



Účinnost kvadrivalentní HPV vakcíny a její využití v praxi

Prof. MUDr. Pavel Calda, CSc.

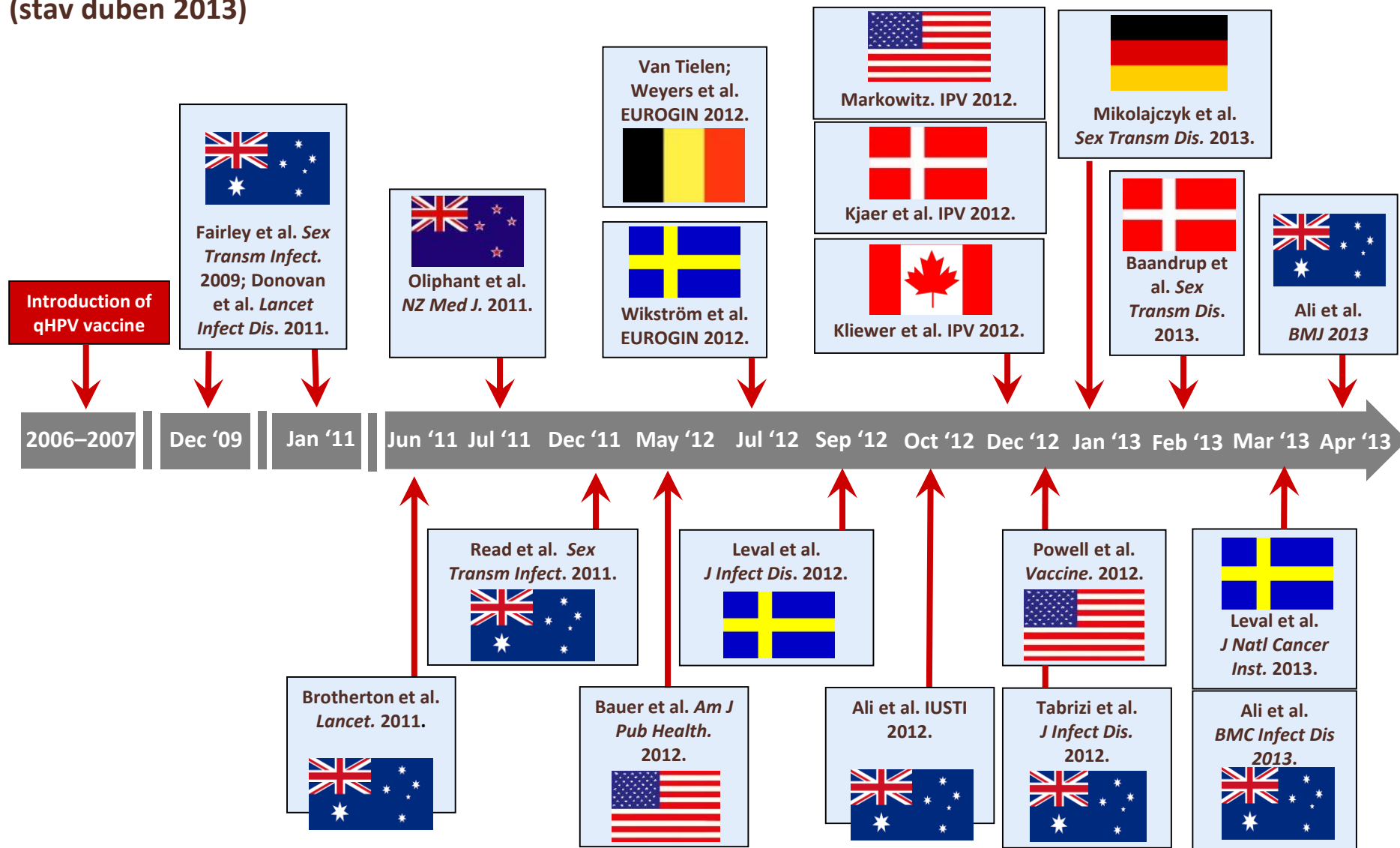
Gynekologicko-porodnická klinika 1.LF UK a VFN Praha

