

Očkování proti papilomavirovým infekcím

Strategie a výsledky v ČR a ve světě

Eva Hamšíková
Ústav hematologie a krevní transfuze
NRL pro papilomaviry a polyomaviry



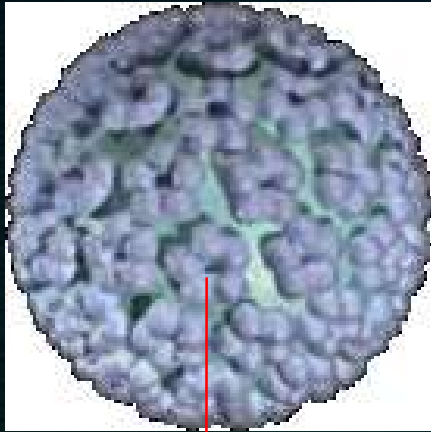
HPV vakcíny - preventivní

- Biologické vlastnosti PV neumožňují jejich kultivaci v buněčných kulturách
- **Subjednotkové vakcíny** – rekombinantní DNA technologie – gen pro protein, který při přirozené infekci vyvolává tvorbu neutralizačních protilátek –kapsidový protein HPV L1
- Virový genom obsahuje onkogeny
 - ~~inaktivované vakcíny~~
 - ~~atenuované vakcíny~~



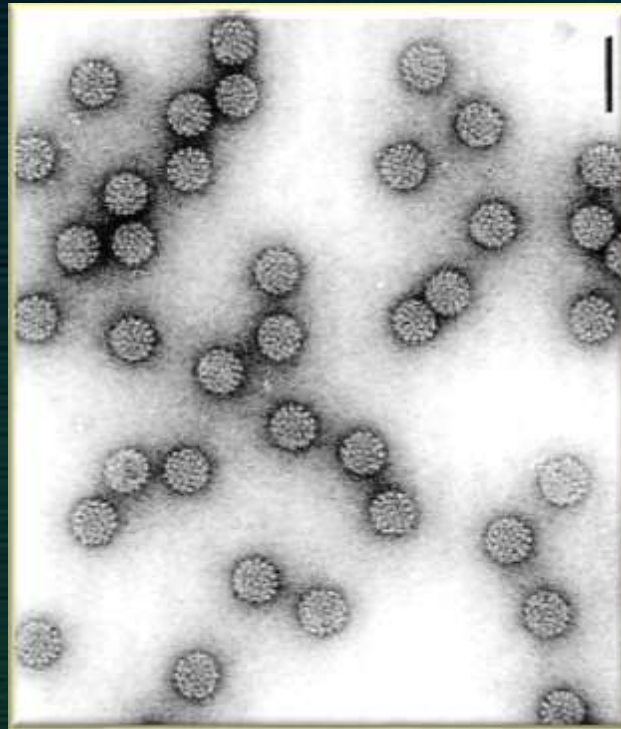
HPV vakcíny – viru podobné částice – VLP

Virion

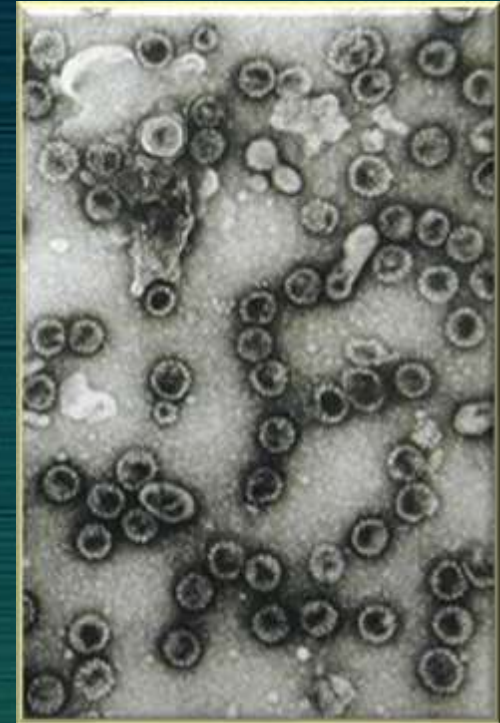


72 L1 pentamerů + ~ 72 L2

HPV



HPV16 L1 VLP



72 L1 pentamerů

VLP vakcíny

- Vakcíny založené na VLP indukují tvorbu vysokých hladin protilátek proti HPV L1
 - opakující se struktury na povrchu VLP jsou vysoce imunogenní, účinně aktivují APC a B+T buňky
 - na rozdíl od přirozené infekce i.m. aplikace umožňuje snadný přístup k lymfatickým uzlinám (iniciace protilátkové odpovědi + vznik paměťových buněk)
- Dominantní protilátky jsou neutralizující a typově specifické – IgG1
 - mohou vznikat i zkříženě reagující a krosneutralizující protilátky proti blízce příbuzným HPV typům

