

Dvoudávková schémata HPV vakcín a další vývoj



CHLÍBEK ROMAN

KATEDRA EPIDEMIOLOGIE

FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UO
HRADEC KRÁLOVÉ

2014



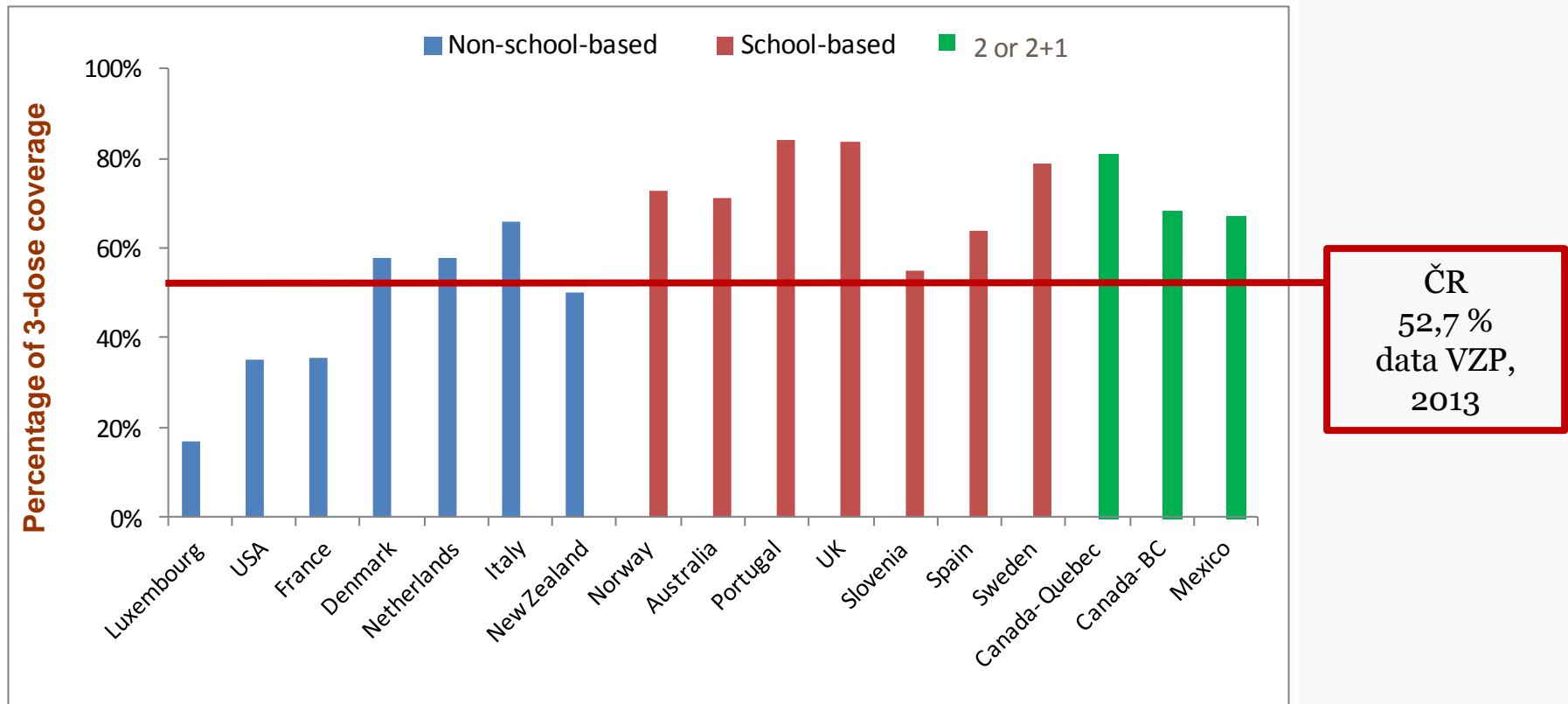
Důvody hodnocení 2D schémat



1. **Průměrně až 2 x vyšší imunogenita vakcín u mladých adolescentů než u mladých dospělých žen**
2. **Snadnější aplikace**
Vyšší compliance
Vyšší proočkovanost