Úvod

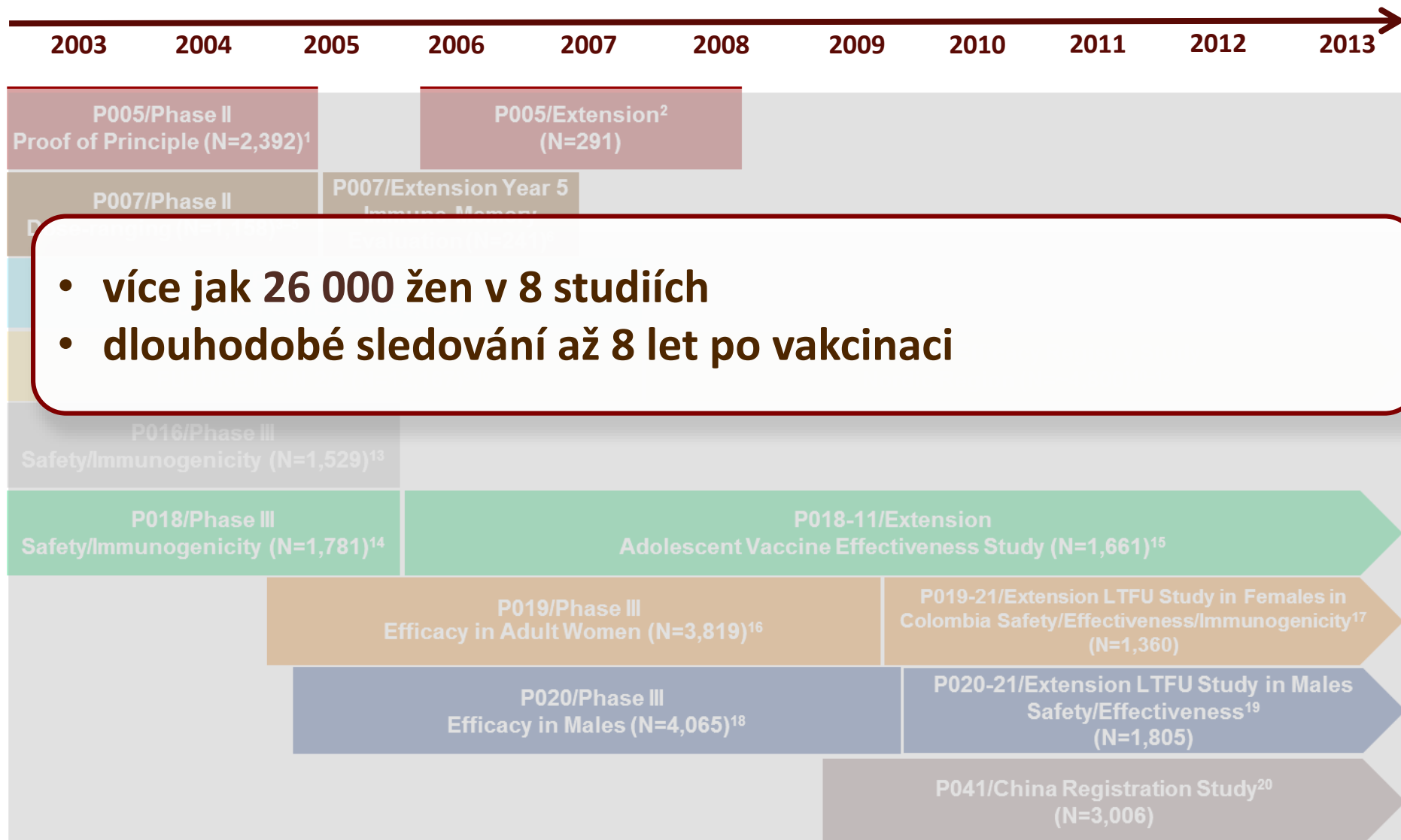
- **Klinické zkoušky započaty v roce 2003**
- **Pro praxi schválena v roce 2006**
- **Registrace ve 133 zemích**
- **Preferovanou vakcínou v národních imunizačních programech v 36 zemích (např. Velká Británie, Švédsko, Rakousko, Austrálie, Kanada, USA, Brazílie, Argentina, Malajsie, Kuwait, SAE...)**
- **Dosud aplikováno přes 200 milionů dávek na celém světě**

