



Proč očkovat chlapce a muže proti HPV?

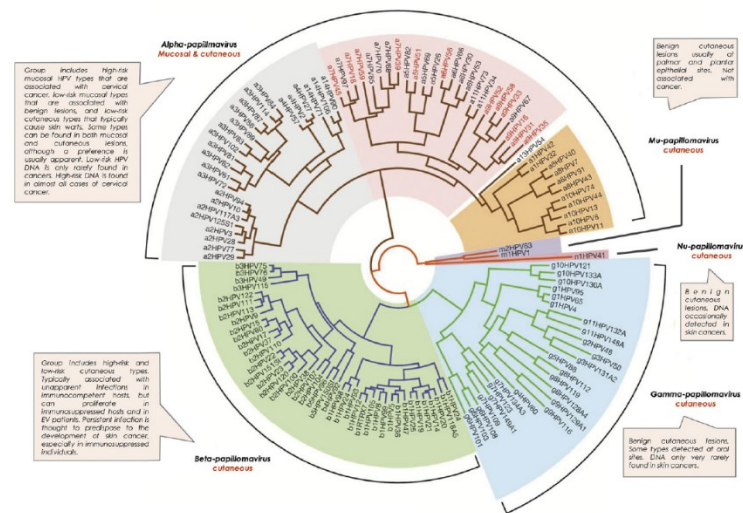
Ruth Tachezy, Eva Hamšíková

NRL pro papillomaviry a polyomaviry, ÚHKT, Praha
Katedra genetiky a mikrobiologie, Přírodovědecká fakulta UK
Praha, BIOCEV

XII. Hradecké vakcinologické dny 2017

Úvod

- Papilomaviry jsou malé neobalené DNA viry
- Infikují epitelu vyšších obratlovců, jsou druhově specifické
- Ubikvitní výskyt (hl. Beta-PV)
- Tkáňově specifické
- 200 genotypů, 5 rodů
- **Asymptomatický průběh infekce**



Klinické projevy kožní

- **BENIGNÍ**
- verruca plana
- verruca vulgaris
- verruca plantaris
- generalizované verrukózy



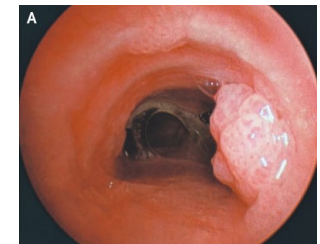
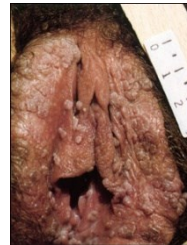
- **MALIGNÍ**
- epidermodysplasia verruciformis
- mutace v genu EVER1/EVER2 (17q25)



Klinické projevy - slizniční

- **BENIGNÍ**

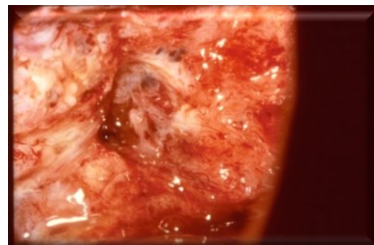
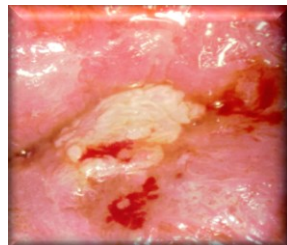
- condyloma acuminatum (genitální bradavice)
- RLP
- HPV 6, 11, 42, 74, ...
- fokální epiteliální hyperplazie
- HPV 13, 32