Cílová skupina adolescenti ve věku 9-14 let

HPV proočkovanosť



Registrace 2D schémat



- Na základě výsledků klinických studií relativně limitovaného počtu očkovaných
 - CERVARIX: studie 048*/070; 721 (9-14 let), 239 (15-25 let)
 - SILGARD: Kanadská studie**; 520 (9-13 let), 310 (16-26 let)
- Srovnání
 - CERVARIX: dívky 9-14 let s 2D vs. 15-25 let s 3D
 - SILGARD: dívky 9-13 let s 2D vs. 9-13 let s 3D i 15-25 s 3D
- První registrace 18.12. 2013 (CERVARIX)
 - Pro dívky 9-14 let
- Další 30.4. 2014 (SILGARD)
 - Pro dívky a chlapce 9-13 let

*Romanowski B. et al. *Human Vaccines* 2011;7(12):1374-1386

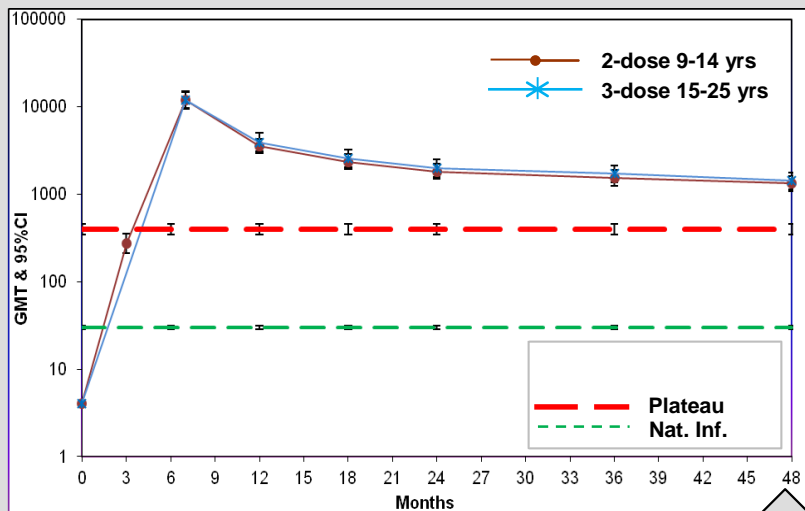
**Dobson SRM et al. *JAMA* 2013; 309(17):1793-1802

