



Vaccin HPV đa hóa trị

Khuyến cáo mới



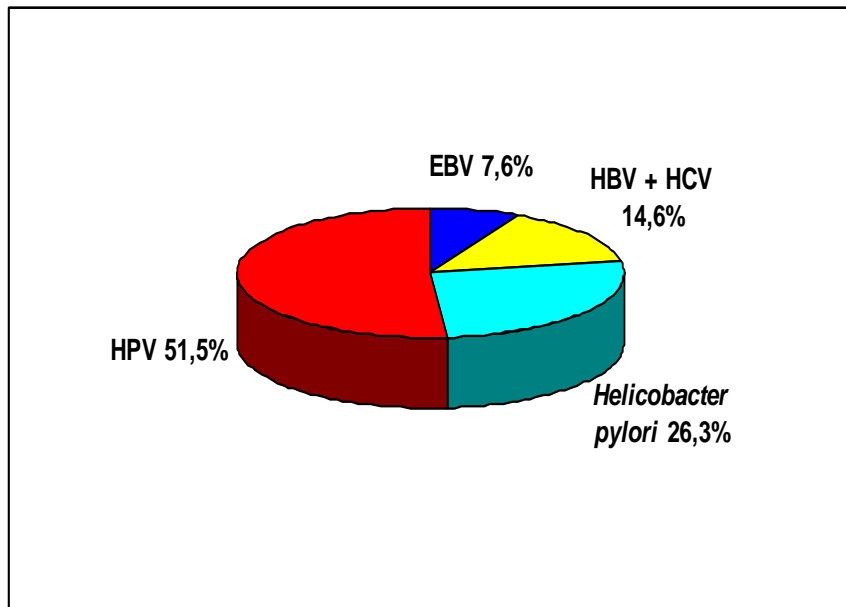


HPV là yếu tố thứ 2 sau thuốc lá gây ung thư

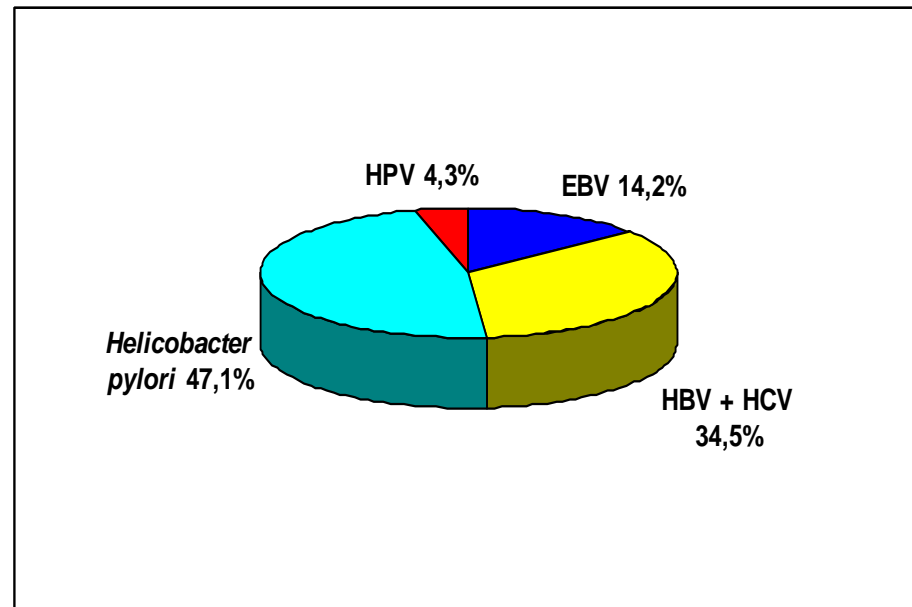
- 5% ung thư loài người
- 10% ung thư phụ nữ
- 15 % ung thư phụ nữ ở những nước phát triển

Ước lượng tỉ lệ ung thư hàng năm liên quan đến yếu tố viêm nhiễm

zur Hausen H. - Wiley VCH. 2006



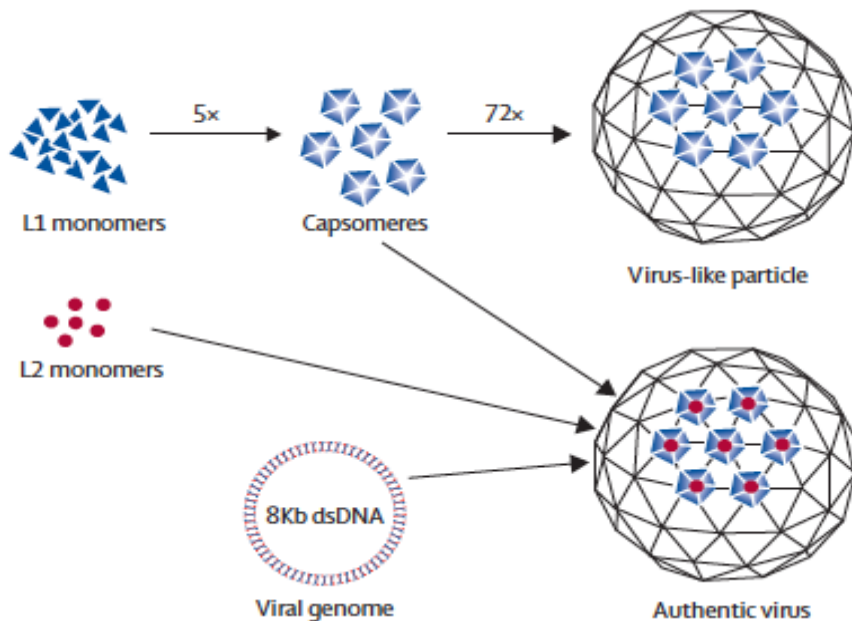
Tỉ lệ trên phụ nữ:
1 006 500 : 19,9 % tổng số ung thư