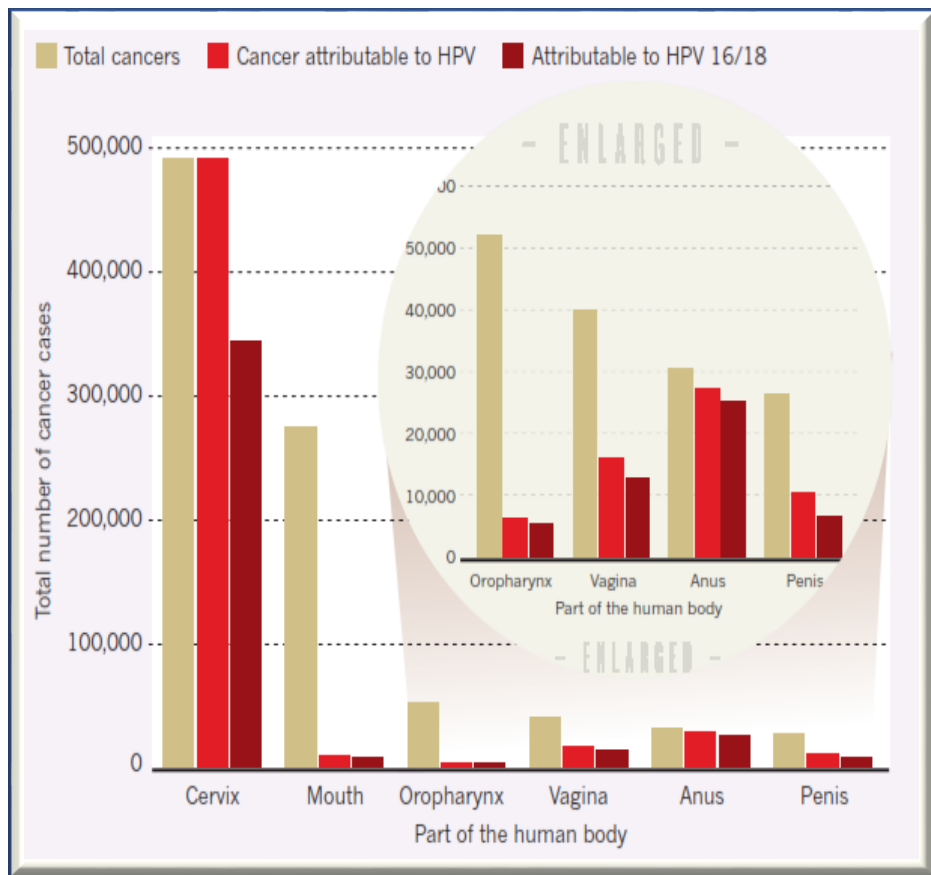
- **MALIGNÍ**

- intraepiteliální neoplázie
- invazivní karcinomy

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68



HPV v nádorech různých lokalizací



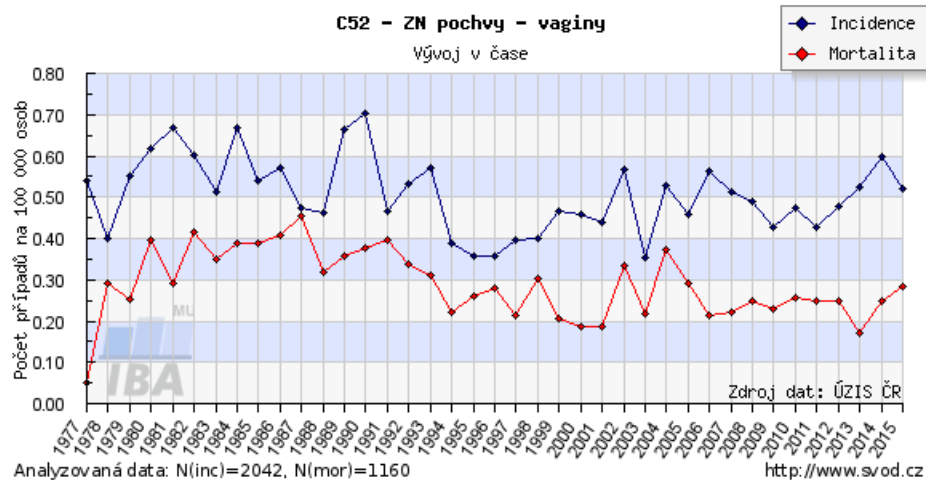
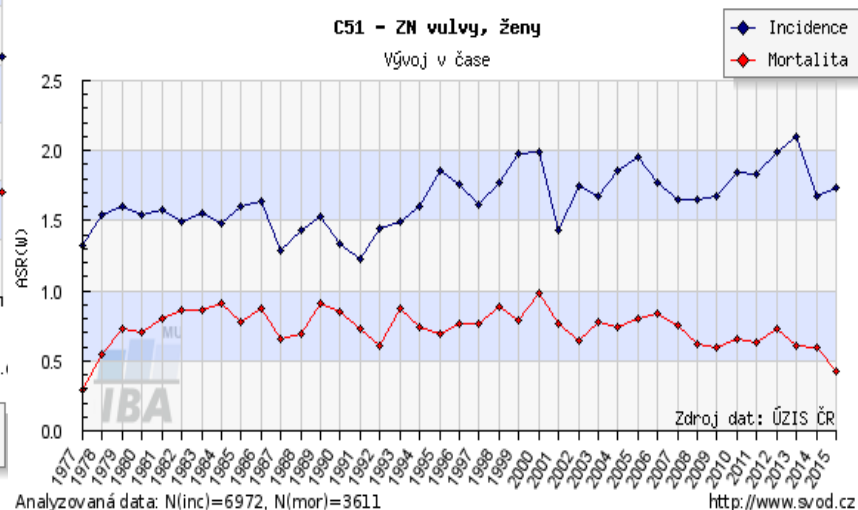
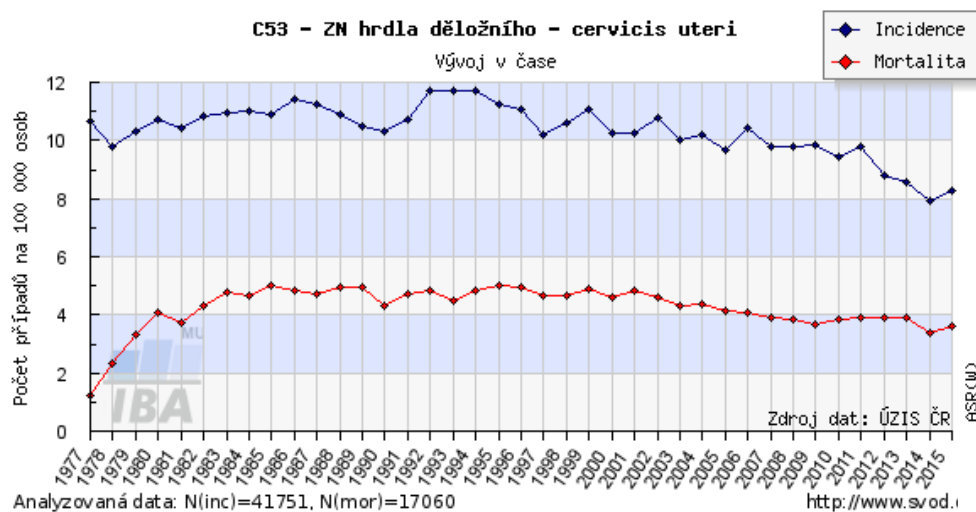
Crowe JM Nature 488, S2, 2012

	Number of new cases	Number of new cases attributable to infectious agents	Attributable fraction
Carcinoma			
Non-cardia gastric	820 000	730 000	89.0%
Cardia gastric	130 000	23 000	17.8%
Liver	780 000	570 000	73.4%
Cervix uteri	530 000	530 000	100.0%
Vulva	34 000	8 500	24.9%
Anus	40 000	35 000	88.0%
Penis	26 000	13 000	51.0%
Vagina	15 000	12 000	78.0%
Oropharynx	96 000	29 000	30.8%
Oral cavity	200 000	8 700	4.3%
Larynx	160 000	7 200	4.6%
Nasopharynx	87 000	83 000	95.5%
Bladder	430 000	7 000	1.6%

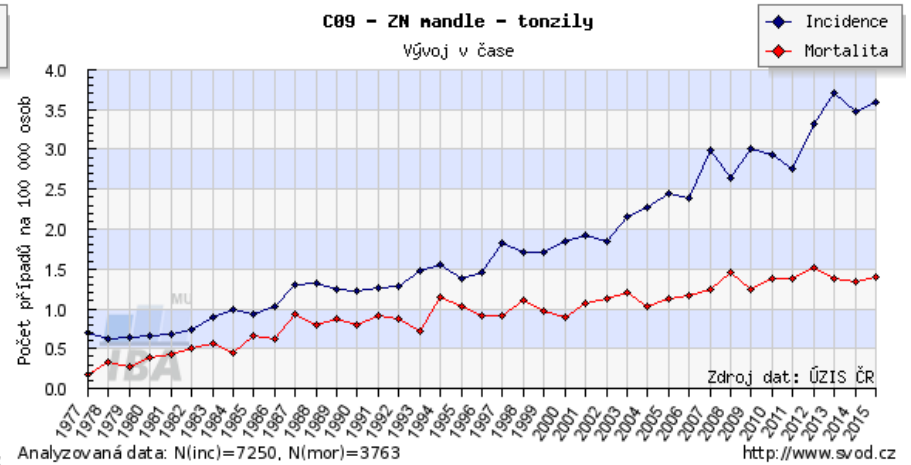
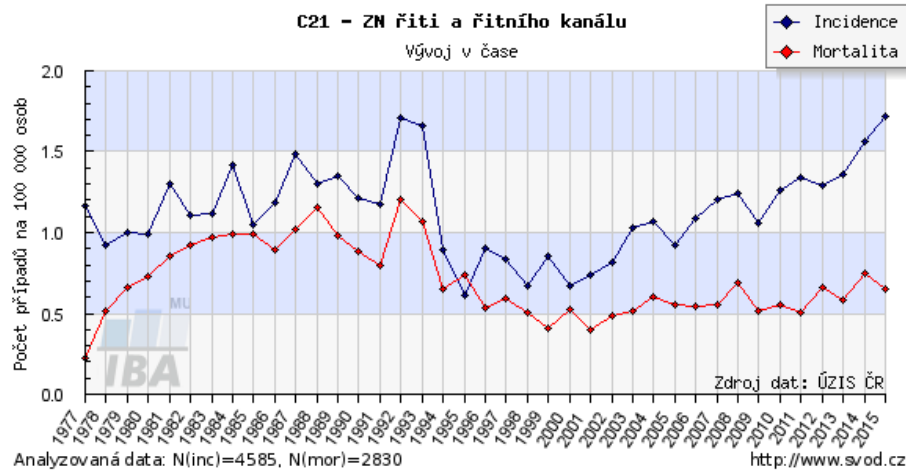
Převzato a modifikováno z Plummer et al., 2016