Studie 048, CERVARIX

imunitní odpověď na 2D není non-inferiorní s 3D po dobu 4 let

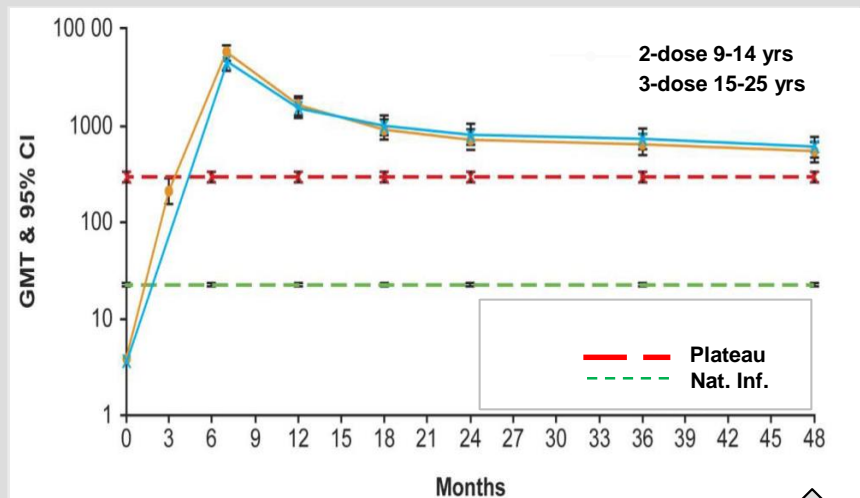


HPV-16 GMT



4 roky

HPV-18 GMT



4 roky

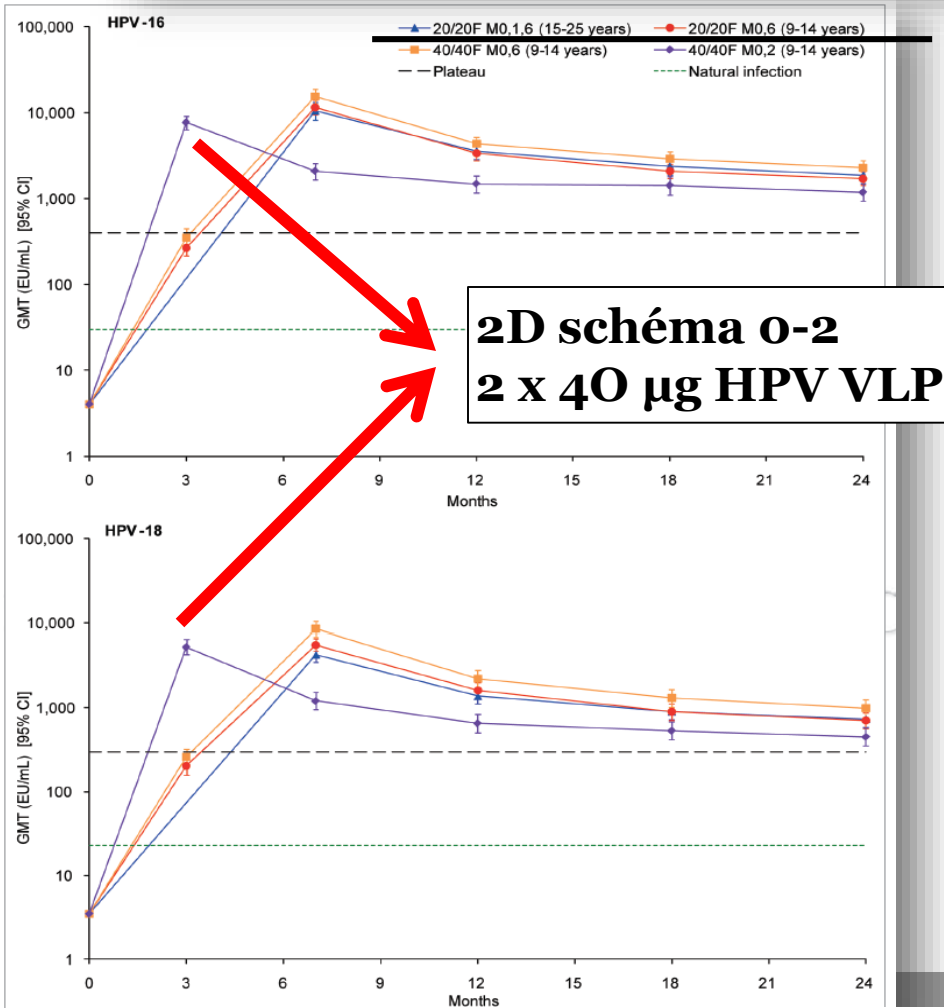
- Podobné výsledky pro HPV 31 a 45
- Avidita Ab srovnatelná
- Bezpečnostní profil srovnatelný
- Schéma 0-6 M, flexibilita 2. dávky za 5-7 měsíců (12M?)

Silgard jinak!

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



Studie 070 (2010-2015)

- Non-inferiorní výsledky 2D
- Srovnatelná reaktogenita
- 3D významně vyšší bolestivost, únavnost, zažívací p., bolest hlavy a myalgie

Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women

A Randomized Clinical Trial

Simon R. M. Dobson, MD

Shelly McNeil, MD

Marc Dionne, MD

Meena Dawar, MD

Gina Ogilvie, MD

Mel Krajden, MD, PhD

Chantal Sauvageau, MD

David W. Scheifele, MD

Tobias R. Kollmann, MD, PhD

Scott A. Halperin, MD

Joanne M. Langley, MD

Julie A. Bettinger, PhD

Joel Singer, PhD

Deborah Money, MD

Dianne Miller, MD

Monika Naus, MD

Fawziah Marra, PharmD

Eric Young, MD

GLOBALLY, CERVICAL CANCER is the second most common cause of cancer morbidity and mortality in women.¹

Human papillomavirus (HPV) infection has been identified as a necessary cause for the development of cervical cancer, with HPV genotypes 16 and 18 accounting for approximately 70% of cervical cancer cases. Prevention of cervical cancer using either the bivalent

Importance Global use of human papillomavirus (HPV) vaccines to prevent cervical cancer is impeded by cost. A 2-dose schedule for girls may be possible.

Objective To determine whether mean antibody levels to HPV-16 and HPV-18 among girls receiving 2 doses was noninferior to women receiving 3 doses.