Tỉ lệ trên đàn ông:
1 025 500 : 17,7 % tổng số ung thư



Vaccin HPV : nguyên tắc



Dựa trên VLP L1 :
Đặc hiệu dựa trên kiểu gen
Bảo vệ chéo

Dựa trên L2 :
Không đặc hiệu → vaccin
v1 HPV nhưng hiệu giá
kháng thể thấp



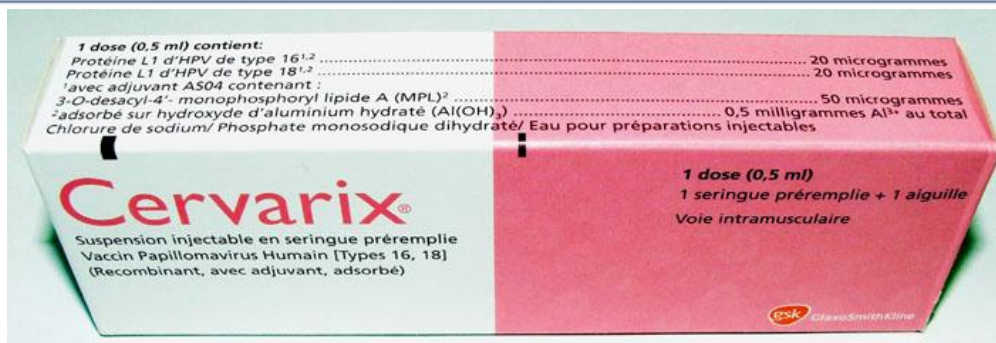
Vaccin HPV : Ngày nay





BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

National Hospital of Obstetrics and Gynecology





Thành phần vaccin 2 hóa trị, 4 hóa trị và 9 hóa trị

	Cervarix		Gardasil 4				Gardasil 9								
Kháng nguyên	16	18	6	11	16	18	6	11	16	18	31	33	45	52	58
VLP L1	Protéine L1		Protéine L1				Protéine L1								
Sản xuất	Tế bào côn trùng		Nấm men				Nấm men								
Liều (µg)	20	20	20	40	40	20	30	40	60	40	20	20	20	20	20
Tá dược	AS04: Hydroxyde d'Al Monophosphoryl lipide A		AAHS												
			Sulfate d'hydroxyphosphate d'Aluminium amorphe (225µg)												
Chỉ định	Tổn thương tiền ung thư Ung thư CTC		Tổn thương tiền ung thư của CTC, âm hộ, âm đạo												
			Ung thư CTC												
			Hột cơm sinh dục												



Vaccin HPV: ngày nay



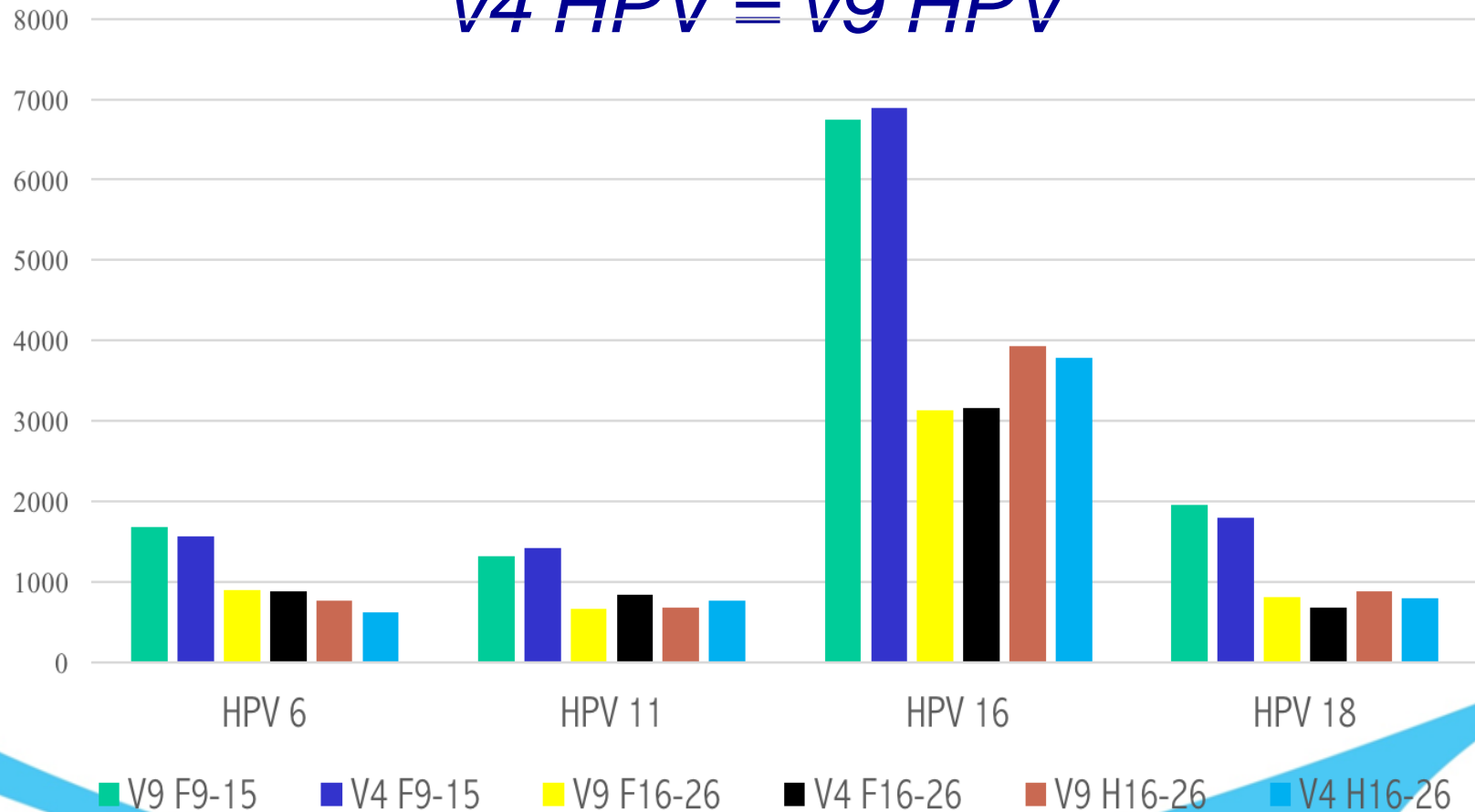


HPV-001 Immunogénicité (ELISA)