- 2,2 mil nádorů celosvětově vyvoláno infekčními agens, 30 % HPV
- Největší podíl nových případů (528 tis.) i úmrtí (266 tis.) karcinomu cervix uteri v rozvojových zemích (85 %)

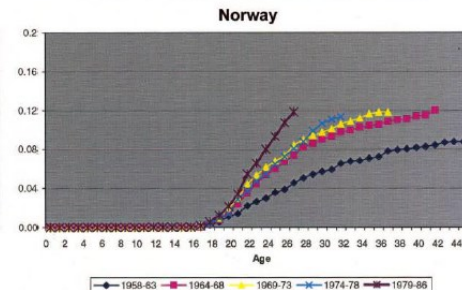
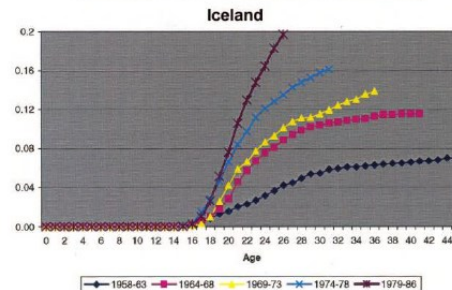
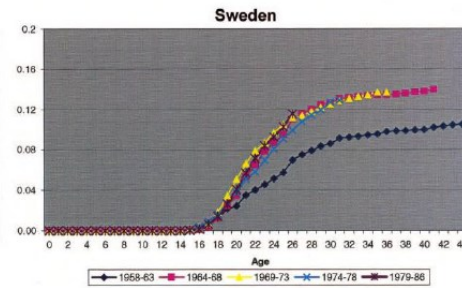
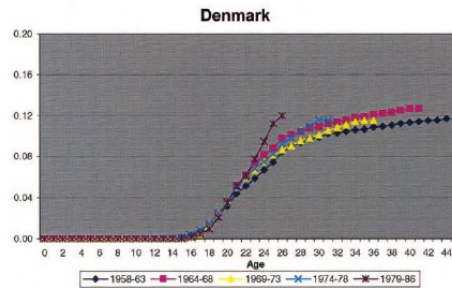
Ukazatele nemocnosti HPV asociovaná onemocnění



Ukazatele nemocnosti HPV asociovaná onemocnění

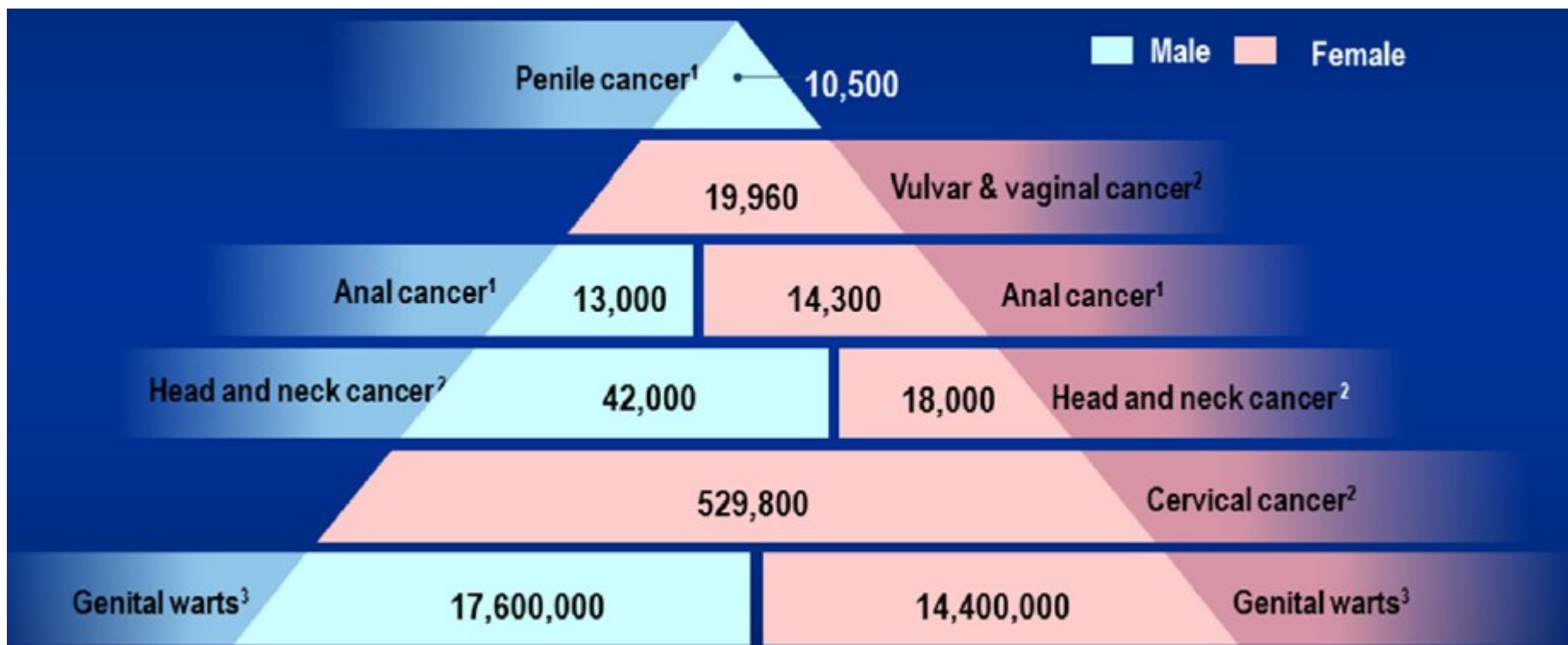


Genitální bradavice
ženy, dle data narození



- ▲ 1958-63
- ▲ 1964-68
- ▲ 1969-73
- ▲ 1974-78
- ▲ 1979-86

Frekvence HPV asociovaných onemocnění dle pohlaví



17.665.500



14.982.060



HPV genotypy dle onemocnění

Lokalizace	HPV typ (prevalence)	HPV typ (prevalence)	HPV typ
Cervikální karcinom	HPV16 (50%)	HPV18 (12%)	HPV31, HPV45, HPV33
Cervikální karcinom – Asie	HPV16 (50%)	HPV18 (12%)	HPV58, HPV33, HPV52
Ostatní karcinomy	HPV16		
Genitální bradavice	HPV6/11 (90%)		
Laryngeální papilomatóza	HPV 6/11 (100%)		