Protilátky persistují dlouhodobě



Komerčně dostupné HPV vakcíny

- Klinické studie započaly v roce 1996
- GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgie)
 - **CERVARIX[®]**
 - bivalentní vakcína HPV 16,18
 - registrace 2007 (EMA), 2009 (FDA)
- Merck&Co., Inc (Whitehouse Station, NJ, USA)
 - **GARDASIL/SILGARD[®]**
 - kvadrivalentní vakcína HPV 6,11,16,18
 - registrace 2006 (FDA, EMA)
 - **GARDASIL 9[®]**
 - nonavalentní vakcína HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58
 - registrace 2014 (FDA), 2015 (EMA)

Klinické studie

- Sledování hladin protilátek
 - serokonvertuje téměř 100% vakcinovaných
 - vyšší titry protilátek u mladších jedinců (50-1000x vyšší titry oproti přirozené infekci, po 24 měsících 10x vyšší titry, stabilní 8-9 let)
- Sledování infekce vakcinačními typy, vzniku/rozvoje onemocnění asociovaných s infekcí HPV
 - prevence infekcí vakcinačními typy
 - prevence onemocnění vyvolaných vakcinačními typy
 - částečná ochrana před infekcí příbuznými typy HPV
 - snížení rizika rekurencí
- Bezpečnost vakcín

Klinické studie III - 2V a 4V vakcína

PP vs TVC skupiny

	Účinnost %	
	Gardasil®	Cervarix®
Persistentní infekce HPV16/18		
PP	95.8*	93.7**
TVC	93.5*	60.9**
CIN2+ HPV16/18		
PP	98.2#	99.0**
TVC	51.5#	60.7**
CIN2+ bez ohledu na typ HPV		
PP	42.7§	64.9**
TVC	19.0§	33.1**

doba sledování 48 měsíců

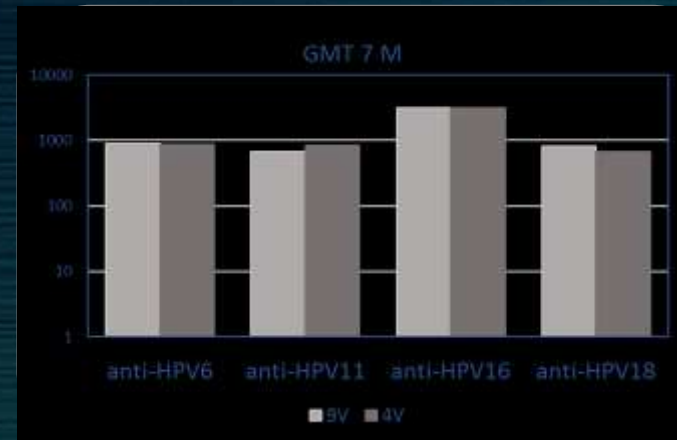
- * Villa LL et al, BJC 2009; 95:1459
- ** Lehtinen M et al, Lancet Oncol 2012; 13:89
- # Kjaer SK et al, Cancer Prev Res 2009; 2:868
- § Munoz N et al, JNCI 2010; 102:325



Klinické studie III – 9V vakcína 9V vs 4V

Anti-HPV6, 11, 16, 18 GMT M7

GMT 9V/4V	HPV6	1.02
	HPV11	0.80
	HPV16	0.99
	HPV18	1.19



SÉROKONVERZE M7

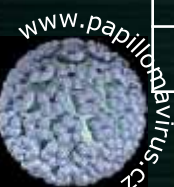
9V 99.8–100%
4V 99.7–100%

Prevence cervikálních nálezů
HPV16/18 srovnatelná

Persistentní infekce a onemocnění vyvolaná HPV31, 33, 45, 52, 58

	Účinnost (%)	
	Persistentní infekce ≥6m	AIS, CIN, VIN, VaIN2+ (HG)
PP	96.0	96.7
ITT	80.2	80.6
HPV naivní	94.5	100.0
HPV+	47.5	5.2

doba sledování 54 měsíců



Frekvence počtu cytologických abnormalit, kolposkopie a léčby - KS

- V průběhu KS došlo u obou vakcín ve skupině očkovaných ke snížení počtu všech cytologických nálezů (se zvyšující se závažností nálezu je rozdíl vyšší), kolposkopických vyšetření, biopsií a excisí.
- Redukce PP>TVC; 2V>4V

Munoz N et al, JNCI 2010; 102:325

Lehtinen M et al, Lancet Oncol 2012; 13:89

Rekurence chirurgicky odstraněných lézí

Očkování před odstraněním lézí:

