



RAVIMIAMET

HPV vaktsiinide efektiivsus ja ohutus

Ravimiamet

Helve Vestman / Maia Uusküla / Triin Leinemann

November 2017

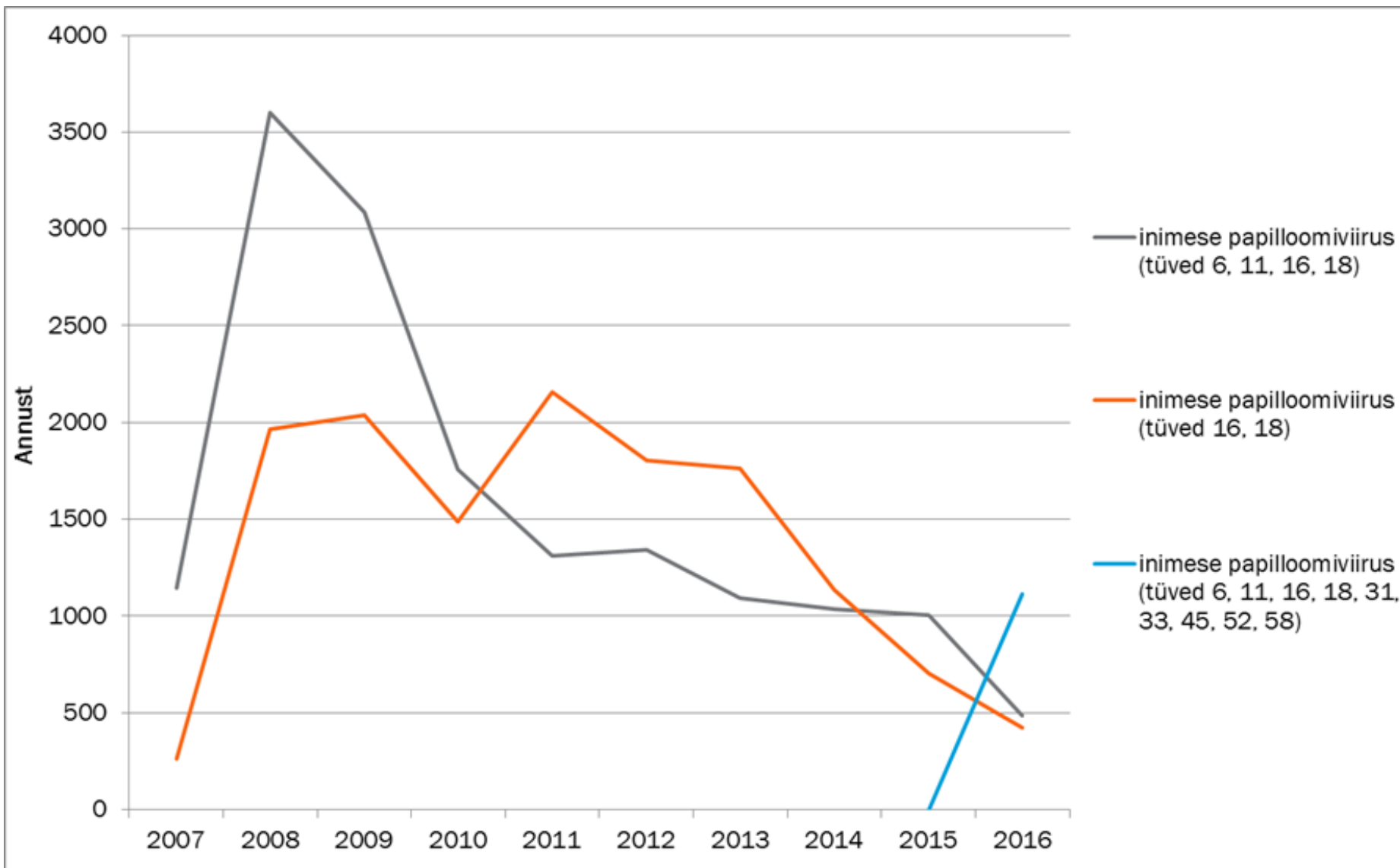
HPV vaktsiinid

- Gardasil 9 on adjuvandiga mittenaakuslik rekombinantne 9-valentne vaktsiin
- koosneb HPV tüübi-spetsiifilistest viiruseetaolistest osakestest (partiklitest)
- viiruse sarnased partiklid kutsuvad esile organismi immuunvastuse, aga ei tekita HPV nakkust

HPV vaktsiinid

- Neljavalentne HPV vaktsiin (20.09.2006)
 - Gardasil HPV tüübid 6,11,16 ja 18
 - Silgard HPV tüübid 6,11,16 ja 18
- Kahevalentne HPV vaktsiin (20.09.2007)
 - Cervarix HPV tüübid 16 ja 18
- Üheksavalentne HPV vaktsiin (10.06.2015)
 - Gardasil 9 HPV tüübid 6, 11, 16, 18 + 31, 33, 45, 52, 58