Type	Time	Séropositivité (%)	GMT	Ratio GMT vs viêm nhiễm tự nhiên
HPV-16	PRE	0	4	107
	Mo 7	100	5334	
Viêm nhiễm tự nhiên HPV 16			50	
HPV-18	PRE	0	4	82
	Mo 7	99,7	3365	
Viêm nhiễm tự nhiên HPV 18			41	

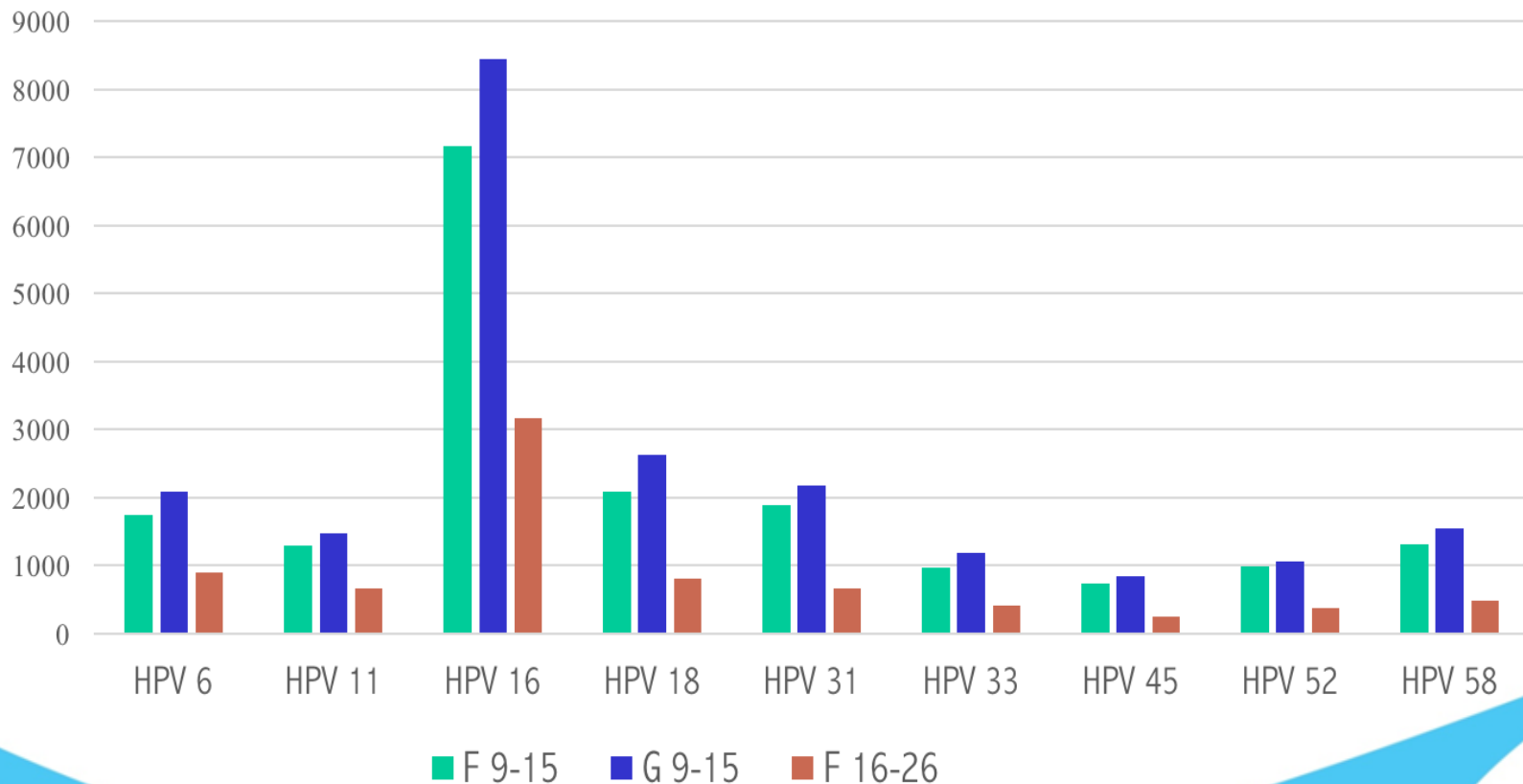


Hiệu giá kháng thể [6 11 16 18] : v4 HPV = v9 HPV





Hiệu giá kháng thể [31 33 45 52 58]





Vaccin 9 hóa trị

- Tỷ lệ gây miễn dịch : 99,8 -100%
- Gây miễn dịch bởi 6,11,16,18 : v4=v9
- Gây miễn dịch với 31,33,45,52,58: v9 mạnh hơn nhiều
- Hiệu giá kháng thể huyết động :
- Con gái =con trai
- Càng trẻ càng gây miễn dịch mạnh
- Tôn trọng lịch tiêm chủng cùng với lậu ho gà uốn ván



V9 tiêm 2 liều

- So sánh hiệu giá kháng thể
- 2 liều (6-12 tháng) trai + gái 9-14 tuổi
- 3 liều (0-2-6 tháng) trai + gái 9-14 tuổi và phụ nữ 16-26 tuổi
- Kết quả :
- Tỷ lệ gây miễn dịch 99,7-100%
- Hiệu giá kháng thể : càng cao ở những người trẻ
- Tuổi 9-14 : hiệu giá kháng thể 18 31 45 52 kém hơn nếu 2 liều