4V – redukce rekurencí – jakákoliv léze 45/475 V vs 94/593 KO 46.2%
HG léze 8/474 V vs 26/592 KO 64.9%

2V – CIN2+ rekurence – 3/142 HPV, 1/169 Ko – bez účinku

Joura EA et al, BMJ 2012; 344:e1401

Hildesheim A et al, AJOG 2016; 215:212.e1-15

Očkování po odstranění lézí (4V):

1. dávka – týden po odstranění léze

HR rekurence pro nevakcinované – 2.840 (9/351 V; 27/350 nevakcinovaných)

Kang WD et al. Gynecol Oncol 2013; 130:264

Dlouhodobé sledování po ukončení KS

- **Monovalentní HPV16:** 9.5 let po očkování – 100% VE proti HPV16 infekci + HPV16 CIN, 86% seropositivních
- **2V vakcína:** 9.4 let po očkování – 96% VE proti incidentní infekci, 100% proti 6ti a 12ti měsíční persistentní infekci, 100% proti HPV16/18 CIN2+, 100% HPV16/18 séropozitivních
- Část žen a dětí, které se účastnily klinických pokusů III. fáze obou vakcín, je nadále sledována (LTFU – 14/10 let po očkování)
- Pasívní - Cancer Registry based FU – vakcinované, placebo, kontrolní z registrů
 - **4V vakcína**, severské země, do roku 2020 – 6 let po očkování – VE 100% proti onemocnění, minimum CIN2+ spojených s nevakcinačními typy (replacement)
 - **4V vakcína**, Finsko, – 8 let po očkování – CIN3 výskyt u očkovaných 0/100 000, 87/100 000 u placebo a 94/100 000 u nevakcinované referenční populace
 - **4V vakcína**, muži, medián sledování 8.9 let (EVG – early vaccination group); 4.2 roku (CVG – catch-up vaccination group) – žádné EGL, žádné AIN2+ léze
 - **4V vakcína**, Kolumbie – sledování 10 let – žádné CIN/GW léze spojené s vakcinačními typy, 79–94% žen po 10 letech HPV6/11/16 séropozitivních, 36% HPV18 séropozitivních
- **2V vakcína**, Finsko – účinnost proti CIN3 84% (proti kontrolní skupině z registrů)

Bezpečnost vakcín

- KS – Bezpečnost bivalentní vakcíny (Romanowski et al., 2011; Lehtinen et al., 2012), tetravalentní (Munoz et al., 2009)
- Analýza dat z VAERs (Vaccine Adverse Event Reporting Systém) (Slade et al., 2009)
 - 23 mil. dávek
 - Celkem 12 424 hlášení/772 závažné vedlejší účinky, ne nad hladinu pozadí
- Analýza do konce 2013 - 41 mil dávek 2V a 144 mil dávek 4V vakcíny (Gee et al., 2011)
- Dánsko, 4V – těhotné ženy, 10/2006 – 12/2013, 1665 očkovaných, 6600 neočkovaných; nebyla zvýšena frekvence spontánních potratů, předčasných porodů a porodních problémů novorozenců (Scheller et al, 2017)

Očkování proti HPV v ČR

Pracovní skupina pro očkování proti lidským papilomavirům ČLS JEP přijala 12. prosince 2006 následující usnesení:

„Základním pilířem vakcinační politiky by mělo být očkování prepubertálních dívek. Navrhujeme očkovat všechny dívky ve věku 12 či 13 let, a to třemi dávkami vakcíny, které budou aplikovány v intervalu 1 či 2 měsíce (2. dávka) a 6 měsíců (3.dávka). Očkování by mělo být zahájeno v roce 2007 (či nejpozději v roce 2008) a mělo by zahrnout všechny dívky narozené v roce 1996, resp. 1995. Toto očkování by bylo synchronizováno s pravidelnými preventivními prohlídkami prováděnými pediatry a mělo by být hrazeno v celém rozsahu zdravotními pojišťovnami či ze státních zdrojů.“

Očkování proti HPV v ČR

31. března 2011 schválila Národní imunizační komise stanovisko pěti odborných společností:

- Zařazení HPV vakcinace do národního imunizačního schématu považována za jednu z priorit
- Plošná HPV vakcinace pro věkovou kategorii 13-14letých dívek
- Pro privátní trh je doporučované věkové rozmezí plně v rozsahu schváleného SPC jednotlivých vakcín. Jako optimální je považováno zahájit očkování ještě před zahájením pohlavního života.