Charakteristiky HPV vakcín

	Bivalentní (2V HPV)	Kvadrivalentní (4V HPV)	Nonavalentní (9V HPV)
Název	CERVARIX	GARDASIL/SILGARD	GARDASIL 9
Výrobce	GlaxoSmithKline Biologicals SA	Merck & Co., Inc.	Merck & Co., Inc.
HPV VLP	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Množství antigenu	20/20 µg	20/40/40/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Rekombinantní DNA technologie	baculoviry/Hi-5 Rix4446 Trichoplusia ni	Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5	Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5
Adjuvans	AS04 50 µg monofosforyl lipid A 500 µg aluminium hydroxid	AAHS 225 µg aluminium hydroxyfosfát sulfát	AAHS 500 µg aluminium hydroxyfosfát sulfát
Registrace	2007 EMA, 2009 FDA	2006 FDA, EMA	2014 FDA, 2015 EMA
Vakcinační schéma	9–14 let d1, m5-13 ≥15 let d1, m1-2,5, m5-12	9–13 let d1, m6 ≥14 let d1, m1-2, m3-6	9-14 let d1, m5-13 ≥15 let d1, m2, m3-6
Terapeutická indikace - prevence	9 let – – premaligních ano-genitální lézí (cervikálních, vulvárních, vaginálních, análních) a cervikálních a análních karcinomů které jsou způsobeny určitými onkogenními typy lidských papillomavirů (HPV)	9 let – – premaligních a maligních genitálních lézí (cervikálních, vulvárních, vaginálních, análních) v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papillomaviru (HPV) – bradavic genitálu (condyloma acuminata) v souvislosti se specifickými typy HPV	dívky 9–26 let chlapci 9–15 let – premaligních a maligních genitálních lézí (cervikálních, vulvárních, vaginálních, análních) v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papillomaviru (HPV) – bradavic genitálu (condyloma acuminata) v souvislosti se specifickými typy HPV

Klinické testování vakcín

- Imunogenní
 - serokonvertuje téměř 100% vakcinovaných, 97,5% mužů (9-26 let)
 - vyšší titry protilátek u mladších jedinců (50-1000x vyšší titry oproti přirozené infekci, 24 měsíců 10x vyšší titry stabilní 8-9 let)
- Bezpečné
 - 7% hlášených závažných vedlejších příznaků po 90 mil. dávkách
 - pro dívky a chlapce 9-15 let, muže 16-26 a ženy starší 26 let
- Účinné
 - Chrání před infekcí vakcinálními typy
 - Chrání proti HPV asociovaným onemocněním vyvolaným vakcinálními typy
 - Částečná ochrana i proti příbuzným typům HPV
 - Snižuje riziko rekurencí

Účinnost

Vakcína	Cílová populace	Onemocnění vyvolané HPV-6, -1, -16, -18	Účinnost (%)
tetravalentní	ženy 16-26 let	CIN 2/3	98,2
		VIN 2/3	100,0
		VaIN 2/3	100,0
		Genitální bradavice	99,0
	ženy 24-45 let	CIN 2/3	95,7
		Genitální bradavice	95,7
	muži 16-26 let	Genitální bradavice	90,4
		AIN	77,5
bivalentní	ženy 15-25 let	CIN2+	94,9
		CIN3+	91,7

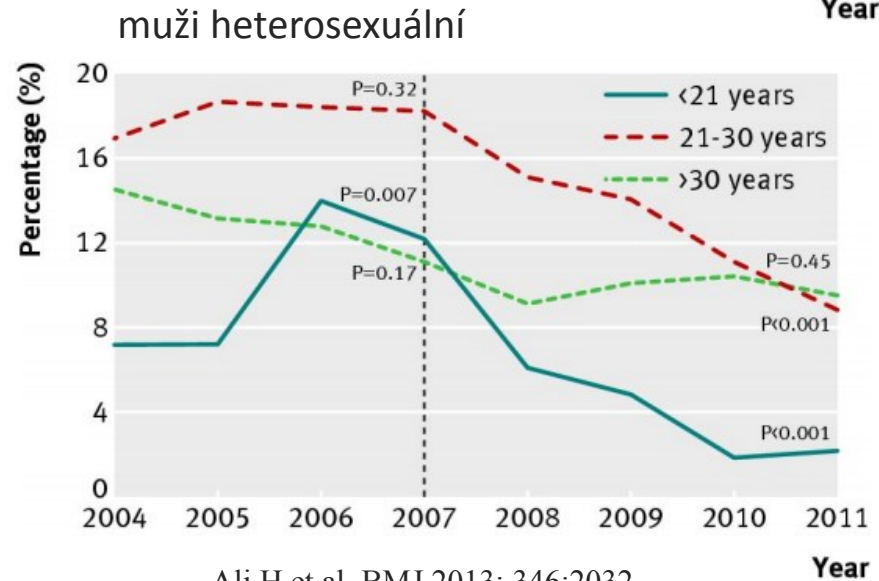
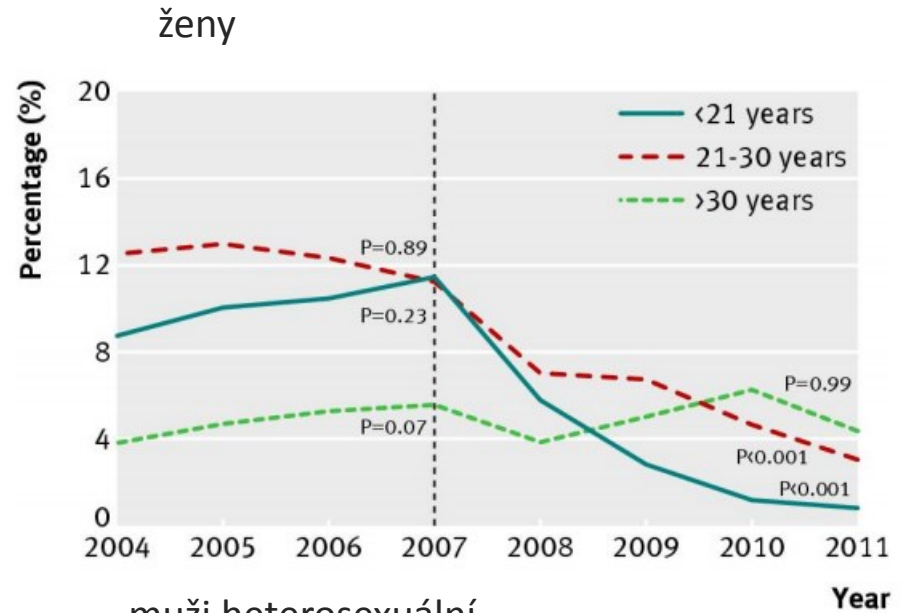
Redukce rekurencí

Onemocnění	Pohlaví	Redukce rekurencí vaksinální typy HPV	Redukce rekurencí jakýkoliv HPV typ	Subjekty vakcinované /kontroly
CIN	ženy	79%	46%	587/763
CIN2+		61%	65%	
GW, VIN/VaIN			35%	229/475
AIN	muži	78%	55%	299/299
AIN2+		75%		
GW		90%	84%	2032/2033

