng đã từng nhiễm HPV 18 (huyết thanh dương tính)



PATRICIA (HPV-008): study population



* 14 high-risk HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68.

Multiple HPV infections in the PATRICIA Phase III trial: need for HPV type assignment

- PATRICIA Phase III trial
 - Multiple HPV infections were common in lesions
 - Pre-specified methodology did not allow for determination of causal HPV type in the presence of a multiple infection
 - Additional analyses were performed to assign likely causality
 - “HPV type assignment” – pre-specified in the final analysis
 - It is plausible that a persistent HPV type in a lesion is the primary causal HPV type when multiple types are detected
 - If more than one HPV type was found in a lesion, presence of HPV types in the two immediately preceding cytology samples was evaluated
 - Causal association was based on detection of HPV type in the lesion and in at least one of the two preceding cytology samples

Cervarix[®]: hiệu quả bảo vệ ngừa tổn thương CIN2+ **Phân tích cuối kỳ nghiên cứu Pha III** **(34.9 tháng, sau liều 3)**

Phân tích theo thiết kế N/C

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả bảo vệ (96.1% CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN2+ HPV 16/18	Vaccine	7,344	4	92.9	79.9	98.3	< 0.0001
	Chứng	7,312	56				
CIN2+ HPV 16	Vaccine	6,303	2	95.7	82.9	99.6	< 0.0001
	Chứng	6,165	46				
CIN2+ HPV 18	Vaccine	6,794	2	86.7	39.7	98.7	0.0013
	Chứng	6,746	15				

Phân tích thêm theo tuýp HPV gây bệnh

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả bảo vệ (96.1% CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN2+ HPV 16/18	Vaccine	7,344	1	98.1	88.4	100.0	< 0.0001
	Chứng	7,312	53				
CIN2+ HPV 16	Vaccine	6,303	0	100.0	91.0	100.0	< 0.0001
	Chứng	6,165	45				
CIN2+ HPV 18	Vaccine	6,794	1	92.3	45.7	99.9	0.0009
	Chứng	6,746	13				

Cervarix[®]: hiệu quả bảo vệ ngừa tổn thương CIN3+ Phân tích cuối kỳ nghiên cứu Pha III (34.9 tháng, sau liều 3)

Phân tích theo thiết kế N/C (ATP-E)

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả bảo vệ (96.1% CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN3+ HPV 16/18	Vaccine	7,344	2	80.0	0.3	98.1	0.0221
	Chứng	7,312	10				
CIN3+ HPV 16	Vaccine	6,303	2	67.2	-97.1	97.2	0.1749
	Chứng	6,165	6				
CIN3+ HPV 18	Vaccine	6,794	0	100.0	-19.3	100.0	0.0307
	Chứng	6,746	5				

Phân tích thêm theo tuýp HPV gây bệnh (ATP-E)

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả bảo vệ (96.1% CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN3+ HPV 16/18	Vaccine	7,344	0	100.0	36.4	100.0	0.0038
	Control	7,312	8				
CIN3+ HPV 16	Vaccine	6,303	0	100.0	8.8	100.0	0.0146
	Chứng	6,165	6				
CIN3+ HPV 18	Vaccine	6,794	0	100.0	-170.5	100.0	0.1236
	Chứng	6,746	3				

Cervarix®: hiệu quả bảo vệ nhóm dân số chưa phơi nhiễm – phân tích cuối kỳ nghiên cứu Pha III (39.4 tháng sau liều 1)

Phân tích ban đầu (TVC-naïve)

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả bảo vệ (96.1%CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN2+ HPV 16/18	Vaccine	5,449	1	98.4	90.4	100.0	< 0.0001
	Chứng	5,436	63				

Tiêu chí	Nhóm	N	n	Hiệu quả (96.1%CI)			
				%	LL	UL	p-value
CIN3+ HPV 16/18	Vaccine	5,449	0	100.0	64.7	100.0	< 0.0001
	Chứng	5,436	13				

The TVC-naïve approximates adolescent girls pre-exposure

Cervarix[®]: efficacy in final analysis of Phase III trial (39.4 months post-dose 1)

TVC-naïve

Reduction in	Vaccine N = 5,449	Control N = 5,436	Vaccine efficacy, % (96.1% CI)	p-value
Colposcopy referrals	354	476	26.3 (14.7–36.4)	< 0.0001
Cervical excision procedures	26	83	68.8 (50.0–81.2)	< 0.0001

TVC

Reduction in	Vaccine N = 8,667	Control N = 8,682	Vaccine efficacy, % (96.1% CI)	p-value
Colposcopy referrals	1,107	1,235	10.4 (2.3–17.8)	0.0055
Cervical excision procedures	180	240	24.7 (7.4–38.9)	0.0035

Tóm tắt: Hiệu quả bảo vệ của Cervarix®

- *Cervarix*® đã được chứng minh:
 - Hiệu quả 100% đến 6.4 năm ngừa tổn thương CIN1+ và CIN2+ gây ra bởi HPV 16/18 (Pha IIb)
 - Ở 7.3 năm, không phát hiện ca nhiễm hoặc tổn thương CIN trong nhóm đối tượng được tiêm *Cervarix*®
 - Hiệu quả bảo vệ 98% ngừa tổn thương CIN2+ do HPV 16/18 và 100% ngừa tổn thương CIN3+ do HPV 16/18 (nghiên cứu Pha III; dân số ATP chưa và đã phơi nhiễm, phân tích theo tuýp gây bệnh)
 - Hiệu quả 98% ngừa CIN2+ do HPV 16/18 và 100% ngừa CIN3+ do HPV 16/18 (nghiên cứu Pha III; Nhóm chưa phơi nhiễm TVC-naïve)

2- Hiệu quả bảo vệ chéo

Nghiên cứu HPV-008: Hiệu quả bảo vệ ngoài HPV-16/18

**Hiệu quả bảo vệ
tổng thể của vắc xin**

= { +

**Hiệu quả ngừa
HPV-16/18**

**Hiệu quả ngừa
các tuýp sinh ung
thư khác**

Vaccine HPV và hiệu quả bảo vệ chéo

- **HPV 16 & 31** và **18 & 45** tương đồng về phả hệ di truyền¹
- Giả thuyết cho rằng kháng thể HPV 16 và 18 do vaccine tạo ra có thể bám kết và trung hoà những tuýp HPV có liên hệ gần, đưa đến **hiệu quả bảo vệ chéo** ngừa nhiễm trùng và bệnh gây ra do những tuýp này²
- Dữ liệu này đặc biệt quan trọng trong phòng ngừa ung thư CTC
- **> 76% ca ung thư tế bào vảy (SCC) và > 90% ca ung thư biểu mô tuyến (ADCs)** gây ra bởi 4 tuýp HPV này³

Tuýp HPV	Tỉ lệ cộng dồn %	
	UT biểu mô tuyến	UT TB vảy
16	48.4	55.2
16 + 18	84.7	68.0
16 + 18 + 45	90.5	72.6
16 + 18 + 45 + 31	91.2	76.4

1. de Villiers E, *et al. Virology* 2004; **324**:17–27;
2. Brown DR, *et al. J Infect Dis* 2009; **199**:926–935;
3. Bosch FX, *et al. Vaccine* 2008; **26S**:K1–K16.

Hiệu quả bảo vệ tổng thể của Cervarix[®] trong phòng ngừa CIN2+ gây ra bởi bất kì tuýp HPV nào

TVC-naïve¹

	Vaccine, n	Chứng n	Hiệu quả bảo vệ, % (96.1% CI)	p-value
CIN2+	33	110	70.2 (54.7–80.9)	<0.0001

 Statistically significant

Tỉ lệ gây CIN2/3 của HPV 16/18 trên toàn cầu là 52%^{2*}

* Tỉ lệ khác nhau tùy vào vùng địa lý. Châu Á 45%, Châu Âu 53%, Bắc Mỹ 55%, Trung Mỹ 44%.³

- Hiệu quả bảo vệ này nhiều hơn mong đợi đối với một vắc xin chỉ phòng ngừa HPV 16/18

1. Paavonen J, *et al. Lancet* 2009; **374**:301–14; 2. Smith JS, *et al. Int J Cancer* 2007; **121**: 621–632;
3. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer.
Available at: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed February 2010).