Eesti kasutus



Näidustused

9-aastaste ja vanemate isikute aktiivne immuniseerimine järgmiste HPV põhjustatud haiguste vastu:

- ✓ emakakaela, hääbeme, tupe ning päraku prekantseroossed kahjustused ja vähid, mida põhjustavad vaktsiinis sisalduvad HPV tüübid
- ✓ suguelundite tüükad (teravad kondüloomid), mida põhjustavad kindlad HPV tüübid

St hoiab infektsiooni ära nii tüdrukutel kui poistel

Manustamine

- 9-14-aastased: 2-annuseline skeem
5-13 kuud pärast I annust;
kahe doosi vahe vähem kui 5 kuud – alati III annus
- ≥ 15 -aastased: 3-annuseline skeem (0, 2, 6 kuud)
 - II annus tuleb manustada vähemalt 1 kuu pärast I annust ja III annus tuleb manustada vähemalt 3 kuud pärast II annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul.
 - Ohutus ja efektiivsus < 9 -a ja > 27 -a ei ole uuritud.

Vastunäidustatud

- ülitundlikkus
– anafülaksia

Edasi lükata

- Raseduse ajal - ebapiisavad andmed (siiani ei ole täheldatud väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele / vastsündinule)
- Äge raske palavikuga haigus
– edasi lükata

Võib kasutada

- Imetamise ajal

Abiained – Gardasil 9

Naatriumkloriid -lahusti

Süstevesi - lahusti

L-histidiin - happelisuse regulaator

kogus väga väike, ohutu. Histidiin on aminohappena igas valgus inimkehas

Naatriumboraat - happelisuse regulaator

kogus väga väike, ohutu

Polüsorbaat 80 - stabilisaator

tagab, et vaktsiini antigeenid ei kaotaks oma toimet. Stabiilsust võivad mõjutada temperatuuri muutused (transpordil), happelisus või leeliselisus.

Abiained – Gardasil 9

Amorfne alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaat

- adjuvant – pikendab ja tugevdab immuunreaktsiooni, aeglustab antigeeni kadumist süstekohalt, stimuleerib immuunsüsteemi vastust vaktsiinile;
- kogus alla 2 mg (alla 1 mg Al)
- tõsine risk puudub,
- harva võib tekkida süstekoha granuloom (harvem kui 1/100), mis võib püsida pikaajaliselt;
- puudub seos Alzheimeri tõve või dementsusega

Gardasil 9 – kaitse HPV tüüpide vastu:

- ligikaudu **90%** emakakaelavähi,
- Enam kui **95%** *in situ* adenokartsinoomi (AIS)
- **75...85%** emakakaela raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (CIN II/III),
- **85...90%** HPV-ga seotud häbemevähi,
- **90...95%** HPV-ga seotud häbeme raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (VIN II/III),
- **80...85%** HPV-ga seotud tupevähi,
- **75...85%** HPV-ga seotud tupe raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (VaIN II/III),
- **90...95%** HPV-ga seotud pärakuvähi,
- **85...90%** HPV-ga seotud päraku raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (AIN II/III) ning
- **90%** suguelundite tüügaste juhtudest.

Efektiivsus

qHPV efektiivsust hinnati

- kuues platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus 28 413 isikul

Efektiivsus 16-26-a naistel ja meestel

Tabel 2. qHPV vaktsiini efektiivsuse analüüs PPE* populatsioonis vaktsiini HPV tüüpide järgi

Haiguse tulemusnäitaja	qHPV		Platseebokontroll		Efektiivsus, % (95% CI)
	N	Juhtude arv	N	Juhtude arv	
16...26-aastased tüdrukud ja naised					
HPV 16- või 18-ga seotud CIN II/III või AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud CIN (CIN I, CIN II/III) või AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud VIN II/III	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud VaIN II/III	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud suguelundite tüükad	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
16...26-aastased poisid ja mehed					
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud välissuguelundite tüükad***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud suguelundite tüükad***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud PIN I/II/III***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud AIN II/III****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

qHPV vaktsiini efektiivsus kliinilises uuringus 24-25-a naistel

- HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud püsiva infektsiooni, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN-i, AIS-i ja emakakaelavähi vastu - **88,7%** (95% CI: 78,1; 94,8)
- HPV 16- või 18-ga seotud püsiva infektsiooni, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN-i, AIS-i ja emakakaelavähi vastu - **84,7%** (95% CI: 67,5; 93,7)

Pikaajalised efektiivsuse uuringud

- Antikeha vastuse püsimist (pärast 3. annuse manustamist)
 - 10 aastat on täheldatud noorukitel, kes vaktsineerimisel olid 9...15-aastased;
 - 9 aastat naistel, kes vaktsineerimisel olid 16...23-aastased;
 - 6 aastat meestel, kes vaktsineerimisel olid 16...26-aastased ja
 - 8 aastat naistel, kes vaktsineerimisel olid 24...45-aastased.