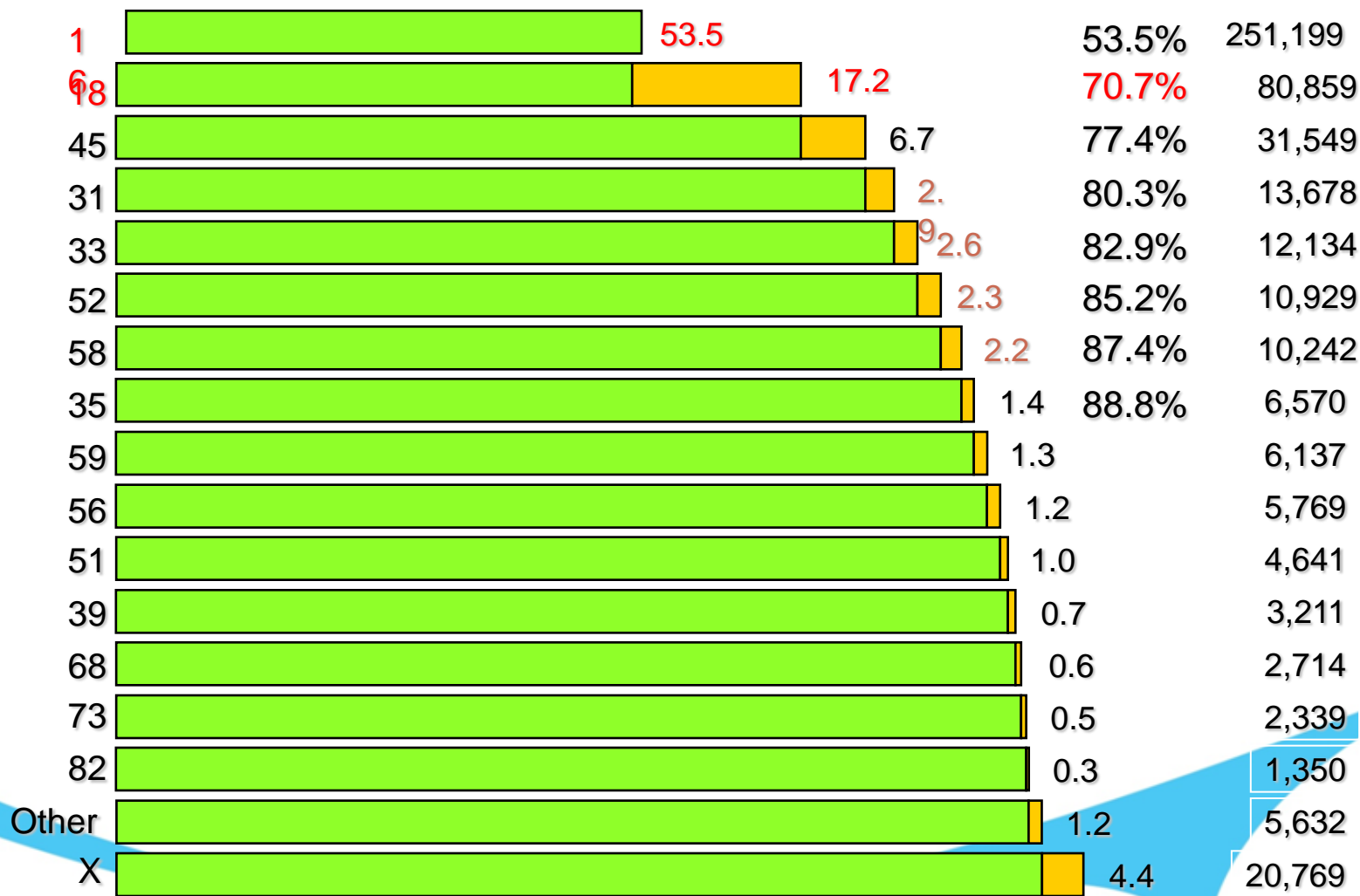
Chúng ta chờ đợi sự bảo vệ nào?