Cervarix®: Hiệu quả phòng ngừa CIN2+ gây ra bởi những tuýp HPV sinh ung thư phổ biến khác ngoài HPV16/18 (TVC naive, N/cứu PATRICIA)

HPV type	Group	N	n	Vaccine efficacy, %	96.1% CI	p-value
HPV 31/45 <i>2 tuýp sinh UT phổ biến nhất sau 16/18</i>	Vaccine	5,449	0	100.0	(82.2–100)	< 0.0001
	Chứng	5,436	24			
HPV 31/33/45/52/58 <i>5 tuýp gây UT phổ biến nhất sau 16/18</i>	Vaccine	5,449	15	68.2	(40.5–84.1)	< 0.0001
	Chứng	5,436	47			
HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 <i>10 tuýp gây UT phổ biến nhất sau 16/18</i>	Vaccine	5,449	20	68.4	(45.7–82.4)	< 0.0001
	Chứng	5,436	63			
Chủng A9 (HPV31/33/35/52/58)	Vaccine	5,449	16	66.1	(37.3–82.6)	< 0.0001
	Control	5,436	47			
Chủng A7 (HPV 39/45/59/68)	Vaccine	5,449	5	77.3	(36.0–93.7)	0.0009
	Control	5,436	22			

TVC-naïve: women received at least one dose of vaccine, had normal cytology, and were seronegative for vaccine HPV types and DNA negative for 14 oncogenic HPV types at baseline.

N = number of evaluable women in each group; n = number of evaluable women reporting at least one event in each group

Cervarix[®]: hiệu quả phòng ngừa từng tuýp HPV sinh ung thư ngoài 16/18 (TVC-naïve, PATRICIA study)

	Nhiễm dai dạng 6 tháng		CIN2+	
	Hiệu quả bảo vệ, %	96.1% CI	Hiệu quả bảo vệ, %	96.1% CI
HPV 31	77.5	66.1–85.5	100.0	78.3–100.0
HPV 33	43.5	18.6–61.2	72.3	19.1–92.5
HPV 45	81.4	64.3–91.2	100.0	-19.5–100.0

 Statistically significant

HPV 45*	100.0	7.0–100.0
---------	--------------	-----------

* TVC

Cervarix[®]: dự đoán tác dụng của hiệu quả bảo vệ chéo đến hiệu quả phòng ngừa UTCTC tổng thể

- Hiệu quả bảo vệ chéo ngừa tổn thương CIN2+ do 12 tuýp HPV sinh ung thư ngoài HPV16/18* được xác định:

- **Từ 37.4%** (theo ước tính không dựa trên những tổn thương đồng nhiễm HPV16/18)
- **Đến 54.0%** (theo ước tính có hoặc không dựa trên những tổn thương đồng nhiễm HPV 16/18)

Hiệu quả bảo vệ chéo của Cervarix có thể mang lại thêm 11-16% hiệu quả ngừa ung thư cổ tử cung, bảo vệ nhiều hơn so với sự bảo vệ có được nhờ hiệu quả ngừa HPV 16/18

Tóm tắt: hiệu quả bảo vệ chéo của *Cervarix*[®]

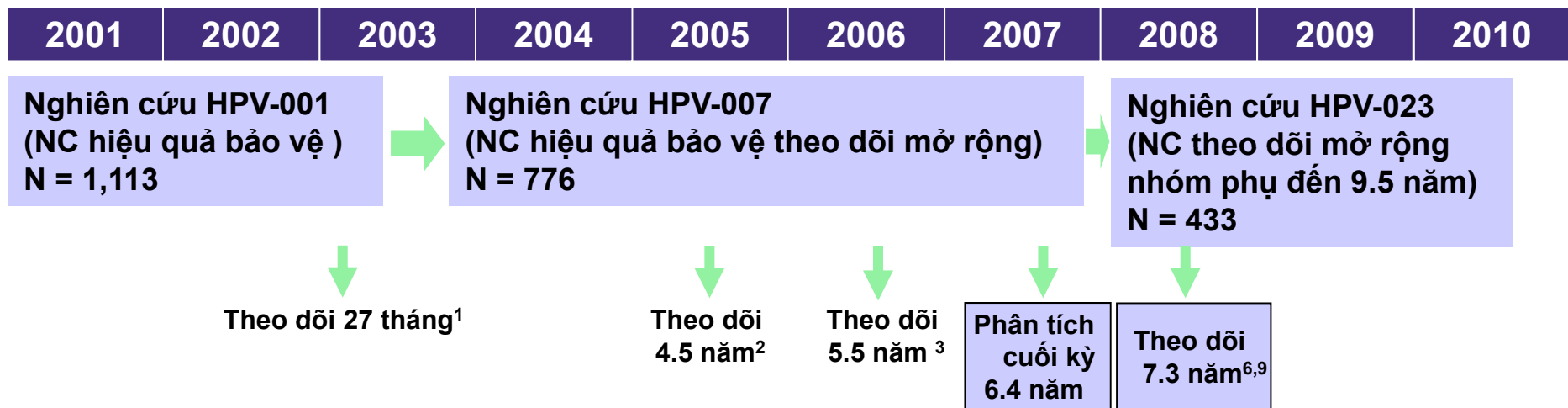
***Cervarix*[®] đã được chứng minh (qua nghiên cứu PATRICIA):**

- Hiệu quả đáng kể phòng ngừa tổn thương CIN2+ gây ra do bất kỳ tuýp HPV nào (70.2%) – hiệu quả nhiều hơn mong đợi đối với 1 vắc xin ngừa HPV 16/18 (**TVC-naïve**)
- Hiệu quả phòng ngừa nhiễm dai dẳng 6 tháng và tổn thương CIN2+ gây ra do từng tuýp HPV 31, 33 và 45* (**TVC-naïve and TVC**)

* Vaccine efficacy is different for each of the HPV types 16, 18, 31, 33 and 45, and varies in different cohorts and endpoints.