Joura et al., BMJ, 1012
 Giulliano et al, NEJM, 2011
 Palevski et al, NEJM, 2011

Efekt plošné vakcinace - genitální bradavice, efekt komunitní imunity

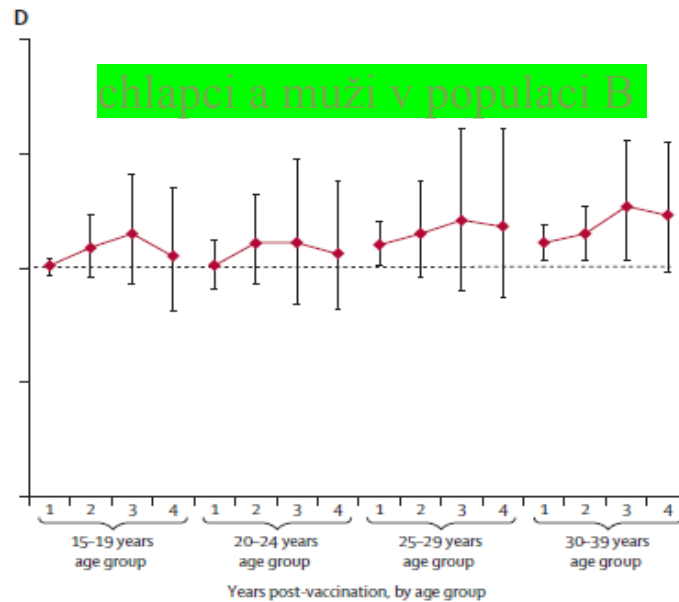
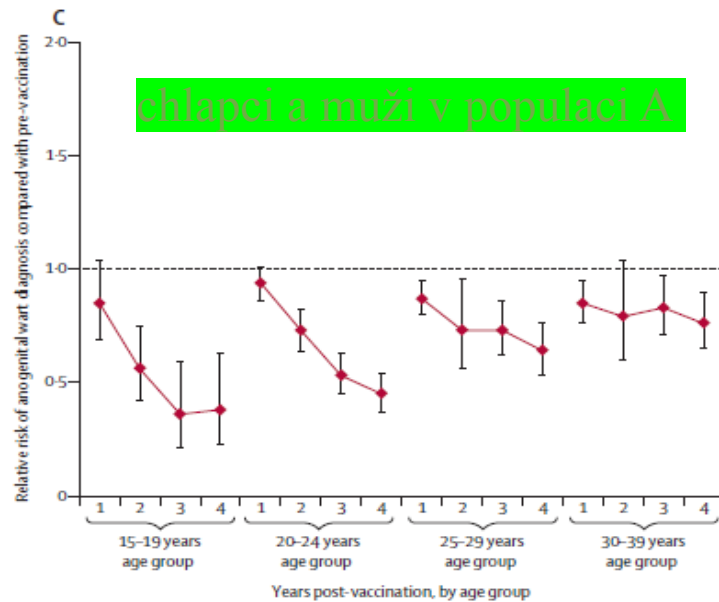
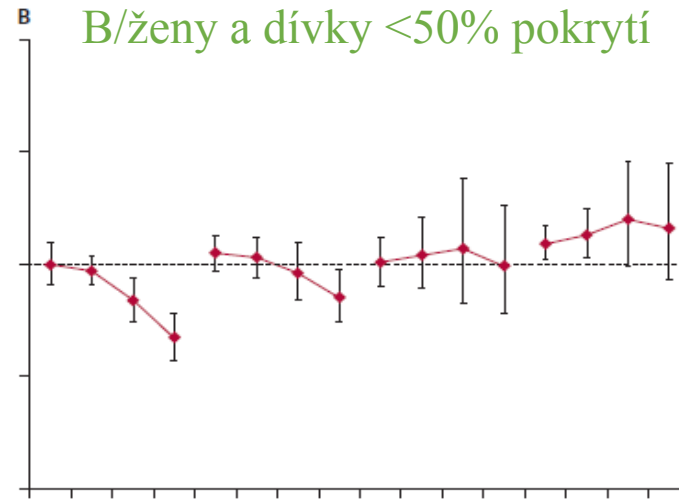
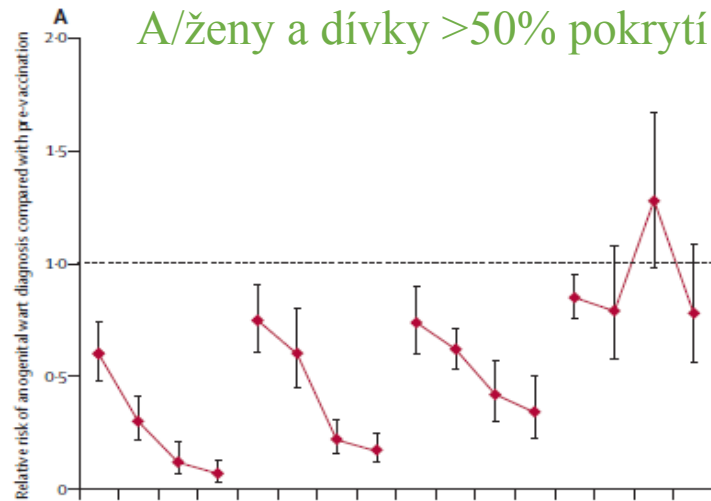
- Austrálie 4V 2007
- Dívky 12-13 let, doplňkové (2009) 13-18 a 18-26 let
- 2010
 - 1 dávka 83%
 - 3 dávky 73%
- pokles výkonů pro odstranění GW
 - u žen <21 let o 92.6%
 - 21-30 let o 72.6%
 - u heterosex. mužů <21 let o 81.8%
 - 21-30 let o 51.5%
- Pokles GW Dánsko, Švédsko



Ali H et al, BMJ 2013; 346:2032

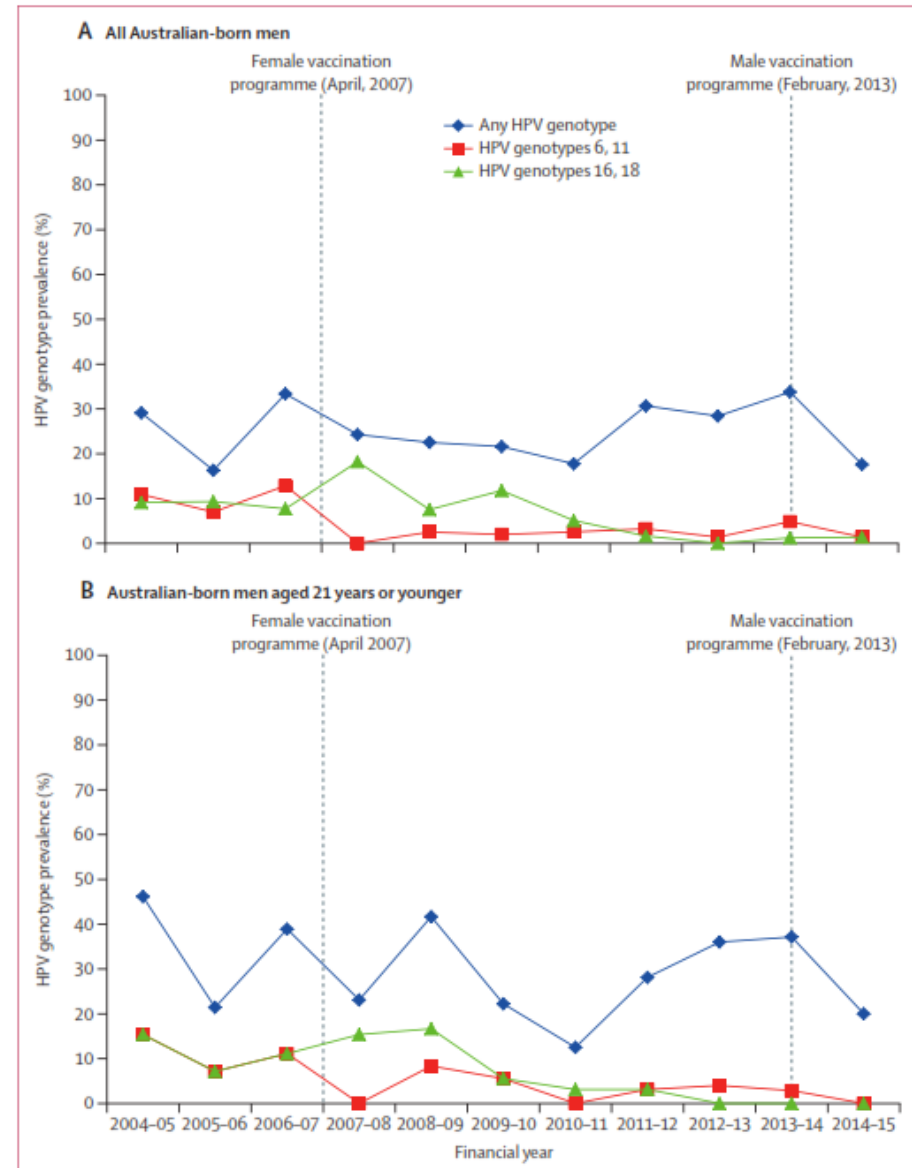
Chow EPF et al. Sex Transm Infect 2015; 91, 214