Dopad kvadrivalentní HPV vakcinace v národních imunizačních programech dokumentován v publikacích

(stav duben 2013)



KLINICKÉ ZKOUŠKY sledování pokračuje



- více jak 26 000 žen v 8 studiích
- dlouhodobé sledování až 8 let po vakcinaci

- **Účinnost**
- **Bezpečnost**

ÚČINNOST

Cervikální intraepiteliální neoplazie 2/3

způsobená HPV typy 6/11/16/18

ženy ve věku 16-26 let, sledované 3 - 4 roky

Snížení výskytu o 98-100%



Brotzman G, Spitzer M, Apgar B. Colposcopy image library CD-ROM 2003

ÚČINNOST

ženy ve věku 16-26 let, sledované 3 - 4 roky

Léze na zevním genitálu

genitální bradavice

vaginální intraepiteliální neoplasie

vulvární intraepiteliální neoplázie



způsobená HPV typy 6/11/16/18

Snížení výskytu o 99-100%

ÚČINNOST

dospělé ženy 26 – 45 let, sledované 3,8 roku

KOMBINOVANÝ VÝSKYT

Cervikální intraepiteliální neoplázie (všechny stupně)

Léze na zevním genitálu

genitální bradavice

vaginální intraepiteliální neoplasie

vulvární intraepiteliální neoplázie

způsobená HPV typy 6/11/16/18

Snížení výskytu o 84 -91%

v závislosti na věku



ÚČINNOST

Muži

**Léze na zevním genitálu
způsobená HPV typy 6/11/16/18**



Snížení výskytu o 90%

ÚČINNOST

Muži

Anální intraepiteliální neoplázie

způsobená HPV typy 6/11/16/18



Snížení výskytu o 73-78%

Význam očkování mužů

- Ochrana očkovaných jedinců před závažnými onemocněními (léze na zevním genitálu, ca anu)
- Zamezení přenosu na neočkované ženy
- Snížení výskytu viru v populaci



BMJ 2014;349:g4834 doi: 10.1136/bmj.g4834 (Published 29 July 2014)

Page 1 of 2

VIEWS & REVIEWS

PERSONAL VIEW

Vaccinate boys as well as girls against HPV: it works, and it may be cost effective

Protecting boys as well as girls by vaccinating against human papillomavirus may cut the incidence of genital warts and several cancers among both sexes, writes **Gillian Prue**

Gillian Prue *lecturer in chronic illness, School of Nursing and Midwifery, Queen's University Belfast, Belfast BT9 7BL*

Human papillomavirus (HPV) infection is common in men. Many of these infections are transient and clinically insignificant, but persistent infection with HPV types 6 and 11 can lead to genital warts, and oncogenic types 16 and 18 may

it might be cost effective to include boys, increasing the coverage in girls was uniformly more effective and cost effective.⁴