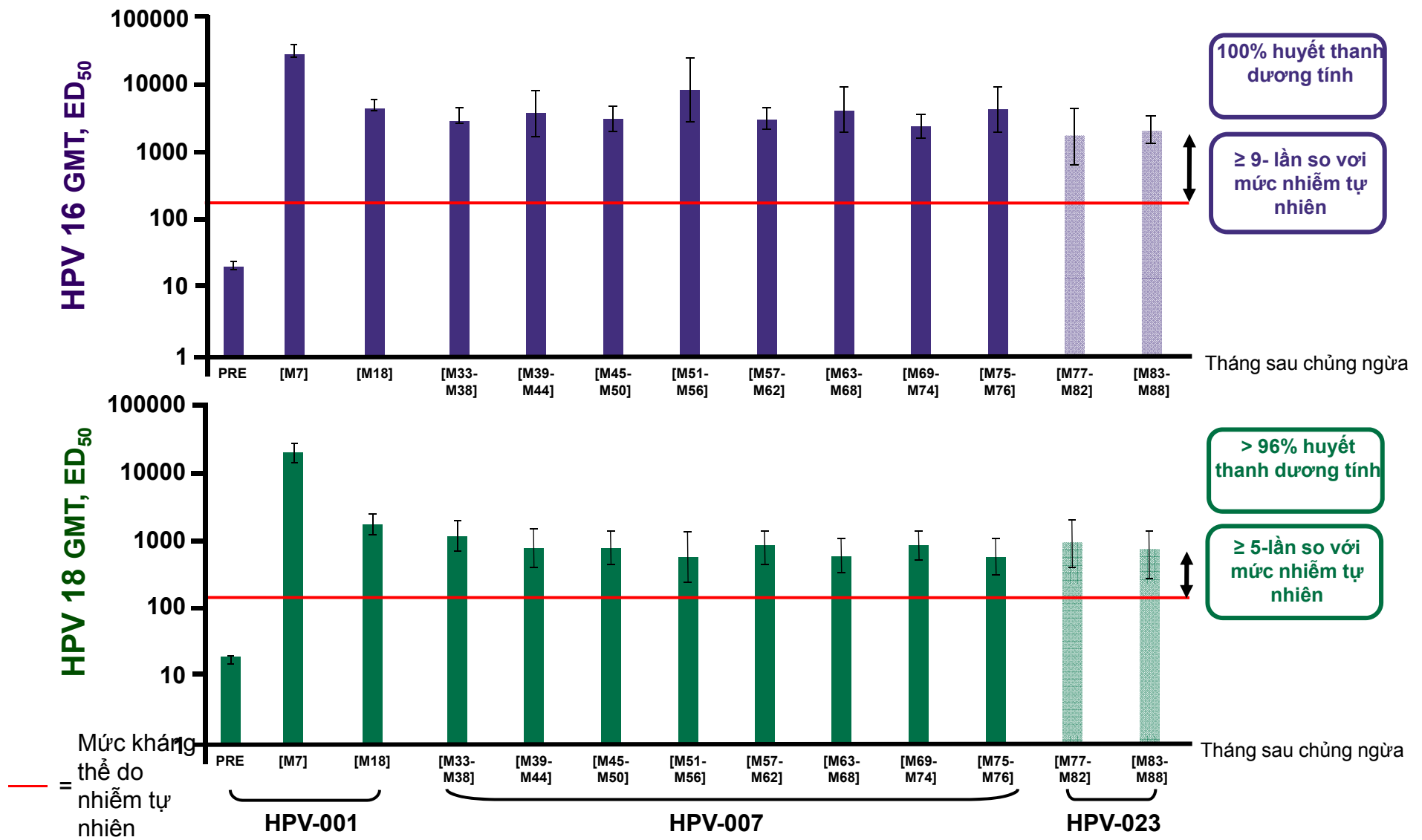
3- Tính sinh miễn dịch

Cervarix[®]: Nghiên cứu tính sinh miễn dịch Pha IIb theo dõi kéo dài đến 7,3 năm



1. Harper D, *et al. Lancet* 2004; **364**:1757–1765;
2. Harper D, *et al. Lancet* 2006; **367**:1247–1255;
3. Gall S, *et al. AACR* 2007; Abstract;
4. Harper D, *et al. SGO* 2008; Abstract;
5. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Lancet* 2009; **374**:1975–1985;
6. Carvalho ND, *et al. IPvC* 2009; Abstract;
7. Carvalho ND, *et al. ESGO* 2009; Abstract.

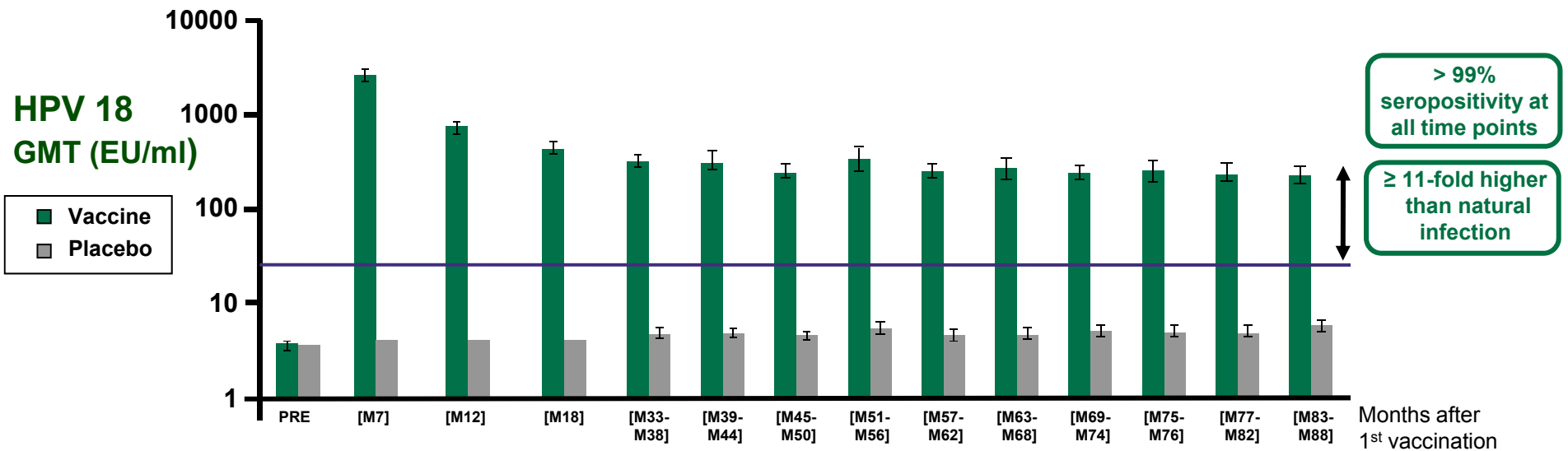
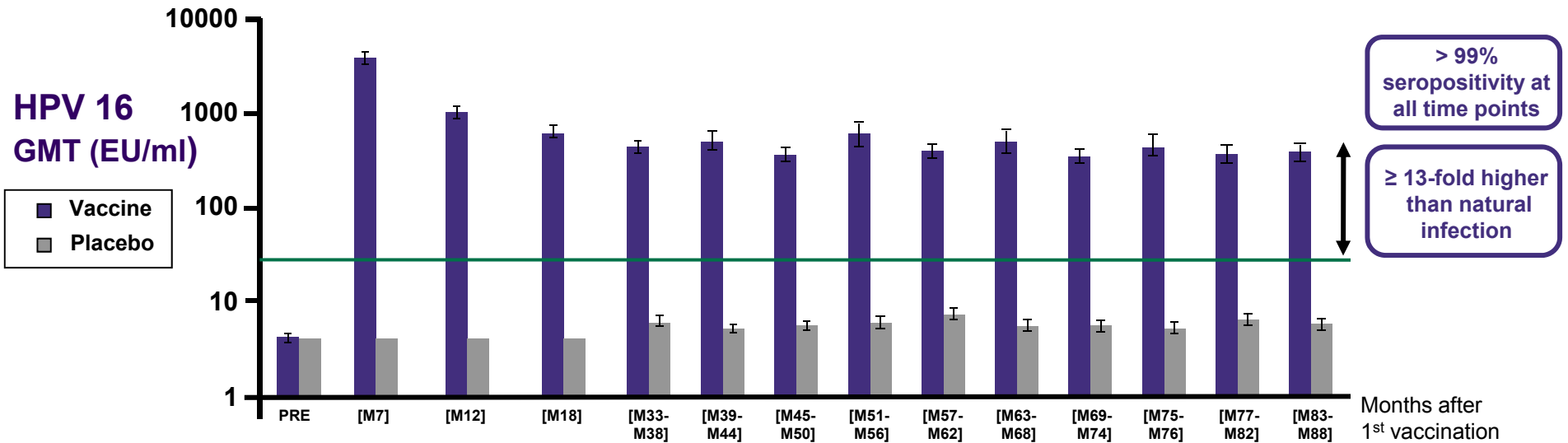
Cervarix®: Đáp ứng kháng thể trung hoà HPV 16 theo dõi đến 7,3 năm



PRE = pre-vaccination; GMT = geometric mean titre

Adapted from Teixeira J, et al. FIGO 2009; Oral presentation.

Cervarix[®]: 7.3 years total IgG data (ELISA antibodies)