CDC – haiguste kontrolli keskus – praegused andmed ei näita kaitse nõrgenemist

Pikaajalised efektiivsuse uuringud

- Pikaajalises registripõhises jätku-uuringus 16- kuni 23-aastaselt põhiuuringu raames qHPV vaktsiiniga vaktsineeritud naistel (n=1984) **ei täheldatud ühtegi HPV haiguse juhtu** (HPV tüüp 6/11/16/18-seotud kõrge astme CIN) **kuni ligikaudu 10 aasta jooksul**. Selles uuringus leidis statistiliselt tõendamist ligikaudu 8-aastane kestev kaitse.

Jätku-uuringud

Ühtegi kõrge astme intraepiteliaalse **neoplaasia** juhtu ja ühtegi suguelundite **tüügaste** juhtu **ei täheldatud** isikutel, keda immuniseeriti põhiuuringu raames qHPV vaktsiiniga:

- - 10,7 aasta jooksul tüdrukutel (n=369) ja 10,6 aasta jooksul poistel (n=326), kes vaktsineerimisel olid 9...15-aastased (jälgimisperioodi mediaanid vastavalt 10,0 aastat ja 9,9 aastat);
- - 9,6 aasta jooksul meestel (n=918), kes vaktsineerimisel olid 16...26-aastased (jälgimisperioodi mediaan 8,5 aastat) ja
- - 8,4 aasta jooksul naistel (n=684), kes vaktsineerimisel olid 24...45-aastased (jälgimisperioodi mediaan 7,2 aastat).

qHPV efektiivsus HIV-nakatunutel

126-l HIV-i nakatunud 7...12-aastaselt isikul (kellest 96 sai qHPV vaktsiini), kelle ravieelne T_h suhtarv (CD4%) oli ≥ 15 ja kes said vähemalt 3 kuud HAARTi, kui CD4% oli < 25 .

> **96%-l toimus kõigi nelja antigeeni serokonversioon.** Tiitrite geomeetrilised keskmised (geometric mean titer, GMT) olid mõnevõrra väiksemad kui samas vanuses HIV-i mittenakatunutel teistes uuringutes.

Väiksema immuunvastuse kliiniline tähtsus on teadmata.

Ohutusprofiil sarnanes HIV-i mittenakatunute omale teistes uuringutes.

Vaktsineerimine ei mõjutanud CD4% või HIV RNA esinemist plasmas.

Gardasil 9 efektiivsus

Tabel 4. Gardasil 9 efektiivsuse analüüs HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu PPE[‡] populatsioonis 16...26-aastastel naistel

Haiguse tulemusnäitaja	Gardasil 9 N = 7099		qHPV vaktsiin N = 7105		Efektiivsus, %** (95% CI)
	n	Juhtude arv*	n	Juhtude arv*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II/III, AIS, emakakaelavähk, VIN II/III, VaIN II/III, häbeme- ja tupevähk ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II/III või AIS ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN III	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud VIN II/III, VaIN II/III	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud püsiv infektsioon ≥ 6 kuud ^b	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud püsiv infektsioon ≥ 12 kuud ^f	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud ASC-US HR-HPV positiivne või Pap [#] -testi halvem kõrvalekalle	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud otsustavad emakakaela raviprotseduurid [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

Immuunvastuse püsivus Gardasil 9-le

- 9...15-aastastel poistel ja tüdrukutel on näidatud AK vastuse püsimist vähemalt 3 a; sõltuvalt HPV tüübist olid 93...99% isikutest seroposiitvused.
- 16...26-aastastel naistel on näidatud AK vastuse püsimist vähemalt 3,5 aastat; sõltuvalt HPV tüübist olid 78...98% isikutest seroposiitvused. Efektiivsus säilis kõigil isikutel sõltumata seroposiitvuse vastusest mis tahes vaktsiini HPV tüübi suhtes kuni uuringu lõpuni (kuni 67 kuud pärast 3. annuse manustamist; jälgimisperioodi mediaan pärast 3. annust 43 kuud).
- GMT väärtused HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 puhul olid arvuliselt võrreldavad qHPV vaktsiini saanud isikutega vähemalt 3,5 aasta jooksul.