If uptake is low in girls, the benefit of vaccinating boys is easily

- Účinnost
- **Bezpečnost**

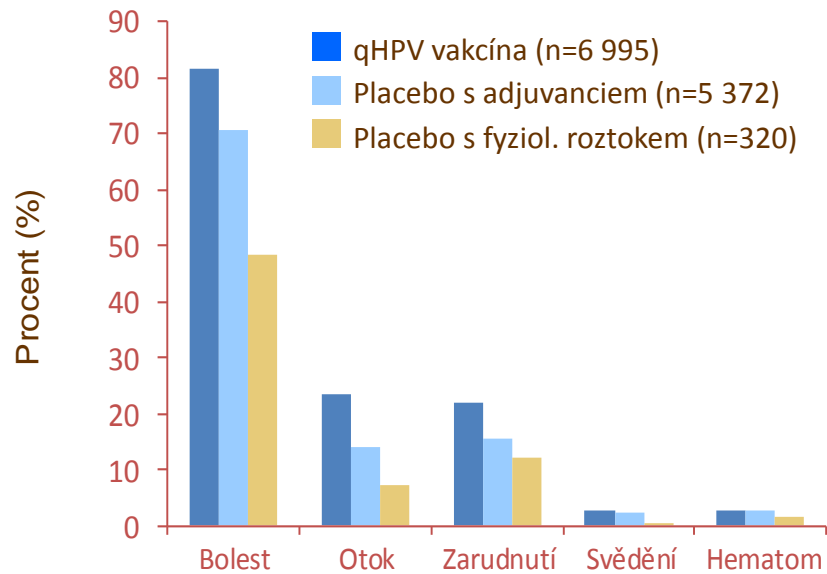
BEZPEČNOST

Lokální a systémové reakce

Dívky a ženy mezi 9 - 45 lety

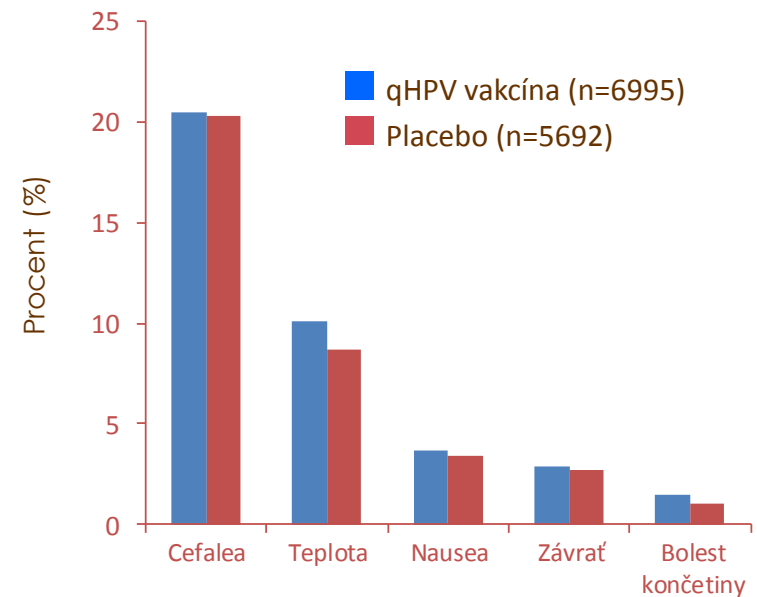
Lokální

(1 až 5 dní po vakcinaci)



Systémové

(1 až 5 dní po vakcinaci)