Efekt plošné vakcinace - genitální bradavice, efekt komunitní imunity



Efekt plošné vakcinace- typově specifická prevalence HPV

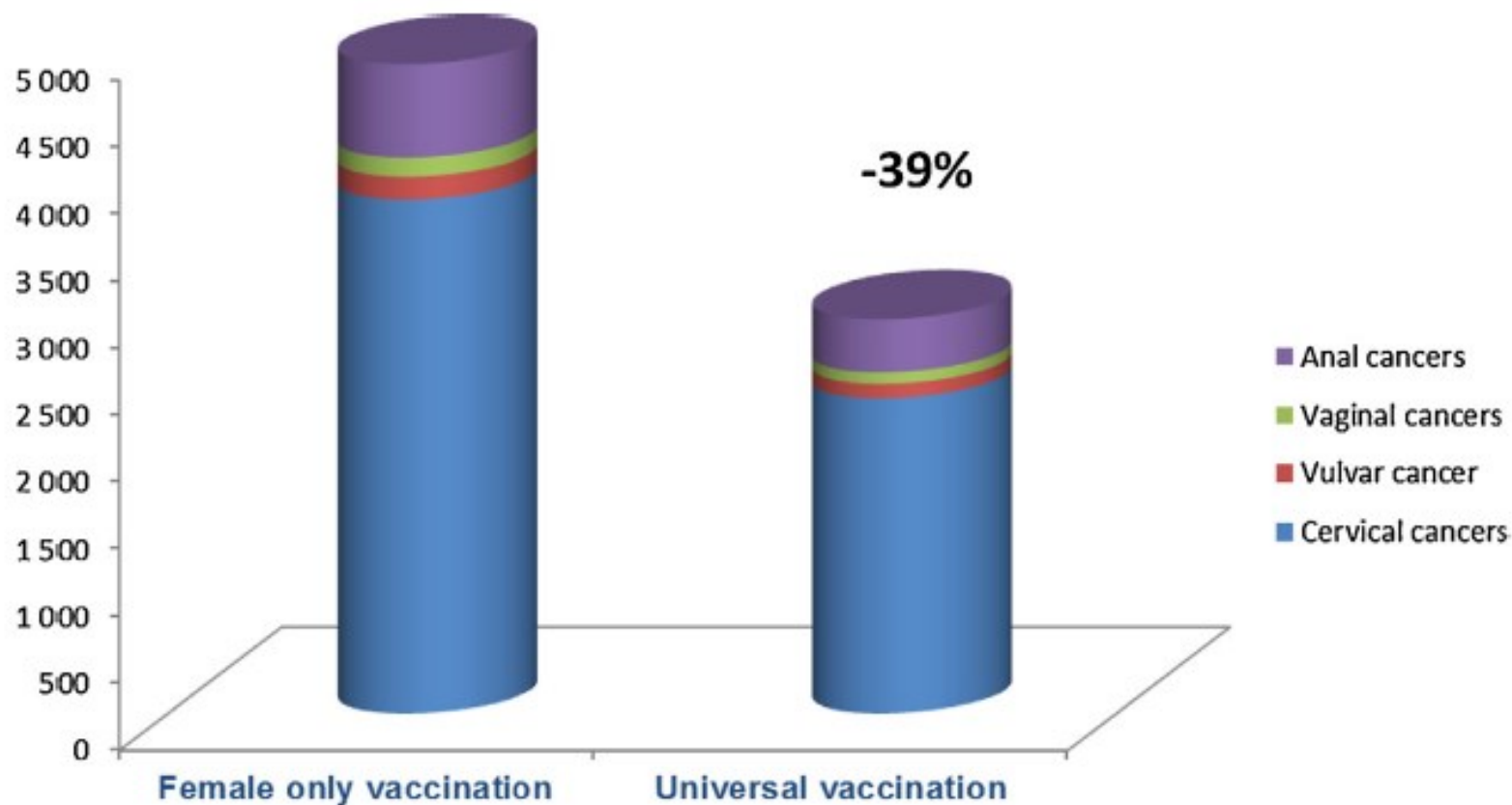
- Austrálie
- vakcinační program pro chlapce 12-13 let, 2013
- studie prevalence HPV typů u chlapců/mužů ≤ 25 let v období 2004–2015
- pokles HPV6/11/16/18 po zavedení vakcinačního programu u dívek u mužů narozených v Austrálii
- pokles HPV16/18, ale ne HPV6/11 u mužů, kteří se přistěhovali do Austrálie ze zemí, kde je vysoké pokrytí 2V vakcínou



Očkování chlapců

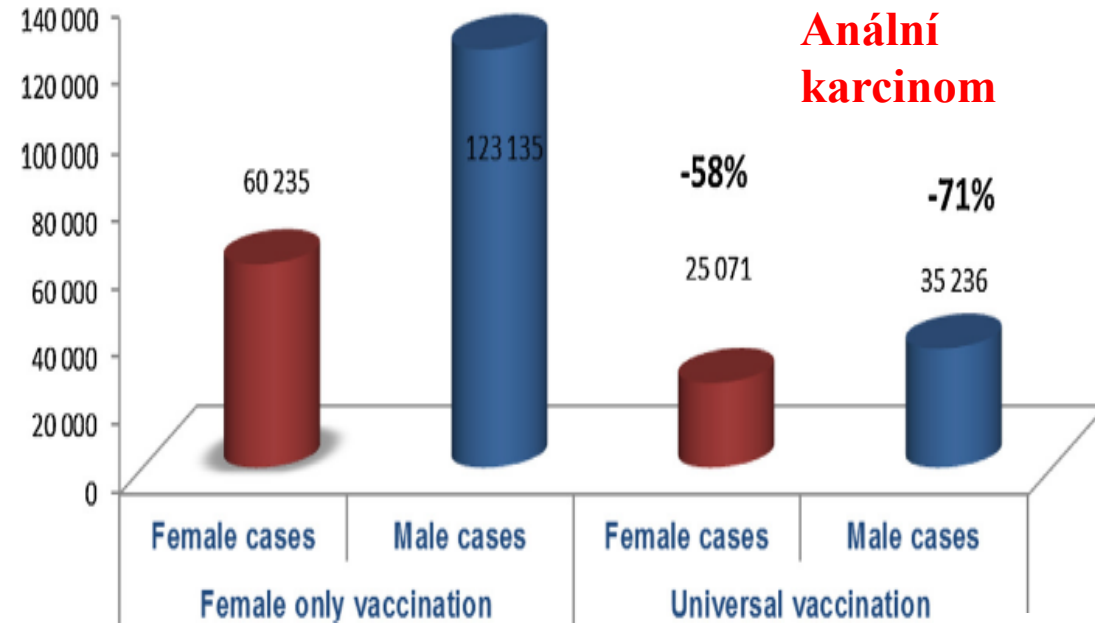
- Bezpečné
- Imunogenní
- Účinné
- Efektivní
- ?Finančně rentabilní!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Redukce výskytu HPV asociovaných onemocnění vakcinací