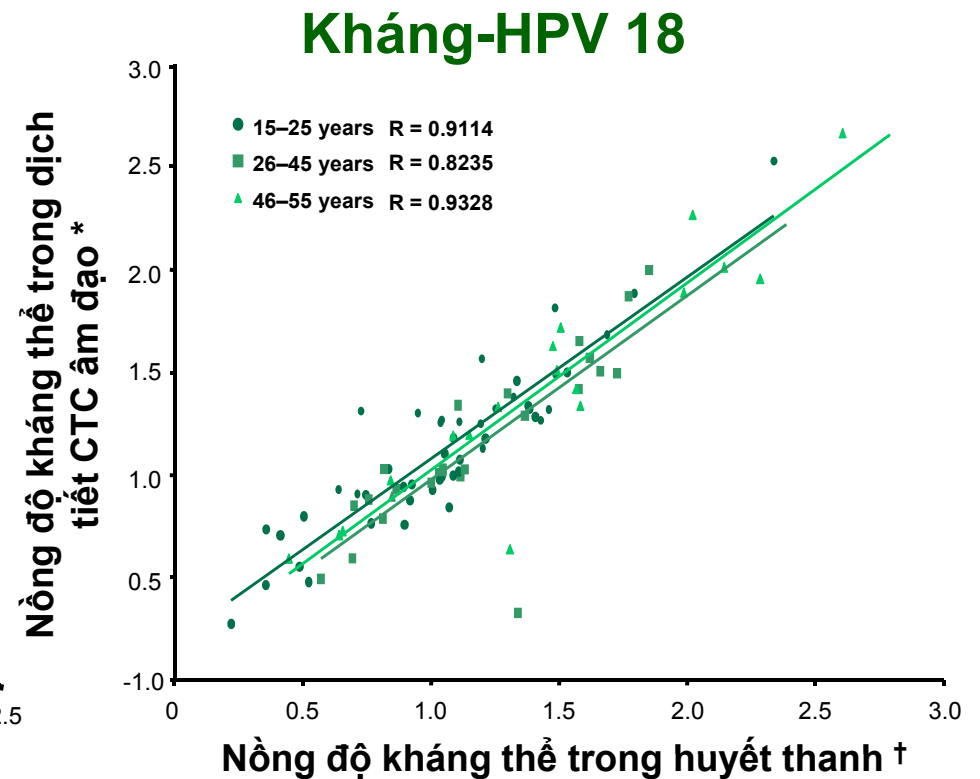
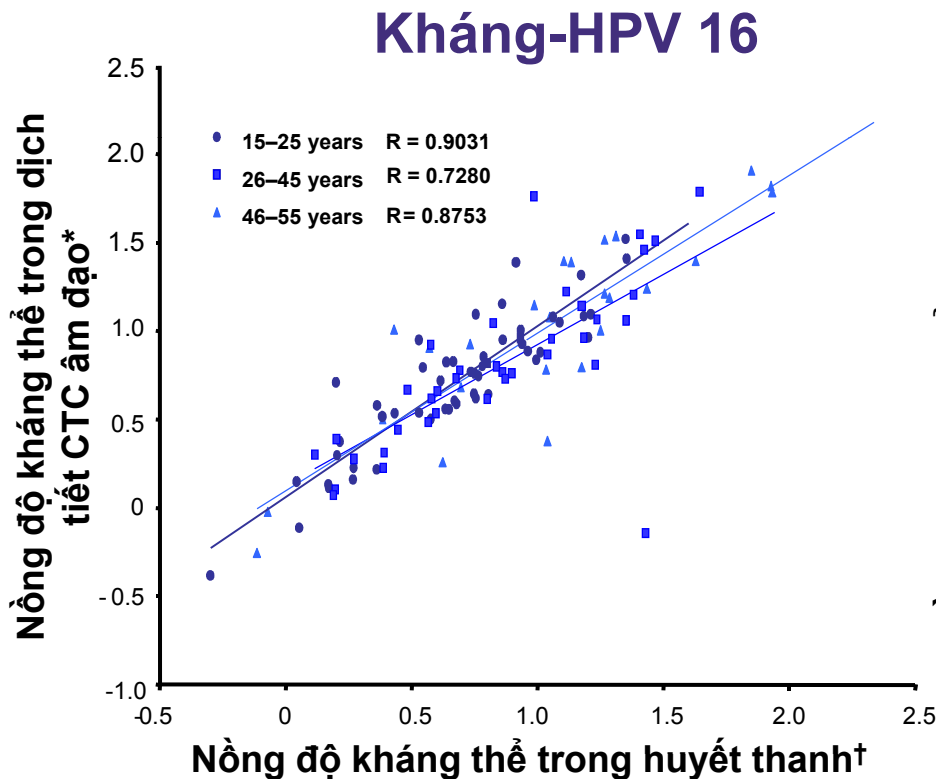


PRE = pre-vaccination.

De Carvalho N, *et al.* *IPvC* 2009; Poster.

Cervarix[®] sinh kháng thể cao trong huyết thanh tương ứng với kháng thể cao trong dịch tiết cổ tử cung âm đạo

- Có sự tương đồng rất lớn giữa nồng độ kháng thể cao trong huyết thanh và trong dịch tiết cổ tử cung âm đạo (CVS) ở phụ nữ 15-55 tuổi.



* Log titre of CVS/total IgG;

† Log titre of serum/total IgG.

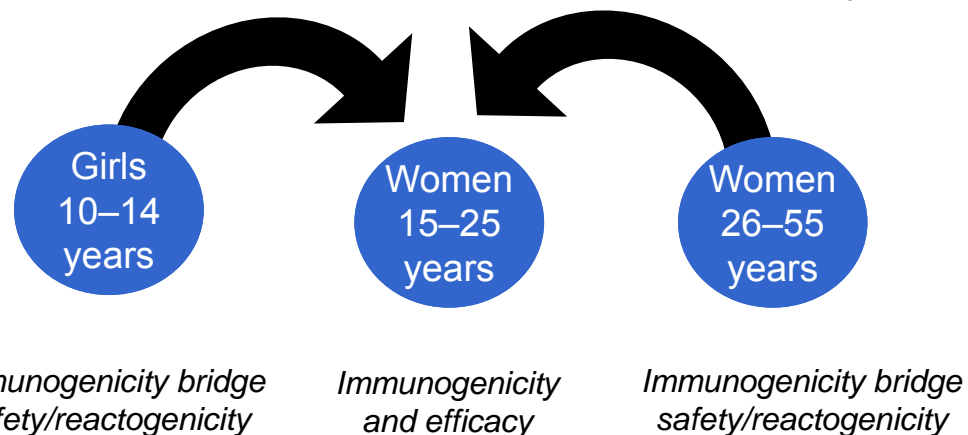
Schwarz TF, et al. *Vaccine* 2009; **27**:581–587.

The need for immunobridging studies

- Studies in women aged 15–25 years have demonstrated that *Cervarix*[®] provided sustained high efficacy against CIN2+ lesions associated with HPV 16 and/or HPV 18^{1,2}
- Immunobridging studies are generally carried out in populations (such as adolescent girls) where it is inappropriate to study efficacy
- In an immunobridging study:
 - Immunogenicity of the study population and the main efficacy populations are compared
 - If immunogenicity of the populations is equivalent, then equivalent efficacy is inferred

Immunobridging studies with *Cervarix*[®] (immunogenicity and safety) were initiated in:

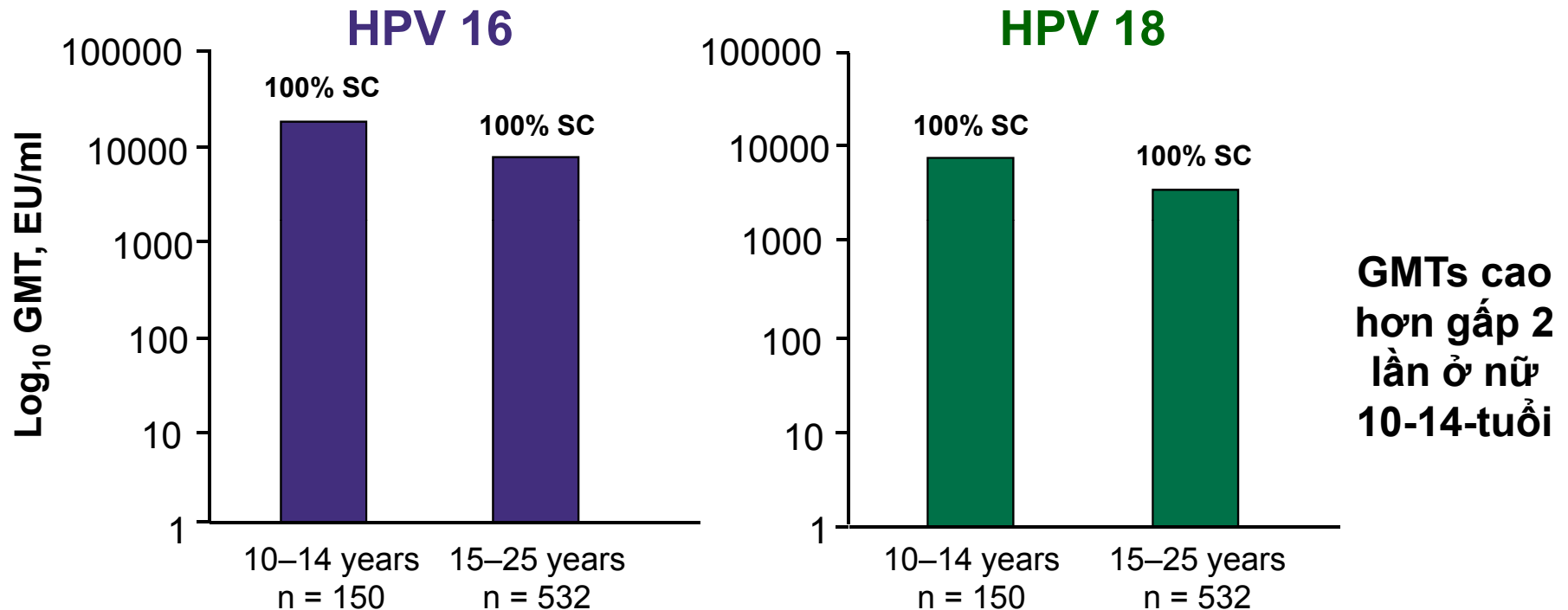
- adolescent females (10–14 years)^{3–5}
- older women (26–55 years)⁶