Očkování proti HPV hrazené ze zdravotního pojištění od 1. 4. 2012

Novela zákona č. 48/1997 Sb. :

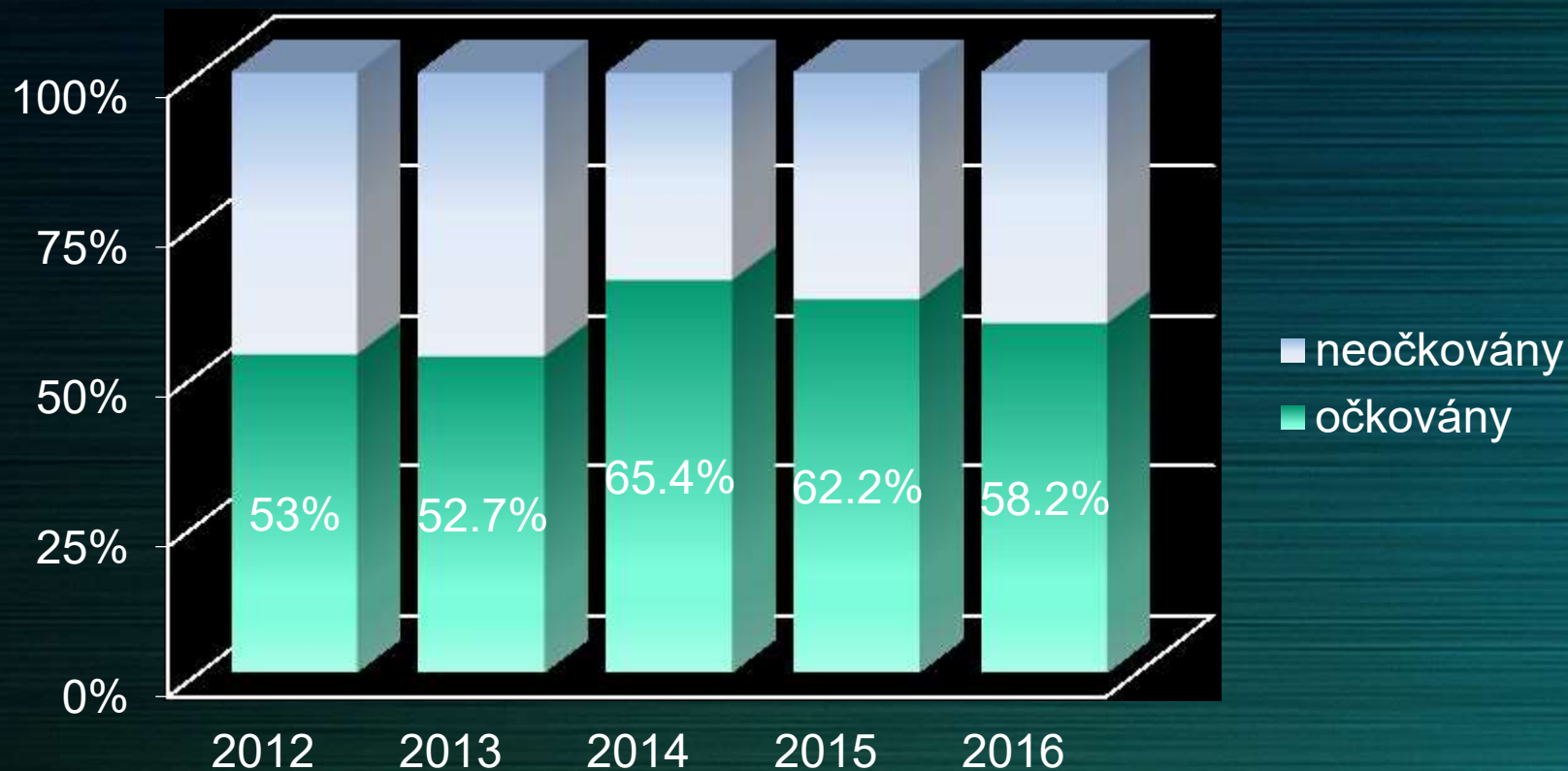
„Hrazeno očkování proti lidskému papilomaviru třemi dávkami očkovací látky pro dívky, je-li očkování **zahájeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku.**“

od 1. 1. 2018

další novela zákona č. 48/1997 Sb. vypouští
termín „pro dívky“



Proočkovanosť dívek proti HPV – VZP



Dívky, které v příslušném roce dosáhly 13 let a byly očkovány alespoň jednou dávkou.