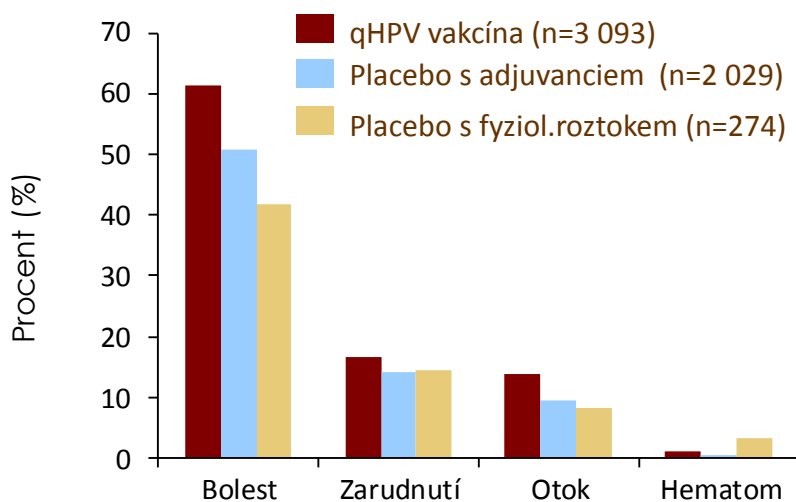
BEZPEČNOST

Lokální a systémové reakce

Chlapci a muži mezi 9 - 26 lety

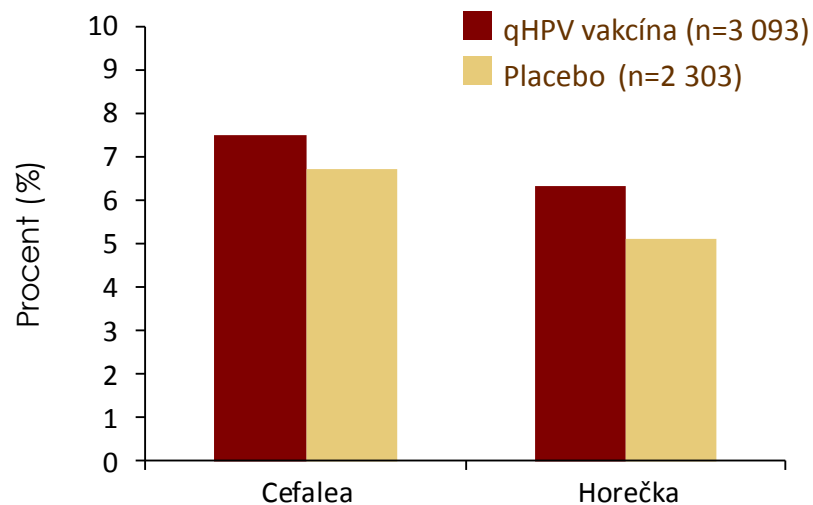
Lokální

(1 až 5 dní po vakcinaci)



Systémové

(1 až 5 dní po vakcinaci)



Koncensus globálních medicínských autorit (FDA, CDC, WHO, EMA, ECDC) k bezpečnosti

- užívání kvadrivalentní HPV vakcíny je bezpečné jak u žen, tak i mužů. ^{1–6}
- výskyt nežádoucích účinků je stejný u obou pohlaví ¹
- monitorování bezpečnosti kvadrivalentní HPV vakcíny stále pokračuje ^{1–6}

FDA	Food and Drug Administration
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
WHO	World Health Organization.
EMA	European Medicines Agency
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control

1. Harrington T. 2012
2. Gee J. 2011
3. Food and Drug Administration (FDA) 2012
4. World Health Organization (WHO) 2009
5. European Medicines Agency (EMA) 2012
6. ECDC Guidance 2012

SEVERSKÁ DLOUHODOBÁ STUDIE

Posouzení účinnosti, bezpečnosti a imunogenicity vakcinace

- Prodloužení původní 4-leté randomizované placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie (FUTURE II z roku 2003)
- Dánsko, Island, Norsko, Švédsko
- Ženy sledovány po dobu 14 let od zařazení do studie (do 37 let věku)
- Pokrývá dobu maximálního výskytu CIN 2/3, adenokarcinoma in situ čípku a nástup maxima incidence rakoviny čípku
- Cervikální cytologie, biopsie, a histologie z definitivních řešení jsou evidovány v národním registru.