Design, Setting, and Patients Randomized, phase 3, postlicensure, multicenter, age-stratified, noninferiority immunogenicity study of 830 Canadian females from August 2007 through February 2011. Follow-up blood samples were provided by 675 participants (81%).

Intervention Girls (9-13 years) were randomized 1:1 to receive 3 doses of quadrivalent HPV vaccine at 0, 2, and 6 months (n=261) or 2 doses at 0 and 6 months (n=259). Young women (16-26 years) received 3 doses at 0, 2, and 6 months (n=310). Antibody levels were measured at 0, 7, 18, 24, and 36 months.

Main Outcomes and Measures Primary outcome was noninferiority (95% CI, lower bound >0.5) of geometric mean titer (GMT) ratios for HPV-16 and HPV-18 for girls (2 doses) compared with young women (3 doses) 1 month after last dose. Secondary outcomes were noninferiority of GMT ratios of girls receiving 2 vs 3 doses of vaccine; and durability of noninferiority to 36 months.

Results The GMT ratios were noninferior for girls (2 doses) to women (3 doses): 2.07 (95% CI, 1.62-2.65) for HPV-16 and 1.76 (95% CI, 1.41-2.19) for HPV-18. Girls (3 doses) had GMT responses 1 month after last vaccination for HPV-16 of 7736 milli-Merck units per mL (mMU/mL) (95% CI, 6651-8999) and HPV-18 of 1730 mMU/mL (95% CI, 1512-1980). The GMT ratios were noninferior for girls (2 doses) to girls (3 doses): 0.95 (95% CI, 0.73-1.23) for HPV-16 and 0.68 (95% CI, 0.54-0.85) for HPV-18. The GMT ratios for girls (2 doses) to women (3 doses) remained noninferior for all genotypes to 36 months. Antibody responses in girls were noninferior after 2 doses vs 3 doses for all 4 vaccine genotypes at month 7, but not for HPV-18 by month 24 or HPV-6 by month 36.

Conclusions and Relevance Among girls who received 2 doses of HPV vaccine 6 months apart, responses to HPV-16 and HPV-18 one month after the last dose were noninferior to those among young women who received 3 doses of the vaccine within 6 months. Because of the loss of noninferiority to some genotypes at 24 to 36 months in girls given 2 doses vs 3 doses, more data on the duration of protection are needed before reduced-dose schedules can be recommended.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00501137

JAMA. 2013;309(17):1793-1802

www.jama.com

For editorial comment see p 1832.

Author Video Interview available at www.jama.com.

(HPV-16 and HPV-18) or quadrivalent (HPV-6, HPV-11, HPV-16, and HPV-18) vaccine is the goal of immu-

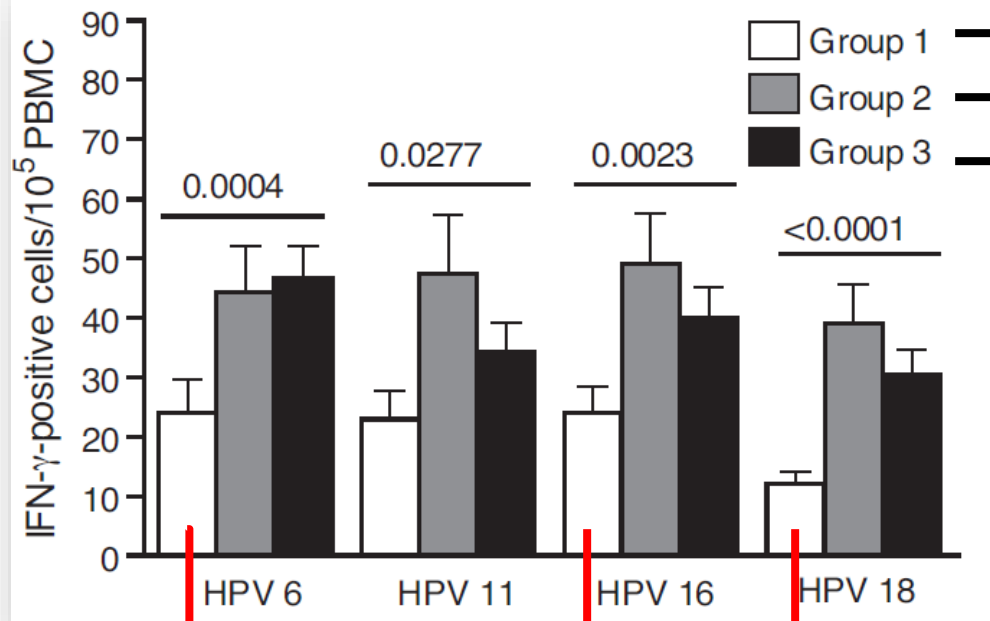
Author Affiliations are listed at the end of this article. Corresponding Author: Simon R. M. Dobson, MD, Vaccine Evaluation Center, University of British Columbia, British Columbia Children's Hospital, 950 W 28th Ave, Vancouver, BC V5Z 4H4, Canada (sdobson@cw.bc.ca).