Zdroj: Data VZP ČR bez zohlednění přechodů pojištěnců mezi ZP

Převzato a upraveno, H. Cabrnová, XII. Hradecké vakcinologické dny, 2017



Očkovací látky proti HPV



Plná úhrada 13-14 let
úhrada z veřejného ZP od 1.1.2015

1765.79 Kč

ostatní podle očkovacího centra, věku a ZP

800 – 2100 Kč



Částečná úhrada 13-14 let

úhrada z veřejného ZP od 1.1.2015

1765.79 Kč + doplatek (300 – ?? Kč)

ostatní podle očkovacího centra, věku a ZP

800 – 3750 Kč



GARDASIL®9

Vakcína proti lidskému papilomaviru
[typy 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58]
(rekombinantní, adsorbovaná)

Nehrazená vakcína

4140 – 4200 Kč

Odhad účinnosti 9V HPV vakcíny v prevenci nádorů spojených s HPV v ČR

Typ HPV v nádoru	Karcinom děložního hrdla (%)	Vulvární karcinom (%)	Skvamózní anální karcinom (%)	Celkem anogenitální karcinomy (%)	Orofaryngeální karcinom (%)
HPV 16/18 ^{*)}	75,6	24,5	81,8	60,5	61,5
HPV 31/45 ^{**)}	8,1	2,0	0,0	5,1	0,0
HPV 33/52/58 ⁺⁾	8,1	8,2	0,0	7,0	2,7
Celkem	91,8	34,7	81,8	72,6	64,2

Pozn.: ^{*)} HPV 16 a/nebo HPV 18-positivní; ^{**)} HPV 31 a/nebo HPV 45-positivní, HPV 16, 18, 33, 52, 58-negativní; ⁺⁾ HPV 33 a/nebo HPV 52 a/nebo HPV 58-positivní, HPV 16, 18, 31, 45-negativní

Plošným očkováním dívek i chlapců nonavalentní vakcínou proti HPV by bylo možno zabránit:

- **1034 z 1420** případů SCC, vulvárního a análního karcinomu
- **939 z 1023** případů SCC
- **399 ze 613** případů orofaryngeálních nádorů
- **84%** případů genitálních bradavic a laryngeálních papilomů



Doporučení pro očkování 2016 – USA (ACIP)

- Doporučený věk pro vakcinaci dětí je 11 – 12 let, 2-dávkové schéma (9 – 14 let)
- Doplnňkové programy pro ženy do 26 let, pro muže do 21 let. Doporučuje se očkování mužů do 26 let
- 15 – 26 let a imunokompromitovaní 9 – 15 let, 3-dávkové schéma
- 9V vakcínu lze použít pro dokončení vakcinačního schématu u osob, které dostaly 1. (2.) dávku 2V nebo 4V vakcíny