Sự phân bố của các nhóm HPV trong các nhóm ung thư CTC trên thế giới

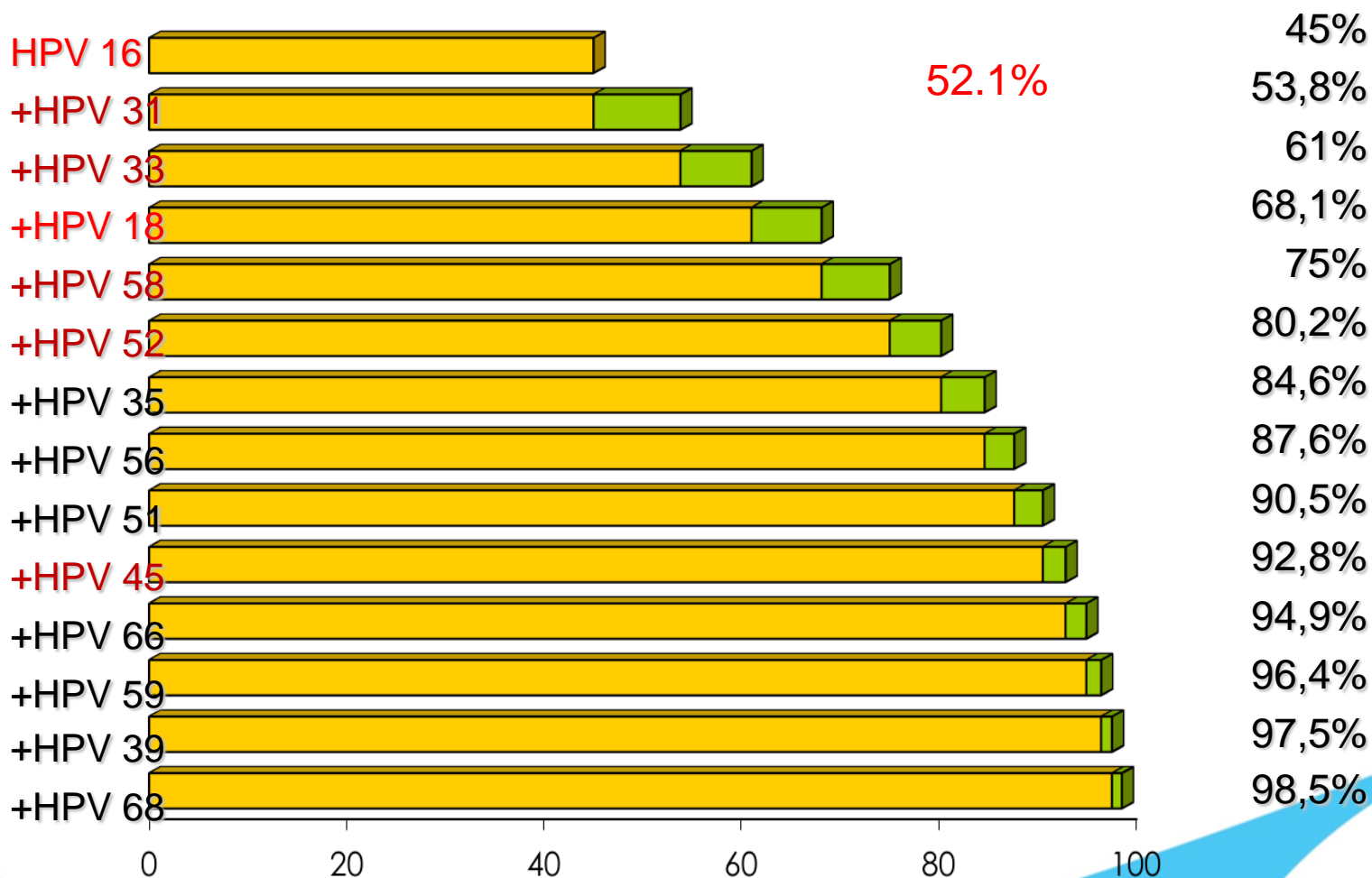
Phụ nữ > 15: 2,013,133,000

Số CAS > 15: 469,723



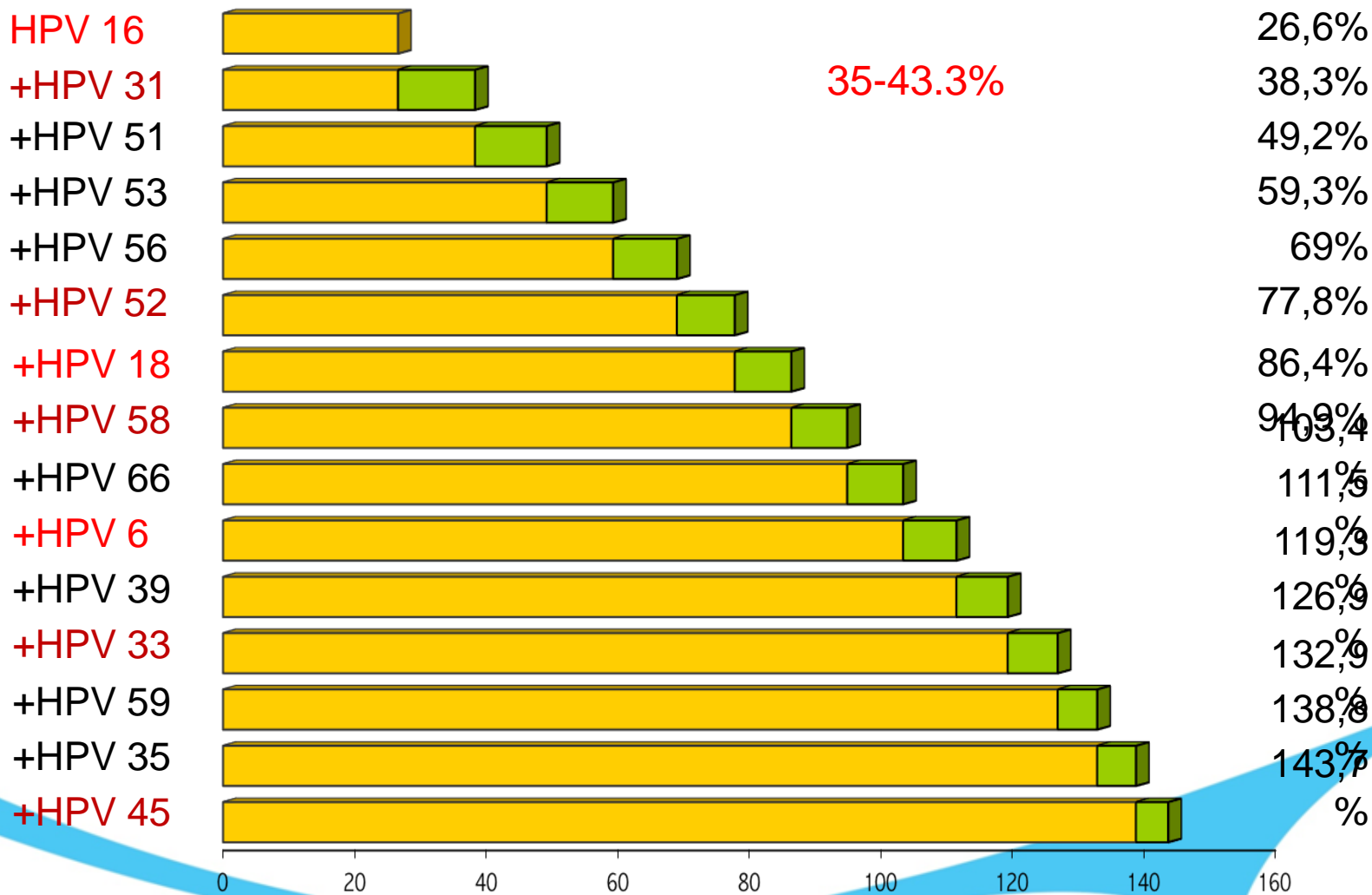


Phân bố các nhóm HPV trong HSIL





Phân bố các nhóm HPV trong LSIL



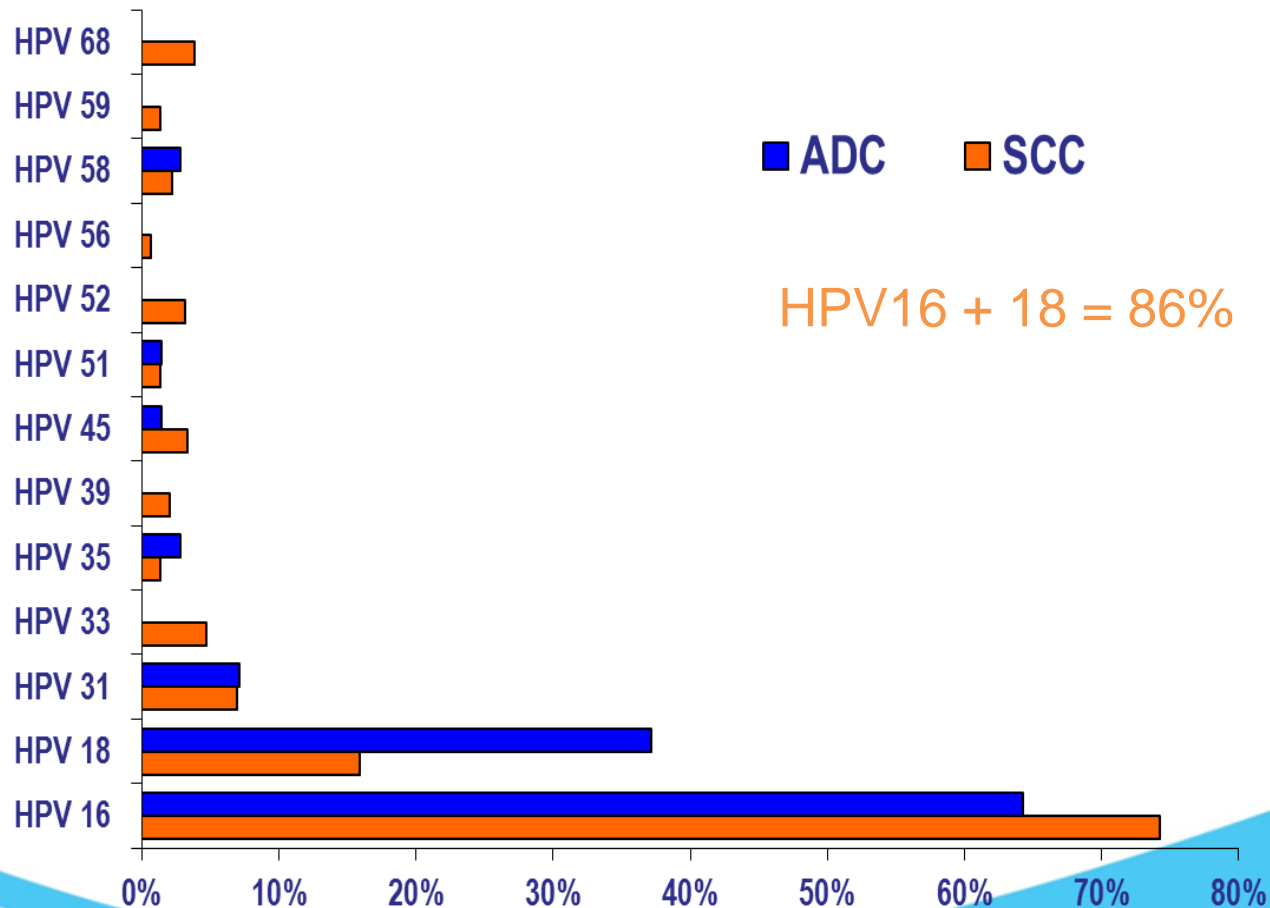


Chúng ta chờ đợi sự bảo vệ nào ?

Types HPV	Cancers	HG	BG
6	0	0	8,1%
11	0	0	
16	53,5%	45%	26,6%
18	17,2%	7%	8,6%
31	2,9%	8.8%	11,7%
33	2,6%	4.4%	7,6%
45	6.7%	2.3%	4,9%
52	2,3%	5.2%	7,9%
58	2,2%	6.9%	8.5%
Vaccin 2 hóa trị	70,7%	52,1%	35%
Vaccin 4 hóa trị	70,7%	52,1%	43,1%
Vaccin 9 hóa trị	87,4%	79,6%	83,9% ¹⁸



- *Nghiên cứu của nước Pháp* (Prétet et al. Int J Cancer 2008)





Risk Prediction of Cervical Cancer and Precancers by Type-specific Human Papillomavirus: Evidence from a Population-based Cohort Study in China