SILGARD

2 D

- Non-inferiorní výsledky GMT protilátek 2D vs 3D
- Evidence non-inferiority poměru GMT dívek 9-13 s 2D/3D se ztrácí pro HPV 18 za 2 roky (0,49, 95% CI) a pro HPV 6 za 3 roky (0,65, 95% CI)
- Poměry GMT dívek 9-13 s 2D/16-26 s 3D byly 1,77-2,24 x vyšší po celých 36 měsících
- 9-13 let, schéma 0-6 M
- Pozor při očkování 14letých
- Pozor při odstupu < 6 měsíců nutno 3D schéma

Počet dávek může ovlivnit produkci T paměťových bb



- Group 1 → Dívky 9-13, 2D HPV4
- Group 2 → Dívky 9-13, 3D HPV4
- Group 3 → Ženy 16-26, 3D HPV4

Dívky, které obdržely pouze 2D HPV4 vakcíny (Group 1) měli významně nižší počet HPV 6, 16, a 18 specifických T paměťových bb v porovnání s 3D vakcíny

Paměťové T a B buňky hrají roli v dlouhodobé protekci

Dopady nového 2D schématu



1. Z pohledu plátce (ZP)
2. Z pohledu očkovacího lékaře
3. Z pohledu pacienta/rodiče
4. Na onemocnění HPV

Dopady nového 2D schématu

1. Z pohledu plátce (ZP)

• Nutnost novelizace Zákon č.48/1997sb. o veřejném zdravotním pojištění

§ 30

(1) Hrazenými službami jsou vyšetření a prohlídky prováděné v rámci opatření proti infekčním onemocněním.³⁴⁾ Prohlídky pojištěnců vykonávajících činnosti epidemiologicky závažné prováděné v souvislosti s vydáváním zdravotního průkazu se do hrazených služeb nezahrnují.

(2) Hrazenými službami dále jsou

a) očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látky pro pravidelná očkování podle antigenního složení očkovacích látek stanoveného Ministerstvem zdravotnictví podle zákona o ochraně veřejného zdraví,

b) očkování a úhrada léčivých přípravků obsahujících očkovací látky v provedení nejméně ekonomicky náročným

1. proti vzteklině,

2. proti tetanu při poraněních a nehojících se ranách,

3. proti tuberkulóze u pojištěnců, kteří splňují indikace k očkování stanovené právním předpisem upravujícím očkování proti infekčním nemocem, včetně tuberkulinového testu prováděného v případech, kdy je třeba očkovat dítě starší 6 týdnů; očkování se v takovém případě provádí jen tehdy, je-li tuberkulinový test negativní,

4. proti chřipce u pojištěnců nad 65 let věku, u pojištěnců po splenektomii nebo po transplantaci krevetvorných buněk, u pojištěnců, kteří trpí závažným chronickým farmakologicky řešeným onemocněním srdce a cév, nebo dýchacích cest, nebo ledvin nebo diabetem a u pojištěnců umístěných ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory, anebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem,

5. proti pneumokokovým infekcím, pokud 3 dávky očkovací látky byly aplikovány do sedmého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je též přeočkování provedené do patnáctého měsíce věku pojištěnce; hrazenou službou je dále i očkování provedené po uplynutí lhůt stanovených v tomto ustanovení, pokud došlo k odložení aplikace jedné nebo více dávek očkovacích látek z důvodu zdravotního stavu pojištěnce,