1. Harper D, et al. *Lancet* 2006; **367**:1247–1255; 2. Wheeler CM, et al. *ESPID* 2008; Abstract;
3. Pedersen C, et al. *J Adolesc Health* 2007; **40**:564–571; 4. Petaja T, et al. *EUROGIN* 2010; Abstract;
5. Schwarz T, et al. *ESPID* 2010; Abstract; 6. Schwarz TF, et al. *Vaccine* 2009; **27**:581–587.

Cervarix[®]: Tính sinh miễn dịch ở nữ 10-14 tuổi so với 15-25 tuổi

Sinh miễn dịch ở tháng 7: GMT và Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh¹



- Tại tháng 48, GMTs ở thiếu niên nữ (10-14 tuổi) vẫn cao hơn gấp 2 lần so với phụ nữ 15-25 tuổi ở cả hai kháng thể HPV16 và 18²
- 100% phụ nữ duy trì huyết thanh dương tính* với cả HPV 16 và 18 tại tháng 48²

*Seropositivity defined as titre ≥ 8 EU/ml;

SC = seroconversion; GMT = geometric mean titre.

1. Pedersen C, et al. *J Adolesc Health* 2007; **40**:564–571;

2. Petaja T on behalf of the HPV-012 Study Group. *EUROGIN* 2010; Abstract.

Cervarix[®]: immunobridging study in women 15–55 years of age (HPV-014)

- Open, age-stratified trial in Germany and Poland
- Women 15–55 years of age received three doses of the *Cervarix*[®] at 0, 1 and 6 months
- This trial has been conducted in 2 phases:
 - an initial phase that includes follow-up for 1 year after first vaccination
 - and an extension phase that includes follow-up to Month 48.

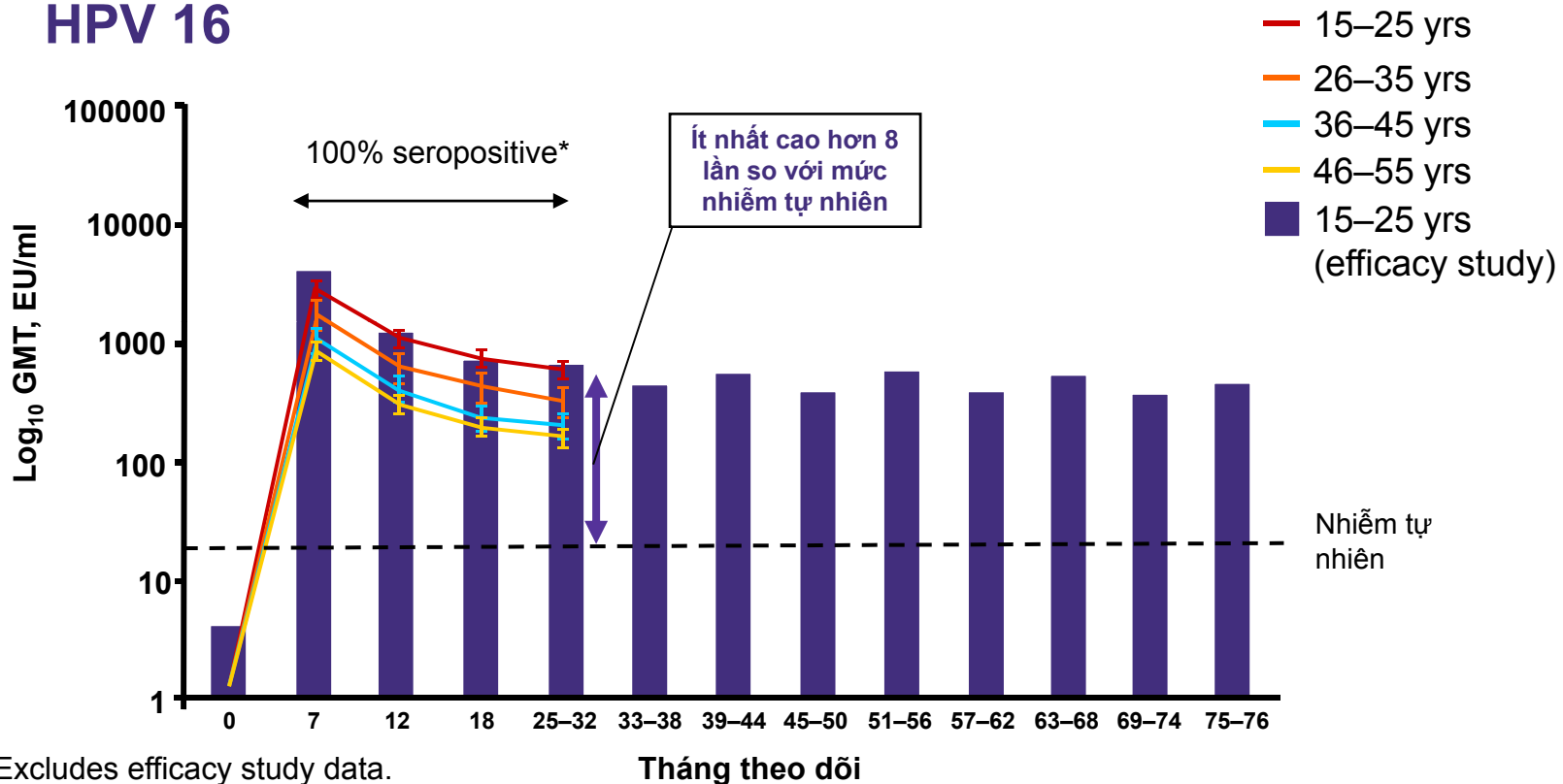
Study group size in initial and extension phases

	Age, years		
	15–25	26–45	46–55
Initial phase: 12-month follow-up, n	229	226	211
Extension phase: 18-month follow-up, n	169	172	176
24-month follow-up, n	166	178	177
48-month follow-up, n	168	186	177

Schwarz TF, *et al. J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl 18):Abstract 1008;
 Schwarz TF, *et al. J Clin Oncol* 2007; **25**(Suppl 18):Abstract 3007; Schwarz TF, *et al. EUROGIN* 2007; Abstract;
 Schwartz TF, *et al. Vaccine* 2009 **27**:581–587; Schwartz TF, *et al. AOGIN* 2010; Abstract.

Cervarix[®]: tính sinh miễn dịch ở phụ nữ trên 25 tuổi

HPV 16



* Excludes efficacy study data.