SEVERSKÁ DLOUHODOBÁ STUDIE

Posouzení účinnosti vakcinace

- Průkaz ochrany vakcinací (dosud po dobu 8 let)

	Počet sledovaných žen	Výskyt onemocnění
CIN 2, CIN 3, adenoCa in situ, a/nebo karcinom čípku způsobený HPV 16/18	1724	0
CIN a vulvární/vaginální ca způsobený HPV 6/11/16/18	1902	0

- Sledování žen stále pokračuje

SOUHRN

Profylaktická účinnost kvadrivalentní HPV vakcíny

- **Vysoce účinná u DĚVČAT A DOSPĚLÝCH ŽEN** v prevenci
 - **RAKOVINY ČÍPKU, VAGINY A VULVY**
 - cervikální intraepiteliální neoplázie 2/3 stupně
 - adenokarcinoma in situ
 - vaginální a vulvární intraepiteliální neoplázie
 - genitálních bradavic způsobených HPV typy 6/11/16/18
- **Vysoce účinná u MUŽŮ** v prevenci
 - externích genitálních lézí
 - anální intraepiteliální neoplázie a rakoviny vyvolané HPV typy 6/11/16/18

SOUHRN pokrač.

Profylaktická účinnost kvadrivalentní HPV vakcíny

- **pokračuje u žen, které byly očkovány před 8 lety (od začátku klinického programu)**
- **byl prokázán rychlý efekt na prevenci**
 - genitálních bradavic
 - high grade lézí
 - výskyt HPV 6/11/16/18

Co je nového od 29.3.2014

Dávkování

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Jedinci ve věku 9 až 13 let věku včetně

Přípravek Silgard lze podávat podle dvoudávkového schématu (0,5 ml v nultém a šestém měsíci) (viz bod 5.1).

Pokud se druhá dávka očkovací látky podá dříve než 6 měsíců po první dávce, je nutno vždy podat třetí dávku.

Alternativně lze přípravek Silgard podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Jedinci ve věku 14 let a starší

Přípravek Silgard je nutno podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci).

Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku.

Co je nového od 6.6.2014

Terapeutické indikace

Silgard je očkovací látka k použití od věku 9 let k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), **premaligních análních lézí**, cervikálních karcinomů a **análních karcinomů** v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV)
- bradavic genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.

Důležité informace o údajích podporujících tuto indikaci viz body 4.4 a 5.1. Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

Závěr

- Z očkování kvadrivalentní vakcínou prokazatelně profitují jak ženy, tak muži
- Pro snížení prevalence viru v populaci je žádoucí očkovat obě pohlaví (t.č. Austrálie, USA, Rakousko)
- Podmínkou vysoké proočkovanosti populace je konsensus napříč lékařskými odbornostmi a přesvědčivé doporučení ošetřujícího lékaře.

Děkuji Vám za pozornost

calda@actualgyn.com

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Silgard®, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná). **Kvalitativní a kvantitativní složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně: Papillomaviri humani typus 6 proteinum L1 - 20 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 11 proteinum L1 - 40 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 16 proteinum L1 - 40 mikrogramů; Papillomaviri humani typus 18 proteinum L1 - 20 mikrogramů. **Léková forma:** Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