6. proti lidskému papilomaviru třemi dávkami očkovací látky, a to pro dívky, je-li očkování zahájeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku

c) odběry materiálů prováděné ve zdravotnických zařízeních poskytovatele léčebné péče na mikrobiologické, imunologické a parazitologické vyšetření pro klinické účely a v souvislosti s výskytem nákaz,

d) vyšetření materiálů uvedených pod písmenem c) laboratorními smluvními poskytovateli,

e) diagnostika HIV, anti HCV a HBSAG u dárců krve, tkání, orgánů a gamet a diagnostiku HIV prováděnou ve zdravotnických zařízeních poskytovatelů preventivní péče v případech léčebné preventivních postupů a v případech, kdy si to vyšetřovaný pojištěnec vyžádal, s výjimkou:

1. anonymních vyšetření,

2. vyšetření při soukromých a pracovních cestách do zahraničí.

(3) Hrazenými službami nejsou

a) poskytnutí očkovacích látek s výjimkou uvedenou v odstavci 2 písm. b),

b) odběry materiálů a jejich vyšetření prováděné pro účely státního zdravotního dozoru Státním zdravotním ústavem a zdravotními ústavy,

c) diagnostika HIV včetně vyšetření prováděných ve Státním zdravotním ústavu a zdravotních ústavech na žádost pojištěnce včetně anonymních vyšetření.

Návrh:

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

- Uhradí ZP již nyní jen 2D?
- Jak to má pediatr vykázat?
- Uhradí ZP 3D také po novelizace zákona?

Dopady nového 2D schématu

2. Z pohledu lékaře



- Znalost nového SPC
- Vliv na praktičnost schématu
- Vliv na doporučení pro očkování
- Vliv na proočkovanost
- Vliv na nákup vakcíny – menší objem financí

3. Z pohledu pacienta/rodiče



- Vliv na compliance
- Vliv na proočkovanost
- Vliv na počet návštěv
- Nižší strach z nežádoucích reakcí

Jaké schéma doporučit v rámci hrazeného očkování?

2 dávkové

- Všem zdravým dětem 13 let – HPV2, HPV 4
- Zdravé děti 14 let jen HPV2

Min. interval

1. – 2. 5-6 měsíců

3 dávkové

- Nedodržení schématu 2D
- Imunokompromitovaní
- Metabolické poruchy
- V indikaci genitálních bradavic ?*

Min. interval

1. – 2. 1 měsíc
2. – 3. 3 měsíce
1. – 3. 6 měsíců

Alternativní schémata – postregistrační studie

2 dávkové: 0-12

3 dávkové**

HPV2: 0-6-12

HPV4: 0-2-12/0-3-9 /0-6-12/0-12-24

*CDC.MMWR 29 August 2014;63(5)

**Esposito S et al. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e49–55; Romanowski B et al. *Hum Vaccin* 2011;7:1374–86.; Zimmerman RK et al. *J Womens Health* 2010;19:1441–7. ; Neuzil KM et al. *JAMA* 2011;305:1424–31.

Další vývoj HPV vakcín



- Vícevalentní vakcíny ?
- HPV2 zkřížená protektivita pro HPV 31, 33 a 45
- HPV4 zkřížená účinnost pro HPV 31
- Vícevalentní vakcíny
 - Studie Fáze III (vakcína V503): 9 valentní HPV (6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52, 58)
 - 16-26 let, 3D
 - 96,7% redukce CIN, VIN, VaIN (2/3+)

ZÁVĚR



- Hlavní cíl HPV vakcinace
 - Snížit výskyt premaligních lézí cervixu a CaCx
 - Snížit výskyt anogenitálních premaligních lézí a Ca
 - Snížit výskyt genitálních bradavic
 - Ovlivnit výskyt Ca orofaryngu ?
- Imunogenní jsou jak 2D tak 3D schémata
- Imunitní odpověď (T a B bb) schématu 2D je srovnatelná s 3D, včetně bezpečnostního profilu
- Nutnost sledování konzistence v čase a délky přetrvávání

X. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

2.-4. 10. 2014
KONGRESOVÉ CENTRUM ALDIS
HRADEC KRÁLOVÉ



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Pořádají

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP, Fakulta vojenského zdravotnictví UO,
Vakcinační centrum, sdružení pro klinické hodnocení očkovacích látek

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK a je zařazena
do systému celoživotního vzdělávání lékařů / sester.

WWW.VAKCIDNY.CZ

**Děkuji za
pozornost**

roman.chlibek@unob.cz

www.vakcidny.cz