Ở tháng 48, GMTs vẫn duy trì cao hơn ít nhất 5 lần so với mức nhiễm tự nhiên ở mọi lứa tuổi và 100% đối tượng duy trì huyết thanh dương tính

GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Lancet* 2009; **374**:1975–1985;

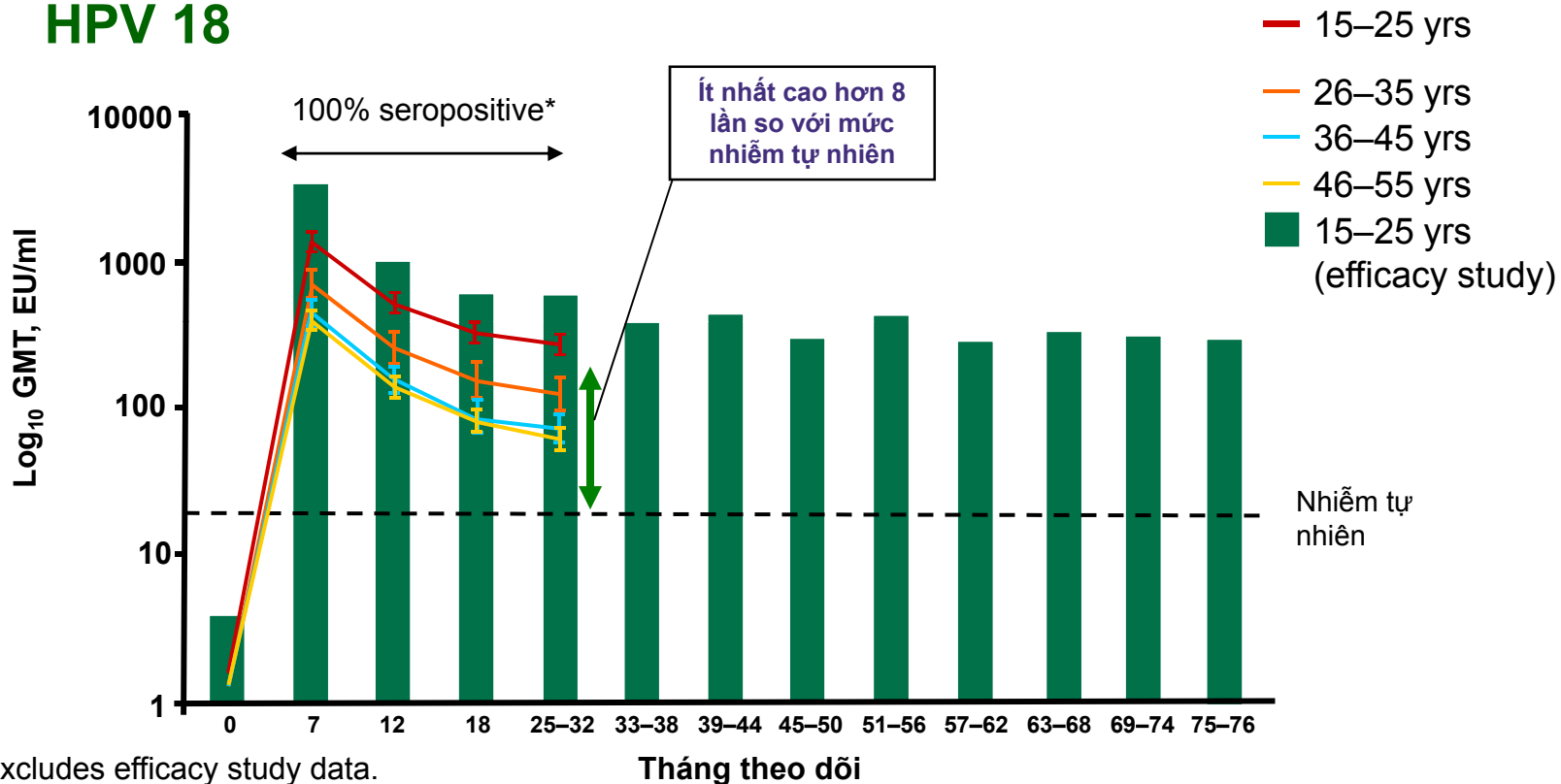
Schwarz TF, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl 18):Abstract 1008; Schwarz TF, et al. *J Clin Oncol* 2007; **25**(Suppl 18):Abstract 3007; Schwarz TF, et al. *EUROGIN* 2007; Abstract; Schwartz TF, et al. *Vaccine* 2009; **27**:581–587;

GMT = geometric mean titre.

Schwarz TF, et al. *AOGIN* 2010; Abstract.

Cervarix[®]: tính sinh miễn dịch ở phụ nữ trên 25 tuổi

HPV 18



Ở tháng 48, GMTs vẫn duy trì cao hơn ít nhất 5 lần so với mức nhiễm tự nhiên ở mọi lứa tuổi và 99.4% đối tượng duy trì huyết thanh dương tính

GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group. *Lancet* 2009; **374**:1975–1985;
Schwarz TF, et al. *J Clin Oncol* 2006; **24**(Suppl 18):Abstract 1008; Schwarz TF, et al. *J Clin Oncol* 2007; **25**(Suppl 18):Abstract 3007; Schwarz TF, et al. *EUROGIN* 2007; Abstract; Schwartz TF, et al. *Vaccine* 2009; **27**:581–587;

GMT = geometric mean titre.

Schwarz TF, et al. *AOGIN* 2010; Abstract.

Tóm tắt: tính sinh miễn dịch của *Cervarix*[®]

- *Cervarix*[®] sinh ra nồng độ kháng thể cao kháng HPV 16 & 18 trong huyết thanh. Theo dõi đến 7,3 năm, nồng độ này vẫn duy trì ở mức cao hơn nhiều lần so với mức nhiễm tự nhiên. (N.cứu Pha IIb)
- Nồng độ kháng thể HPV16 & 18 do *Cervarix*[®] sinh ra trong huyết thanh tương quan cao với nồng độ kháng thể đo được trong dịch tiết cổ tử cung âm đạo (CVS) (N.cứu Pha III)
- Tính sinh miễn dịch của *Cervarix*[®] tương tự trong nhóm nữ 10-14 tuổi, 15-25 tuổi và > 25 tuổi (HPV 16 và HPV 18) (N.cứu Pha III)

Mô hình dự đoán thời gian bảo vệ sau chủng ngừa với Cervarix®

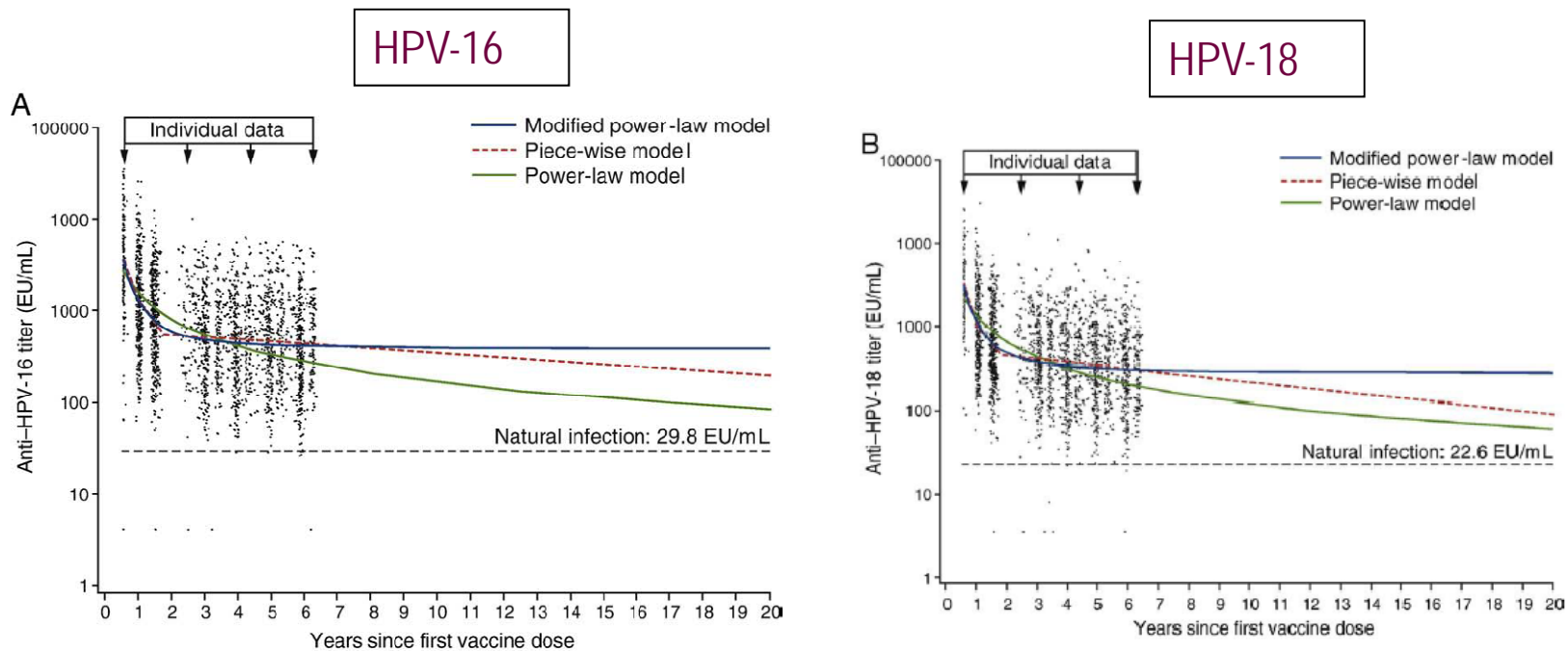


Fig. 1. Sustained antibody response against (A) HPV-16 and (B) HPV-18 over 20 years, as predicted by the power-law, modified power-law, and piece-wise models based on data up to 6.4 years. *Mean antibody titers associated with natural infection were obtained from women enrolled in a Phase III efficacy study [20].