Indikace*: Silgard je vakcína k použití od věku 9 let k prevenci: - premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV); - bradavic zevního genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV. Tato indikace je založena na průkazu účinnosti vakcíny Silgard u žen ve věku 16 až 45 let a u mužů ve věku 16 až 26 let a na průkazu imunogenicity vakcíny Silgard u dětí ve věku 9 až 15 let a dospívajících. Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání*:** Dávkování: *Jedinci ve věku 9 až 13 let věku včetně:* Přípravek Silgard lze podávat podle dvoudávkového schématu (0,5 ml v nultém a šestém měsíci). Pokud se druhá dávka očkovací látky podá dříve než 6 měsíců po první dávce, je nutno vždy podat třetí dávku. Alternativně lze přípravek Silgard podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku. *Jedinci ve věku 14 let a starší:* Přípravek Silgard je nutno podat podle třídávkového schématu (0,5 ml v nultém, druhém a šestém měsíci). Druhou dávku je nutno podat nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávku je nutno podat nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během období jednoho roku. Podávání přípravku Silgard musí probíhat v souladu s oficiálními doporučeními. Pediatrická populace: bezpečnost a účinnost přípravku Silgard u dětí mladších 9 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Jedinci, u nichž se po podání dávky přípravku Silgard objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí další dávku přípravku Silgard dostat. Podávání přípravku Silgard musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Při rozhodování o vakcinaci jednotlivce se musí vzít v potaz riziko, že již byl vystaven působení HPV a potenciální přínos, který může z vakcinace mít. Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření. Po každé vakcinaci, někdy i před ní, může v důsledku psychogenní reakce na vpich jehly dojít k synkopě (mdlobám), někdy s pádem, zejména u dospívajících jedinců. Při probírání se z mdlob se mohou objevit některé neurologické projevy, jako jsou přechodné poruchy vidění, parestezie, tonicko-klonické pohyby končetin. Očkovaní by proto měli být přibližně 15 minut po podání vakcíny sledováni. Je potřeba zavést opatření proti úrazům v důsledku mdlob. Stejně jako u jiných vakcín se nemusí přípravkem Silgard zajistit ochrana všem očkovaným. Neprokázalo se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Bezpečnost a imunogenita vakcíny byly hodnoceny u jedinců ve věku od 7 do 12 let s prokázanou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV). Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku buď silné imunopresivní léčby, genetické poruchy, nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat. Tuto vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým jedincům může dojít ke krvácení. V současnosti probíhají dlouhodobé ověřovací studie s cílem stanovit délku trvání ochrany.* Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV. **Interakce:** Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou vakcíny, byli ve všech klinických studiích vyřazeni. **Použití spolu s dalšími vakcínami:** Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typu. Přípravek Silgard lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusis [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny uvedené výše, nebylo studováno. Nezdá se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Očkovaní je nutno odložit na dobu po ukončení těhotenství. Přípravek Silgard lze podávat během kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): bolesti hlavy, v místě injekce: erytém, bolest, otok. Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): pyrexie, nauzea, bolesti v končetinách, v místě injekce: hematoma, svědění. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny v nižších frekvencích (jako méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), případně byla jejich četnost kvalifikována jako „není známo“, jelikož byly hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti a nebylo vždy možné odhadnout jejich četnost ani stanovit příčinnou souvislost s expozicí vakcíně). Šlo o tyto nežádoucí účinky: celulitida v místě aplikace injekce, idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie. Hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, točení hlavy, syndrom Guillain-Barrého, synkopa někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, únava, celkový pocit nemoci, bronchospasmus a kopřivka. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2-8 ° C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce se dvěma jehlami v balení po 1 kuse. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo(a):** EU/1/06/358/007. **Datum poslední revize textu:** 06. 06. 2014.

*) Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Pro kohortu dívek od dovršeného 13. do dovršeného 14. roku částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění, maximální doplatek na jednu dávku vakcíny Silgard činí 302,60 Kč.

Pro ostatní pacientky a pacienty není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Přípravek je vázán na lékařský předpis. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Sponzorováno MSD

Zkřížená ochrana u CERVARIXU

SPC CERVARIXU platné do 8/2011			SPC CERVARIXU platné od 8/2011		
Účinnost proti CIN2+			Účinnost proti CIN2+		
HPV subtyp	Účinnost		HPV subtyp	Účinnost	
31	92,0%	S	31	87,5%	S
33	51,9%	NS	33	68,3%	S
35	83,3%	NS	35	62,5%	NS
52	14,3%	NS	52	27,6%	NS
58	64,5%	S	58	28,5%	NS
39	69,8%	NS	39	74,9%	NS
45	100,0%	NS	45	81,9%	S
59	74,9%	NS	59	80,0%	NS
51	62,9%	S	51	54,4%	S
56	59,9%	NS	56	46,1%	NS
66	60,0%	NS	66	56,4%	NS
68	54,4%	NS	68	26,8%	NS

Studie nebyla určena k vyhodnocení účinnosti proti onemocněním způsobeným jednotlivými typy HPV.

Účinnost proti CIN3 byla prokázána pouze pro HPV-31, a ochrana proti AIS nebyla doložena pro žádný z HPV typů.