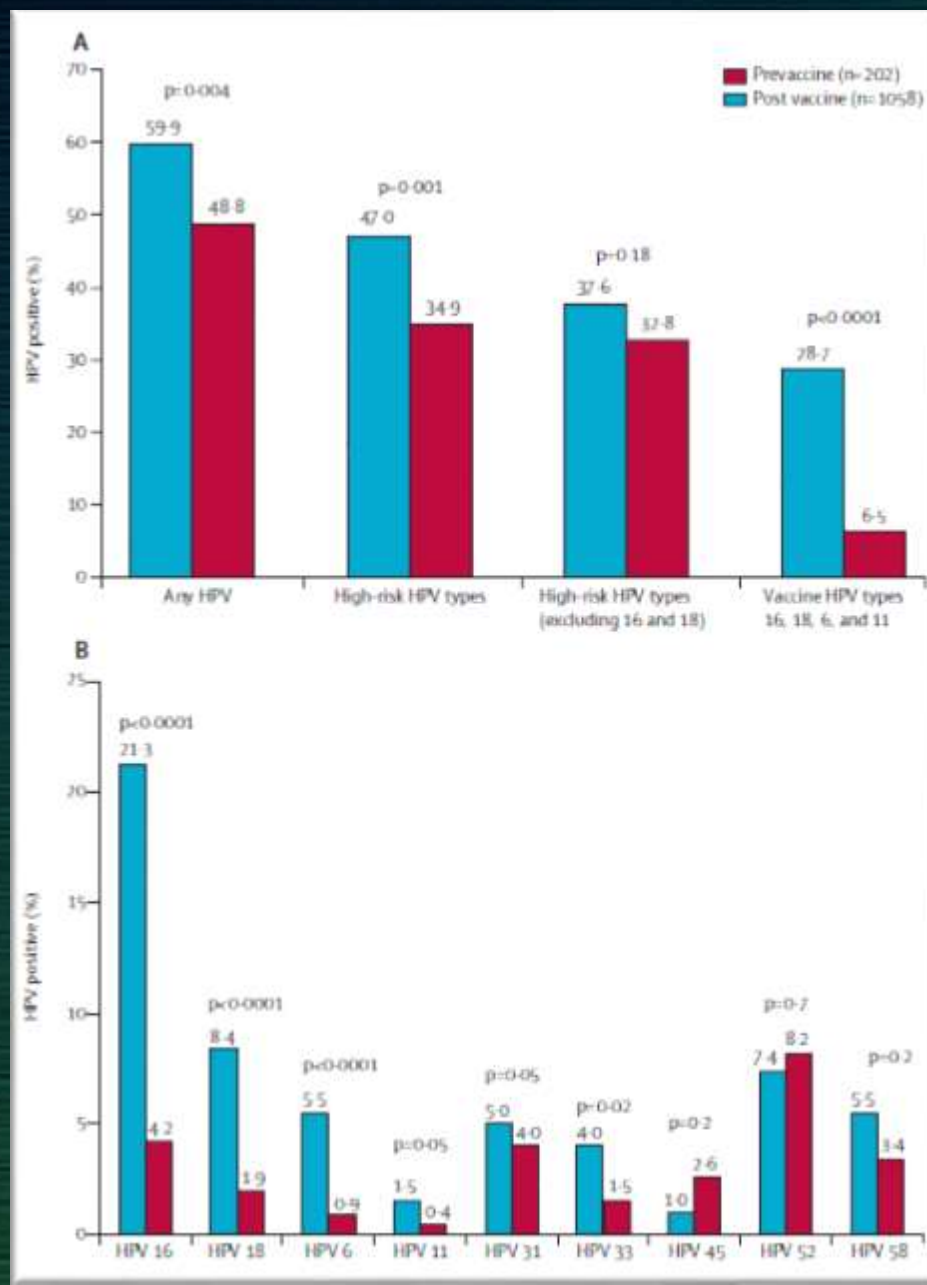
Pokles prevalence HPV typů

Austrálie

- plošná vakcinace dívek od 04/2007
 - 12–13 let dívky
 - doplňkové programy:
 - 13–18 let dívky
 - 18–26 let ženy
- 07/2007 do 2009

studie prevalence HPV typů u dívek v předvakcinačním (2005-2007) a postvakcinačním období (2010–2012)

- dívky ve věku 18–24 let



Pokles prevalence vakcinačních typů a incidence klinických nálezů

- Meta-analýza 20 studií z 9 zemí
- $>140 \cdot 10^6$ person-years sledování
- pokrytí $\geq 50\%$ – u dívek mladších 20 let
 - pokles infekcí HPV16/18 o 68%
 - pokles incidence GW o 61%
 - významný pokles infekcí HPV31, 33, 45 (zkřížená protekce)
 - významný pokles incidence GW u chlapců mladších 20 let a žen ve věku 20–39 let (komunitní imunita)
- pokrytí $< 50\%$ – u dívek mladších 20 let
 - významný pokles HPV16/18 infekcí
 - významný pokles GW

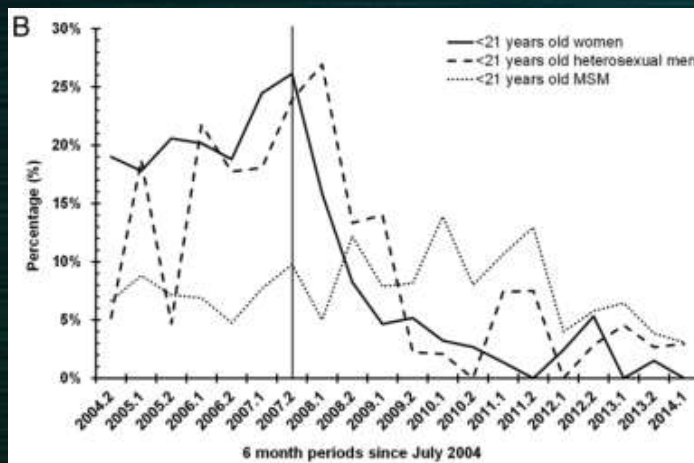
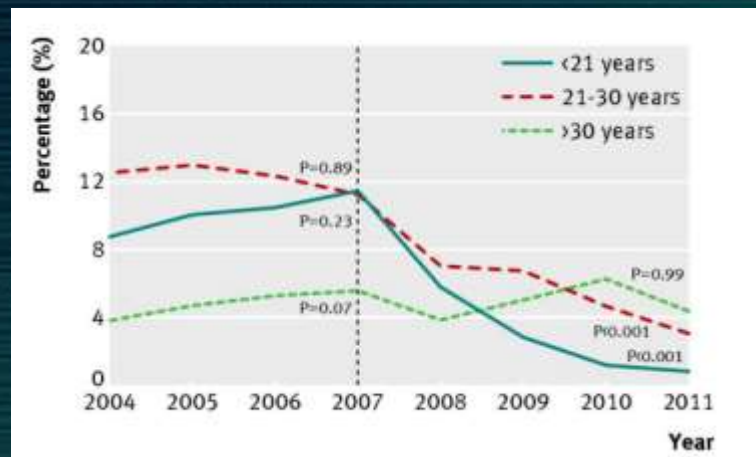