Mô hình toán học dựa trên nồng độ kháng thể thực tế ở 6,4 năm sau chủng ngừa với Cervarix® ước tính rằng kháng thể HPV16 & 18 sẽ duy trì cao hơn mức nhiễm tự nhiên đến hơn 20 năm

4- Cervarix[®] : dữ liệu an toàn

Cervarix[®]: phân tích tính an toàn tổng hợp từ 11 nghiên cứu (I)

- 16,142 phụ nữ nhận ít nhất 1 liều **Cervarix[®]**
- 13,811 phụ nữ nhận ít nhất 1 liều chứng (vaccine Viêm gan A 720 EU/dose [HAV720], Vaccine Viêm gan A 360 EU/dose [HAV360] hoặc muối nhôm [Al(OH)₃])
- **Cervarix[®]** có hồ sơ an toàn được chấp nhận, tương tự những vắc xin khác đã được cấp phép và sử dụng rộng rãi
 - Tính tuân thủ chủng ngừa cao trong mọi nhóm tuổi
 - Cho thấy tính sinh phản ứng và dung nạp được chấp nhận trên lâm sàng
 - Tỷ lệ thấp phụ nữ bỏ nghiên cứu do tác dụng bất lợi hoặc tác dụng bất lợi nghiêm trọng
 - Tỷ lệ tác dụng bất lợi tự phát tương tự giữa các nhóm
 - Không tăng nguy cơ khởi phát bệnh mãn tính mới hoặc khởi phát bệnh tự miễn
 - Không có sự khác biệt trên lâm sàng ở tỷ lệ các diễn biến thai kỳ

Cervarix[®]: phân tích tính an toàn tổng hợp từ 11 nghiên cứu (II)

- Phương pháp thu thập dữ liệu an toàn chặt chẽ được áp dụng, tăng cường thu thập dữ liệu về diễn biến thai kỳ và bệnh tự miễn

Dữ liệu an toàn	Nhóm tiêm vắc xin	Nhóm chứng tổng hợp*
Đối tượng có báo cáo ít nhất 1 tác dụng bất lợi nghiêm trọng	2.8%	3.1%
Tác dụng bất lợi cần đi khám bác sĩ	19.4%	21.4%
Khởi phát mới bệnh mãn tính	1.7%	1.7%
Khởi phát mới bệnh tự miễn	0.4%	0.3%

*Controls include placebo (Alum – Al(OH)₃) and the hepatitis A vaccine, Havrix[™] (360µg and 720µg), which does not contain MPL components.

Cervarix[®]: phân tích tính an toàn tổng hợp từ 11 nghiên cứu (III) – kết quả thai kỳ phổ biến nhất (TVC)

Dữ liệu an toàn (phân tích tổng hợp)	Phụ nữ > 25 tuổi		
	Cervarix [®]	Vắc xin VG A 720	Al(OH) ₃
Tổng số ca mang thai	28	3	20
Diễn biến thai kỳ, %			
Sơ sinh bình thường/ tiếp tục mang thai	82.1	100.0	55.0
Sinh non	-	-	-
Bỏ thai	10.7	-	25.0
Sảy thai tự nhiên	7.1	-	20.0
Số ca mang thai trong thời gian chủng ngừa*			
Số ca mang thai trong thời gian chủng ngừa*	9	2	17
Diễn biến thai kỳ, %			
Sơ sinh bình thường/ tiếp tục mang thai	77.8	100.0	52.9
Sinh non	-	-	-
Bỏ thai	11.1	-	29.4
Sảy thai tự nhiên	11.1	-	17.6

* Last menstrual period occurring from 30 days before to 45 days after any dose of study vaccine.

HAV 720 = Havrix[™] 720mg dose

Descamps D, et al. *Hum Vaccin* 2009; **5**:332–340.

Safety analysis of AS04-adjuvanted vaccines (I)

- Verstraeten *et al.* evaluated the safety of AS04-adjuvanted vaccines with regard to rates of adverse events (AEs) of potential autoimmune aetiology
 - All trials included were randomized controlled studies with data collected prospectively, with a mean follow-up of 21.4 months
 - An integrated safety analysis of individual data from AS04 vaccine studies (N = 68,512 subjects), which included three vaccines: *Cervarix*[®], hepatitis B and herpes simplex vaccines, was performed
 - The objective of the analyses had a particular focus on adolescents and young adults

Safety analysis of AS04-adjuvanted vaccines (II)

- Reporting rates of overall events were around 0.5% and did not differ between AS04 and control groups¹
 - This rate is also comparable to previously reported rates²
- Relative risk (AS04/control) of experiencing any autoimmune event was:
 - 0.98 (95% CI: 0.8–1.21) in the integrated AS04 analysis¹
 - 0.92 (95% CI: 0.7–1.22) in the analysis of *Cervarix*^{®1}
- No statistically significant difference in event rates in the AS04 group compared to the control group¹
 - Most relative risks (for each disease category or for any individual event) were close to 1 and all 95% CIs included 1
- Study does not suggest any causal link between AS04-adjuvanted vaccines and the development of autoimmune disorders¹
- Clinical data are in line with what is known about the mode of action of AS04; no basis for induction/exacerbation of autoimmune disorders³

1. Verstraeten M, *et al. Vaccine* 2008; **26**:6630–6638; 2. Siegrist C-A, *et al. Pediatr Infect Dis J* 2007; **26**:979–984; 3. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAdvisoryCommittee/UCM183839.ppt> (accessed February 2010).

Pharmacovigilance with *Cervarix*[®]: the UK experience (MHRA, February 2010; most frequent reported events)

- Programme started September 2008, for girls aged 12–13 years

Adverse events (AEs)	Total number of reports received N = 3,210	
	Reports, n	% of total
Headache	439	14
Nausea	434	14
Dizziness	414	13
Pain in extremity	335	10
Vomiting	197	6
Malaise	159	5
Pyrexia	130	4
Fatigue	118	4

Estimated number of doses administered: 3.5 million

MHRA. 2010. Available at: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/HumanpapillomavirusHPVvaccine/index.htm> (accessed February 2010).