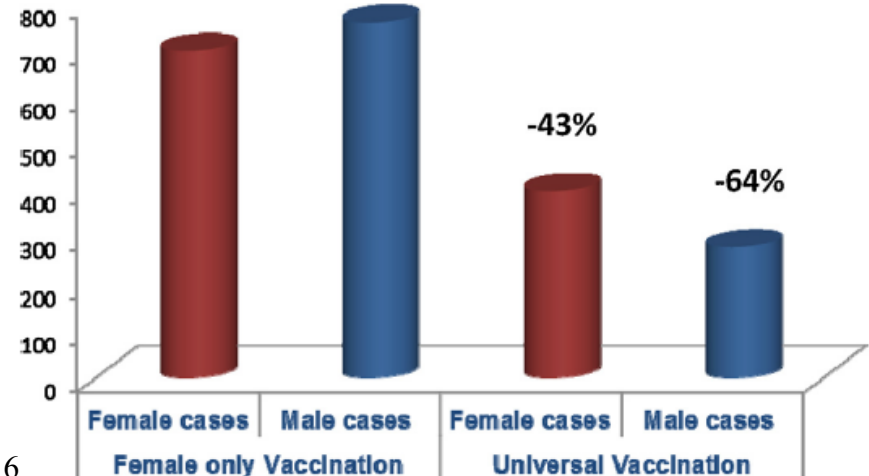


Redukce výskytu HPV asociovaných onemocnění vakcinací

Anální karcinom



Genitální bradavice

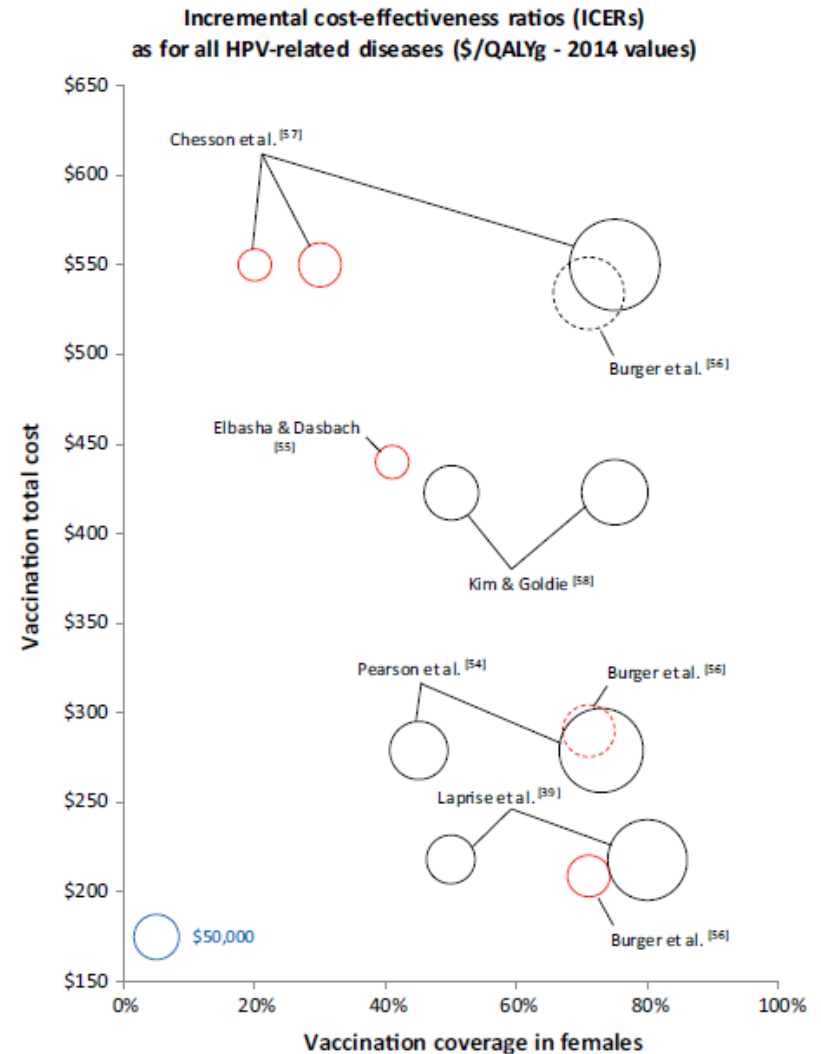
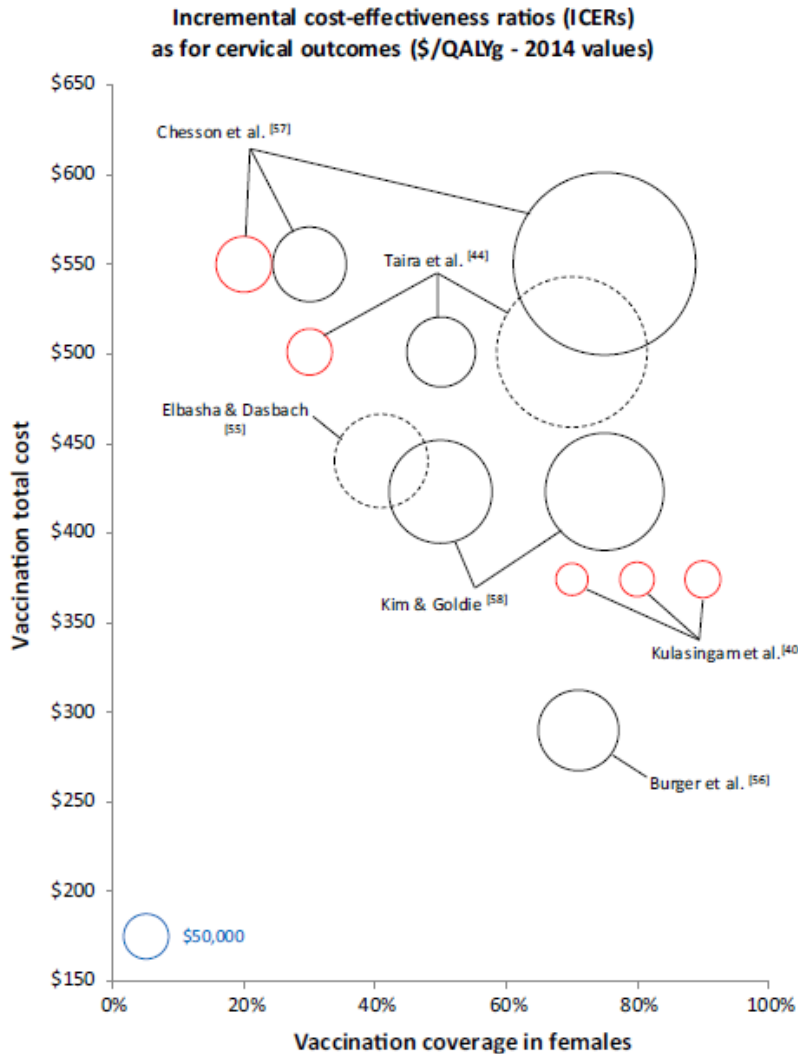