Pokles výskytu genitálních bradavic

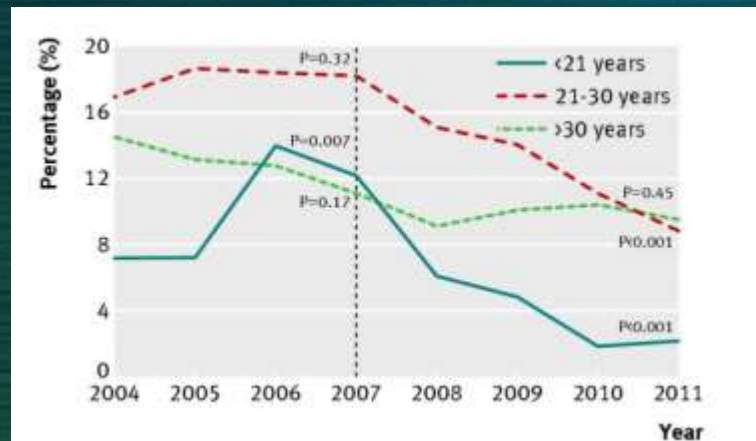
Austrálie

- pokrytí dívek 2010 – věk 12-13 let
 - 83% 1 dávka
 - 73% 3 dávky
- pokles výkonů pro odstranění GW
 - u žen
 - u heterosex. mužů

ženy



muži heterosexuální



Pokles výskytu genitálních bradavic i v GB, Dánsku a Švédsku



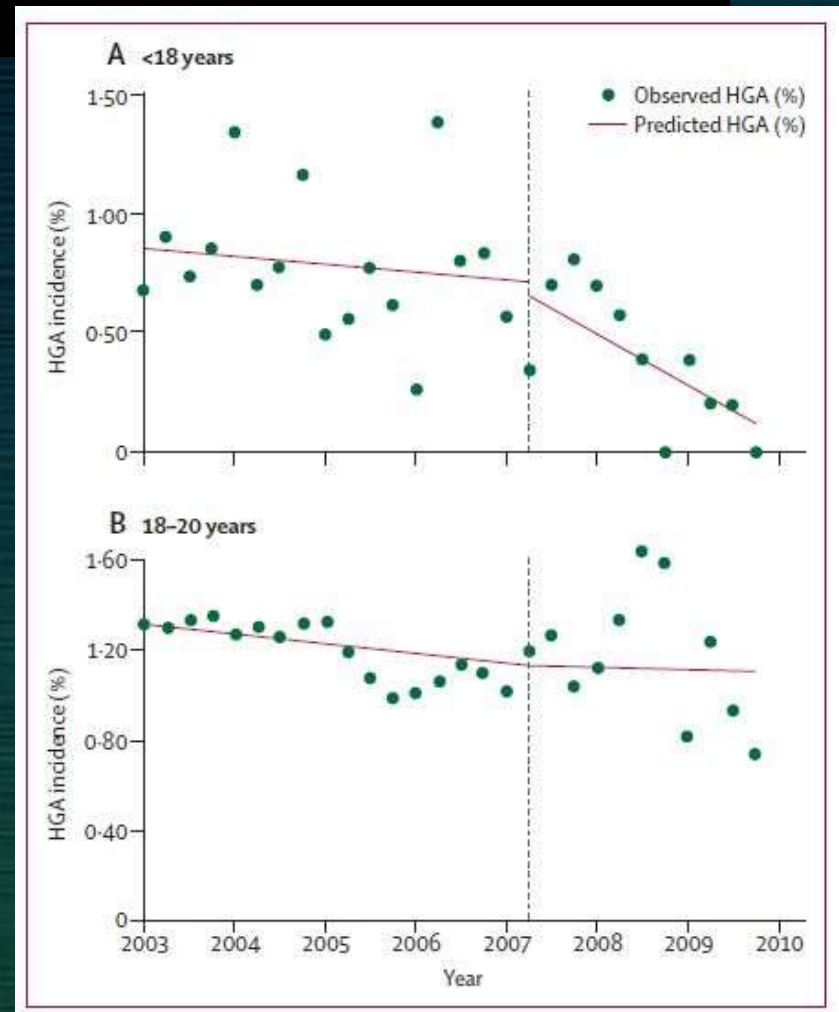
Pokles výskytu HPV asociovaných onemocnění