5- Đối chứng về tính sinh miễn dịch và an toàn giữa *Cervarix*[®] và *Gardasil*[®] ở phụ nữ 18-45 tuổi

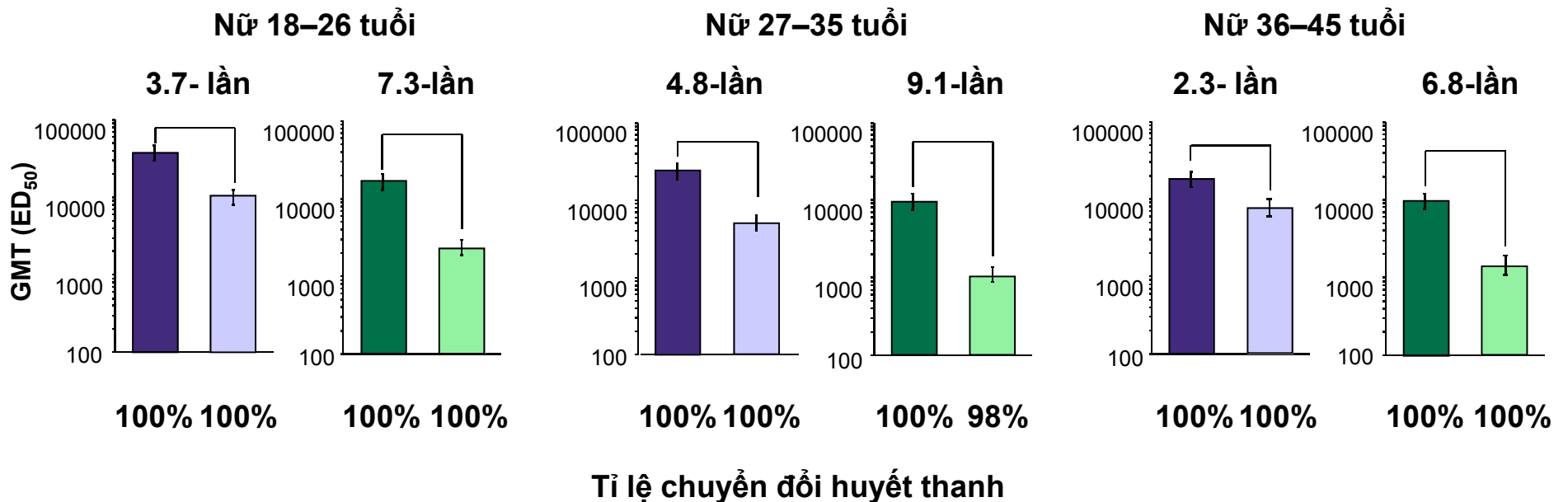
Nghiên cứu HPV-010: thiết kế nghiên cứu

- Pha IIIb
 - Mù, ngẫu nhiên (1:1)
- Dân số nghiên cứu
 - Phụ nữ khỏe mạnh 18–45 tuổi
 - N = 1,106
 - Phân tầng: 18–26 tuổi /27–35 tuổi/36–45 tuổi
- Hai nhóm bệnh nhân
 - *Cervarix*[®] (Vắc xin HPV 16/18 L1 chất bổ trợ AS04)
 - *Gardasil*[®] (Vắc xin HPV 6,11,16,18 L1 chất bổ trợ AAHS-)
- Lịch chủng ngừa
 - 3 liều theo khuyến cáo chủng ngừa của từng loại vắc xin
- Đánh giá tính sinh miễn dịch và an toàn của hai vắc xin
- Đánh giá:
 - Phân tích cuối kỳ: 1 tháng sau khi hoàn tất phác đồ 3 liều (Tháng 7)
 - Theo dõi mở rộng đến 48 tháng sau liều 1
 - Tính an toàn được theo dõi suốt thời gian nghiên cứu

Đáp ứng kháng thể trung hòa HPV-16 & 18: hiệu giá kháng thể (GMTs), tỉ lệ hiệu giá kháng thể và tỉ lệ chuyển đổi huyết thanh



Nhóm dân số tuân thủ thiết kế n.cứu



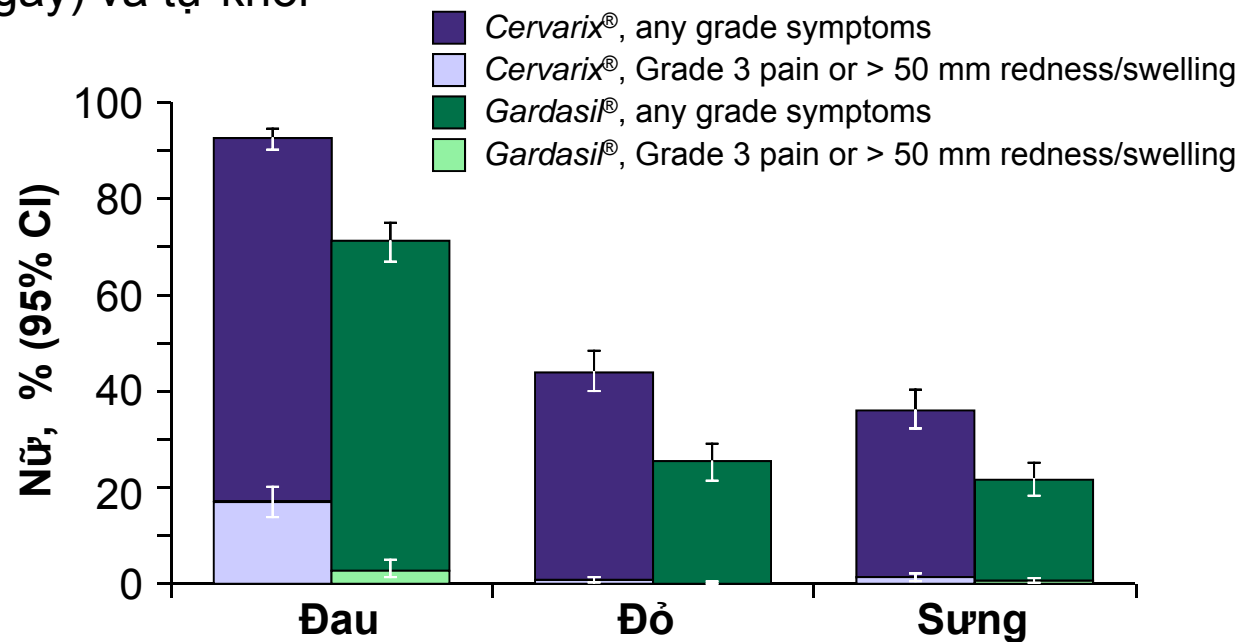
ATP cohort for immunogenicity: HPV seronegative (PBNA) and DNA negative for corresponding type at baseline.

GMT = geometric mean titre;
PBNA = pseudovirion-based neutralization assay.

Einstein MH, *et al. Hum Vacc* 2009; **5**:705–719.

Tính sinh phản ứng*: triệu chứng tại chỗ

- Tỷ lệ phần trăm phụ nữ có báo cáo triệu chứng tại chỗ trong vòng 7 ngày cao hơn sau khi tiêm *Cervarix*[®]
 - Tất cả các triệu chứng này thoáng qua (trung bình kéo dài ≤ 3.3 ngày) và tự khỏi



- Tỷ lệ tuân thủ phác đồ 3 liều cao với cả 2 vắc xin ($\geq 84\%$)

* TVC.

Grade 3 symptoms defined as preventing normal activity.

Einstein MH, et al. *Hum Vacc* 2009; 5:705–719.

Đáp ứng kháng thể trung hoà: dữ liệu theo dõi đến 12, 18 và 24 tháng

- Phụ nữ 18–45 tuổi (ATP cohort)

	<i>Cervarix</i> [®] vs <i>Gardasil</i> [®]			
	Tháng 7 ¹	Tháng 12 ²	Tháng 18 ³	Tháng 24 ⁴
Hiệu giá kháng thể HPV 16 trong huyết thanh đo bằng PBNA	Cao hơn 2.3–4.8 lần	Cao hơn 2.7–4.4 lần	Cao hơn 2.4–5.1 lần	Cao hơn 2.4–5.8 lần
Hiệu giá kháng thể HPV 18 trong huyết thanh đo bằng PBNA	Cao hơn 6.8–9.1 lần	Cao hơn 7.0–8.1 lần	Cao hơn 7.9–9.8 lần	Cao hơn 7.7–9.4 lần

ATP cohort for immunogenicity: HPV seronegative (PBNA) and DNA negative for corresponding type at baseline.

GMT = geometric mean titre;
PBNA = pseudovirion based neutralisation assay.

1. Einstein MH, *et al. Hum Vacc* 2009; **5**:705–719;
2. Einstein MH, *et al. ESGO* 2009; Abstract;
3. Einstein MH, *et al. IDSA* 2009; Abstract;
4. Einstein MH, *et al. EUROGIN* 2010; Abstract.

Kết luận

- Vắc xin phòng ngừa HPV hiệu quả cao và an toàn
- Những nghiên cứu mới đã cho thấy nhiều bệnh cảnh liên quan đến HPV, do đó có thể được ngăn ngừa bằng vaccine HPV
- Vắc xin CERVARIX® có hiệu quả bảo vệ cao, cho đáp ứng miễn dịch mạnh, bền vững theo thời gian, đưa đến hiệu quả bảo vệ chéo và bảo vệ phổ rộng