Li Dong Cancer Prevention Research Published OnlineFirst September 15, 2017

- HPV 16: 47,5%
- HPV 31: 46,3%
- HPV 58: 34%
- HPV 39
- HPV 33
- HPV 18
- HPV 52: 12%

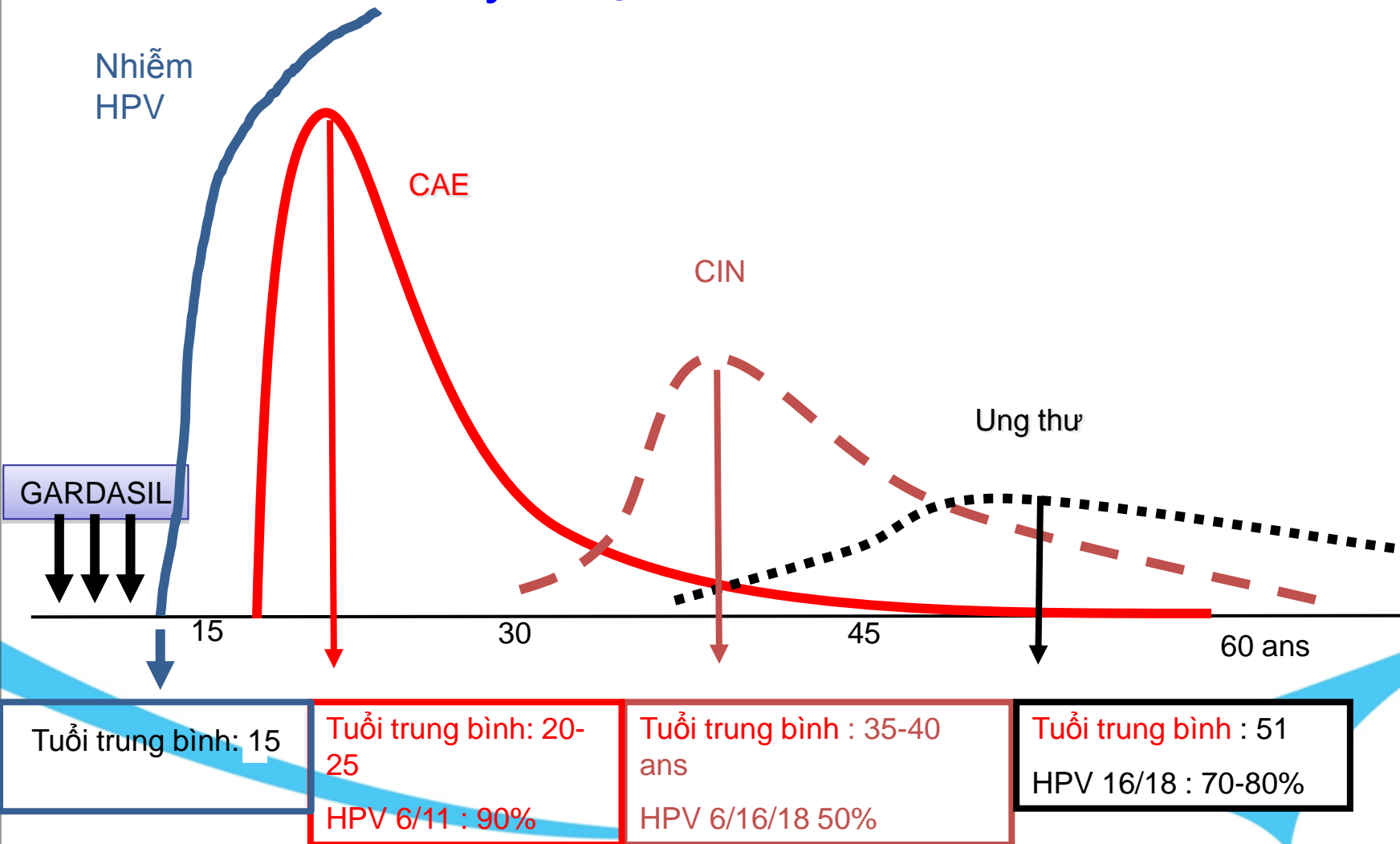


Tính toán thực tế

Và trong đời thực ?