Kõrvaltoimed

- **Lokaalsed reaktsioonid**
 - Süstekoha valu, punetus, turse (väga sage); kihelus, hematoom (sage)
 - tugev valu või valu, mis häirib liigutusi – 6%;
- **Süsteemsed reaktsioonid**
 - Kerged: palavik, peavalu, pearinglus, väsimus, müalgia, artralgia ja gastrointestinaalsed sümptomid (iiveldus)

Kõrvaltoimed – turuletulekujärgselt teatatud

- Süstekoha tselluliit
- Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, lümfadenopaatia
- Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised / anafülaktoidsed reaktsioonid, bronhospasm ja urtikaaria
- Oksendamine
- Liigesvalu, lihasvalu
- Asteenia, külmavärinad, halb enesetunne

Tõsised reaktsioonid

- Närvisüsteemi häired: äge dissemineerunud entsefalomüeliit, Guillaini-Barré sündroom, minestus, millega kaasnevad mõnikord toonilis-kloonilised liigutused
- Ühelgi juhul pole leitud **põhjuslikku** seost Guillain-Barré sündroomi, tromboosi ja surmajuhtudega. Tromboosi esines veidi rohkem nende naiste hulgas, kellel esinesid teised tromboosi riskifaktorid.

Minestamine

- psühhogeenne reaktsioon
 - eriti noorukitel, massipsühhoos
 - kukumine (vältida vigastusi!)
- neuroloogilised nähud, nt mööduvad nägemishäired, paresteesiad, jäsemete toonilis-kloonilised liigutused
- Jälgida 15 min

Minestamine vs anafülaksia

	Sünkoop	Anafülaksia
Algus	Süsti ajal v kohe pärast süsti	Tavaliselt 5-30 minutit pärast süsti
Nahk	Kahvatu, higine, külm	Punetav, nahast kõrgem ja sügelev lööve; silmade ja / või näo turse; generaliseerunud lööve
Hingamisteed	Normaalne kuni sügav hingamine	Häälekas hingamine hingamisteede obstruktsioonist (vilistv hingamine, striidor, haukuv köha)
Südame- veresoonkond	Bradükardia, mööduv hüpotensioon	Tahhükardia, hüpotensioon
Seedetrakt	liveldus / oksendamine	Kõhuvalu
Närvisüsteem	Möödub teadvusekadu, möödub asendiraviga	Teadvusekadu, asendiravi aitab vähe

CRPS

- Kompleksne regionaalne valusündroom
- üht jäset mõjutav krooniline valusündroom
- määratletud kui püsiv valu, mis on vallandava sündmuse (tüüpiliselt trauma või jäseme immobiliseerimise episood) suhtes ebaproportsionaalne ning seotud sensorsete, sudomotoorsete, mootorsete ja düstroofiliste muutustega.
- tavaliselt piirdub see ühe jäsemega.

POTS

- posturaalse ortostaatilise tahhükardia sündroom;
- seisund, mille korral südame löögisagedus istudes või püsti tõustes ebanormaalselt suureneb ilma ortostaatilise hüpotensioonita
- sümptomitena pearinglus, minestamine ja nõrkus ning peavalu, muud (kroonilised) valud, iiveldus ja kurnatus.
- mõnel juhul võib tugevalt mõjutada elukvaliteeti

CRPS ja POTS

- CRPS-i ja POTS-i sümptomid võivad kattuda teiste seisunditega, muutes diagnoosimise raskeks nii üldpopulatsioonis kui ka vaktsineeritute hulgas.
- Üldpopulatsioonis võib CRPS tekkida igal aastal ligikaudu 150 10–19-aastaselt tüdrukul ja noorel naisel miljonist ning POTS igal aastal vähemalt 150 tüdrukul ja noorel naisel miljonist
- Ei leitud tõendeid, et nende sündroomide üldine esinemine vaktsineeritud tüdrukutel oleks eeldatavast esinemisest nendes vanuserühmades erinev.
- CRPS-i ja POTS-i mõned sümptomid võivad kattuda kroonilise kurnatuse sündroomiga (CFS, samuti tuntud nime all müalgiline entsefalomüeliit ehk ME).

Kuidas edasi

- PAP testi tegemine endiselt vajalik
- Räägi patsiendiga/informeeri lapsevanemat (mis kõrvaltoimed võivad tekkida, mida siis teha)
- Kõigist tõsistest ja häirivatest kõrvaltoimetest tuleb teatada (Gardasil 9 on uus ravim) – uued andmed on väga vajalikud, et andmeid täpsustada
- Vaktsiini kasu-riski suhe on positiivne

<https://www.youtube.com/watch?v=z-B5jztdwog>



RAVIMIAMET

Aitäh!

Küsimused:
pharmacovig@ravimiamet.ee