- očkování ve 12 letech
- 70% pokrytí

Faktory ovlivňující výstupy z modelů finanční rentability universální vakcinace

- Onemocnění zahrnutá do modelu
- Předpokládaná účinnost vakcíny proti infekci
- Předpokládaná účinnost vakcíny proti onemocnění
- Proočkovanost
- Cena vakcíny (počet dávek), délka protekce, revakcinace
- Léčba
- Typ modelu (statický, hybridní, dynamický)
- **Mezní hodnota pro finanční rentabilitu (50 000 USD / QALY)**
- **Hodnota zvýšení výdajů na QALY při intervenci u mužů (ICERs)**

Finanční rentabilita očkování chlapců dle modelu (ICERs)



Shrnutí I

- Vakcíny jsou bezpečné a imunogenní pro chlapce a muže
- Vakcíny jsou účinné v prevenci HPV infekce, GW a AIN, pro PIN zatím malá čísla (očkovaní žen vs. univerzální - 39%)
- Vakcíny budou s největší pravděpodobností účinné i v prevenci orofaryngeálních nádorů
- Vakcíny snižují frekvenci rekurencí HPV asociovaných onemocnění i u mužů
- Vakcinací chlapců se snižuje množství infikovaných jedinců v populaci a tím se snižuje i pravděpodobnost infekce žen, omezuje se zásoba HPV v populaci a urychluje se eliminace vakcinálních typů

Shrnutí II

- Modely mají mnoho proměnných a vyvíjejí se v čase
- Modely ukazují , že při vysokém pokrytí ženské populace vakcinací není očkování mužů rentabilní
- Finanční rentabilita by mohla být dosažena pokud se zohlední všechny HPV-asociovaná onemocnění a proočkovanost ženské populace bude suboptimální (pod 40%)
- Finančně rentabilní by bylo očkování MSM, kteří jsou zatíženi vyšší prevalencí HPV asociovaných onemocnění a kteří nebudou profitovat z komunitní imunity ani při vysoké proočkovanosti
- Rozhodnutí o plošné vakcinaci chlapců je doporučené ECDC, CDS, WHO, ale je to i politické rozhodnutí v kompetenci jednotlivých států

Shrnutí III

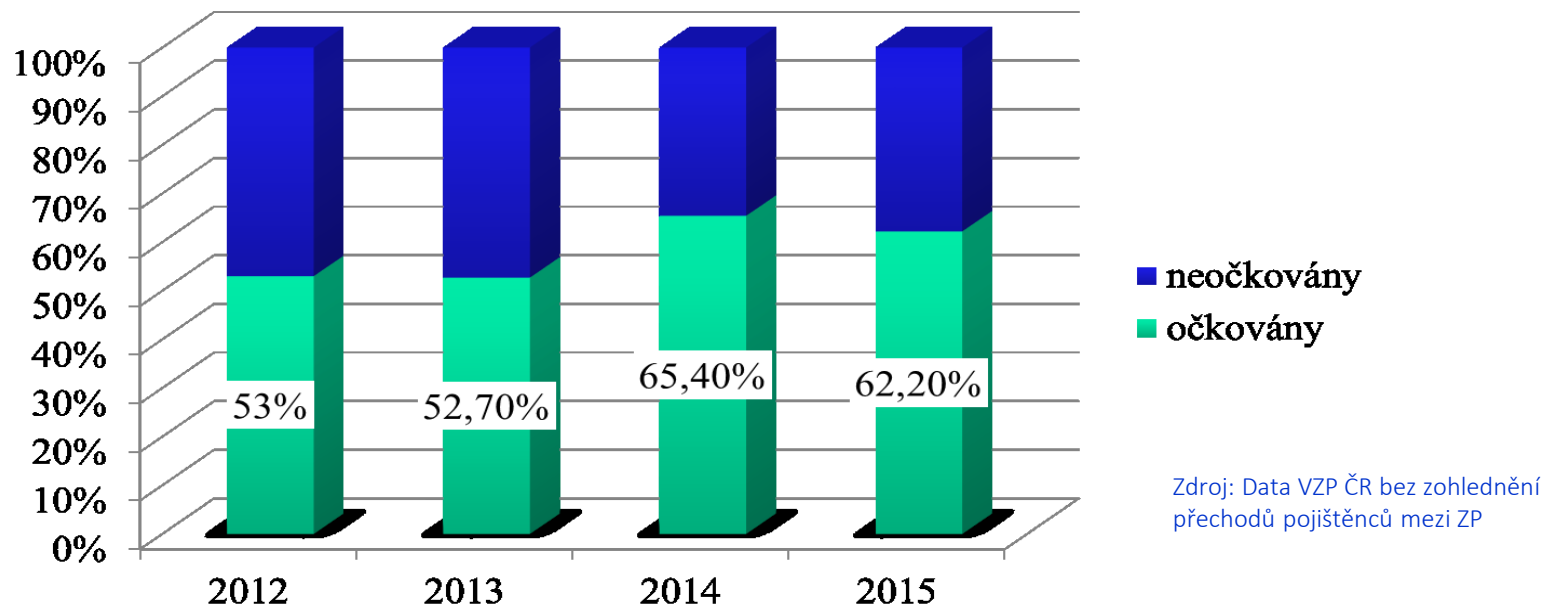
- Zdraví občanů
- Rovnost v přístupu k preventivním opatřením
- Cena lidského života ztracená v důsledku HPV asociovaných onemocnění
 - 58 mil dívek (naivních) očkováno, 179 zemí
 - Prevence 690 000 případů cervikálního karcinomu
 - Prevence 400 000 úmrtí
 - Cena 4 miliony USD
 - Itálie – očkování 55-120 mil USD, léčba 250 mil USD
- Finanční rentabilita

Plošná vakcinace mužů

- HPV doporučení Mezinárodním poradním výborem expertů pro imunizace (2014)
 - ženy 68 zemí, muži 6 zemí
 - 2014 WHO 2 dávky
- financování státní
 - ženy 58 zemí, muži 3 země
 - Rakousko, částečně hrazeno do 13ti let, plně hrazeno 9-12 let ve školních očkovacích programech, 2 dávky
 - UK úhrada MSM, 16-40 let, 3 dávky
 - Austrálie 2013, 12-13 let, 14-15 let (2 roky)
 - USA-2011, 11-12 let ,13-26 let
 - Kanada

Situace ČR

Proočkovanosť - dívky, které v příslušném roce dosáhly 13 let a byly očkovány alespoň jednou dávkou



- Novela zákona č.48/1997 Sb, změna schválena 30.6.2017, účinnost od 1.1.2018
- Úhrada očkování ve věku 13-14 let pro obě pohlaví



Děkuji

za pozornost