AUSTRÁLIE – 4V

Victoria

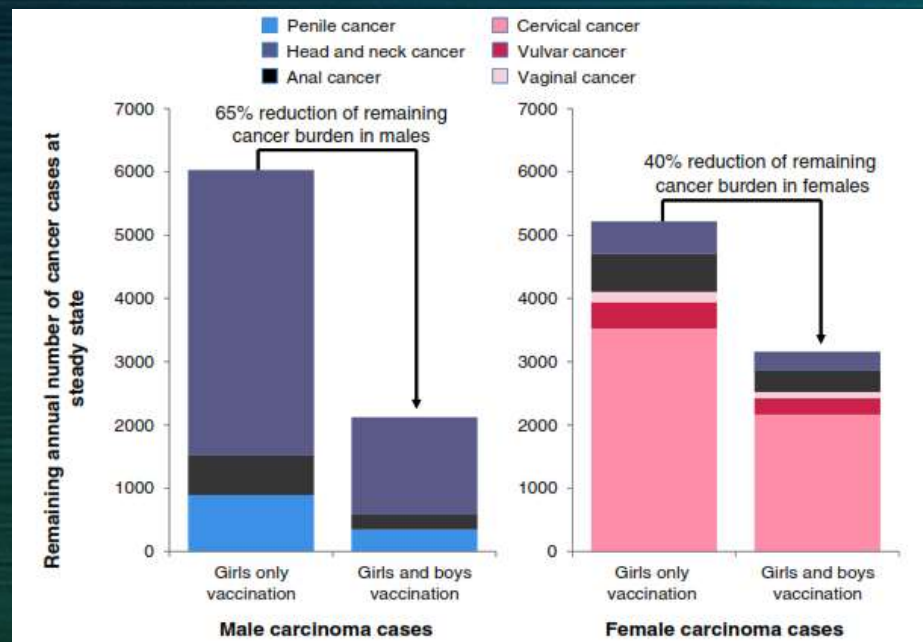
dívky a ženy <18 let až ≥31 let

- pozvolný pokles incidence CIN2+/AIS u dívek mladších 18 let (z 0.80% 2003–2007 na 0.42% 2007-2009)
- žádný pokles u starších dívek/žen
- žádný pokles v případě lehkých lézí



Předpokládaná redukce výskytu HPV16/18 asociovaných onemocnění po očkování obou pohlaví (Evropa) po 100 letech

Očkování dívek by mělo oproti screeningu snížit incidenci HPV16/18 asociovaných karcinomů u žen o 84% a u mužů o 90%



očkování ve 12 letech
70% pokrytí

SOUHRN

- Od roku 2006, 2007 a 2014 jsou komerčně dostupné tři preventivní HPV vakcíny, které obsahují kapsidy HR typů HPV16 a 18, zodpovědných za vznik více než 70% KDH, dvě vakcíny kapsidy LR typů HPV6 a 11 a nejnovější vakcína kapsidy dalších 5 HR typů HPV31, 33, 45, 52, 58
- Všechny vakcíny jsou bezpečné, vysoce imunogenní a brání jak persistentní infekci, tak vzniku onemocnění spojených s typy HPV v nich obsažených
- Vakcíny jsou nejúčinnější u osob, které se s HPV infekcí dosud neseťkaly
- Vakcíny jsou schopné do určité míry zabránit infekci i rozvoji lézí spojených s příbuznými typy HPV

SOUHRN

- Ochrana vyvolaná očkováním se podle dosavadních výsledků zdá být dlouhodobá – po 10 letech se u žádné z žen naivních na vakcinační typy při aplikaci 1. až 3. dávky, které absolvovaly kompletní vakcinační schéma, neobjevila ani persistující infekce ani onemocnění spojené s tímto typem/y, i když došlo k poklesu hladin specifických protilátek
- Klinické studie prokázaly pokles cytologických nálezů, kolposkopických vyšetření i chirurgických zásahů
- V zemích se zavedenou plošnou vakcinací se snížil výskyt infekcí typu HPV, obsažených ve vakcíně, redukce výskytu je vyšší v zemích s vyšším pokrytím populace

SOUHRN

- V zemích s plošnou vakcinací dívek 4V vakcínou se v průběhu 5 let dramaticky snížila incidence GW nejen u dívek, ale i u chlapců mladších 21 let, na základě výsledků byla v Austrálii, která má s plošnou vakcinací proti HPV nejdelší zkušenost, zavedena plošná vakcinace chlapců ve věku 12-13 let
- Klesá rovněž výskyt genitálních lézí a rekurencí po jejich odstranění
- Při zavedení plošné vakcinace dívek i chlapců 9V vakcínou v ČR by v delším časovém horizontu mohl poklesnout výskyt KDH, vulválních a análních karcinomů ze současných 1423 na 386 případů, KDH z 1023 případů na 84 případů a z 613 karcinomů orofarynxu na 214 případů. Rovněž by se mohla snížit incidence GW a RLP až o 84%



Děkuji Vám za pozornost