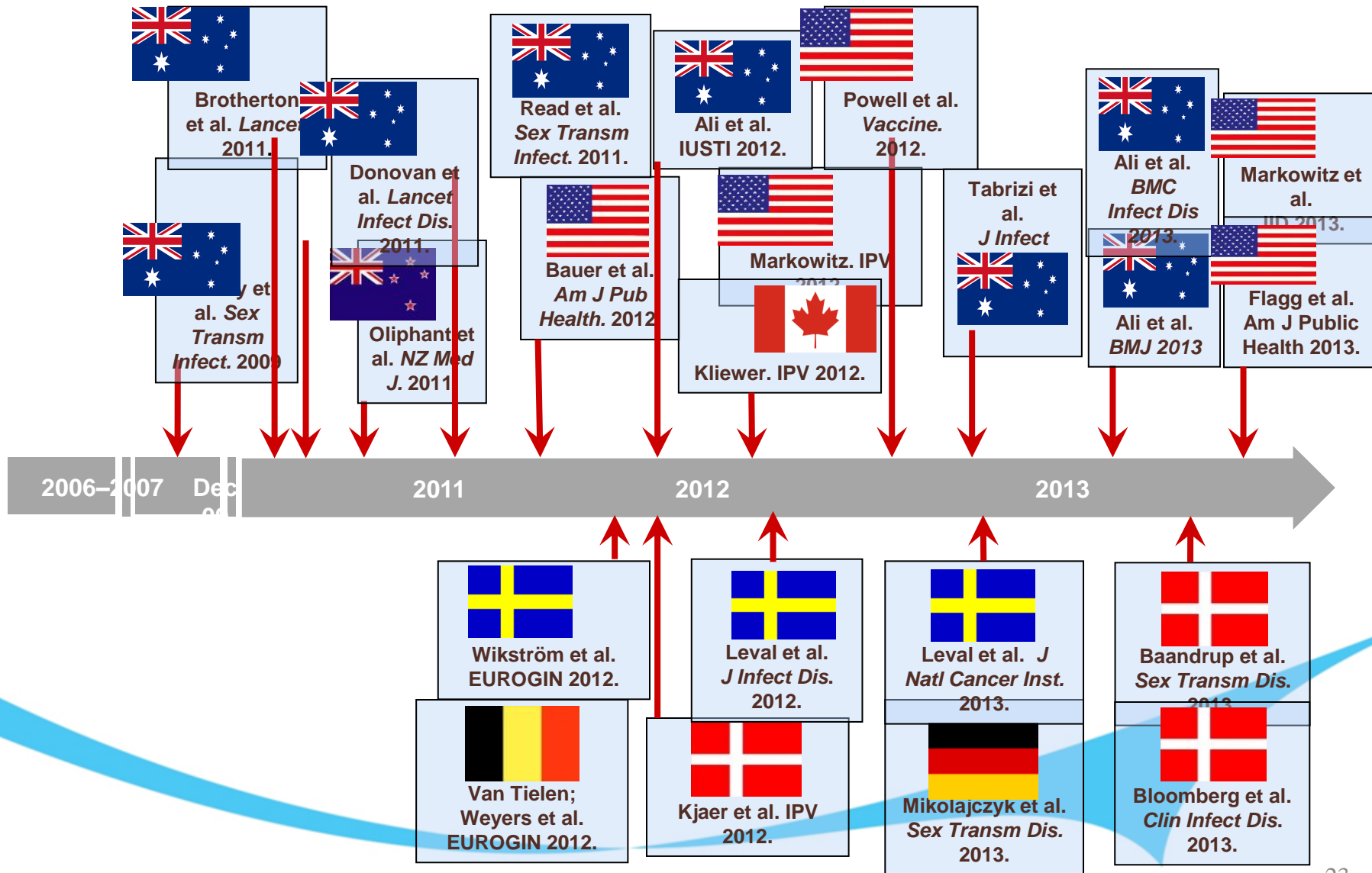


Giảm tỉ lệ viêm nhiễm HPV là hiệu quả đầu tiên có thể thấy được bởi vaccin Gardasil ®





Số liệu tham khảo trên thế giới



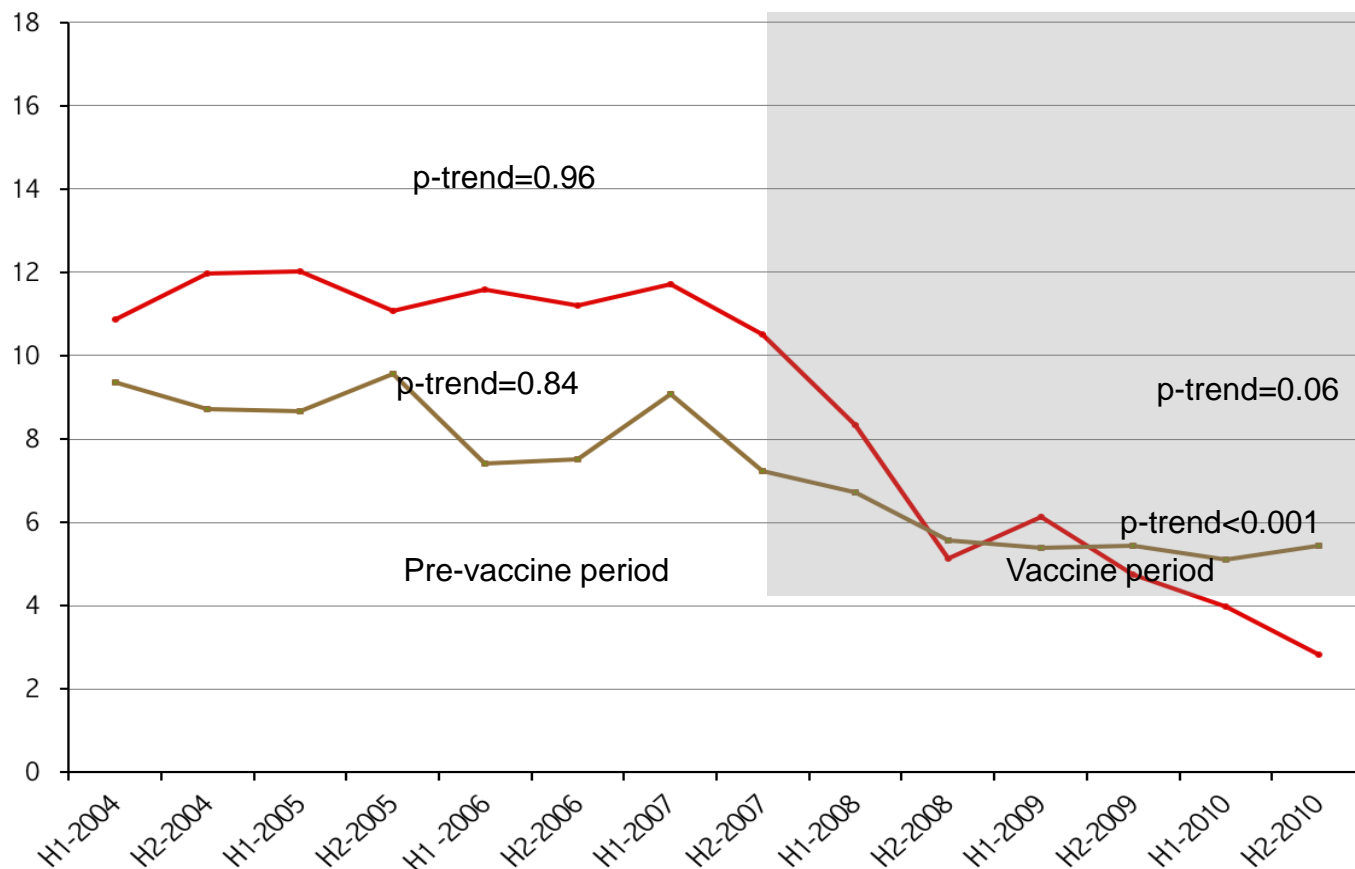


Ảnh hưởng của vaccin trên tỷ lệ nhiễm HPV/loại vaccin

- Tỷ lệ phụ nữ Úc từ 18-24 tuổi bị nhiễm HPV giảm từ 23%-1% từ năm 2005-2015 nhờ chiến dịch tiêm vaccin cho trẻ gái 12-13 tuổi từ 2007 và tiêm vaccin cho trẻ trai từ 2013.
- Với 80% con gái Úc và 75 % con trai Úc tầm 15 tuổi đã được tiêm phòng tất cả nguy cơ lây nhiễm HPV và nguy cơ K cổ tử cung đã gần như biến mất .



Tỷ lệ phụ nữ đủ điều kiện tham gia chương trình tiêm chủng vaccin 4 hóa trị được chẩn đoán với sự xuất hiện của hội cộm ở bộ phận sinh dục tùy theo tình trạng cư trú

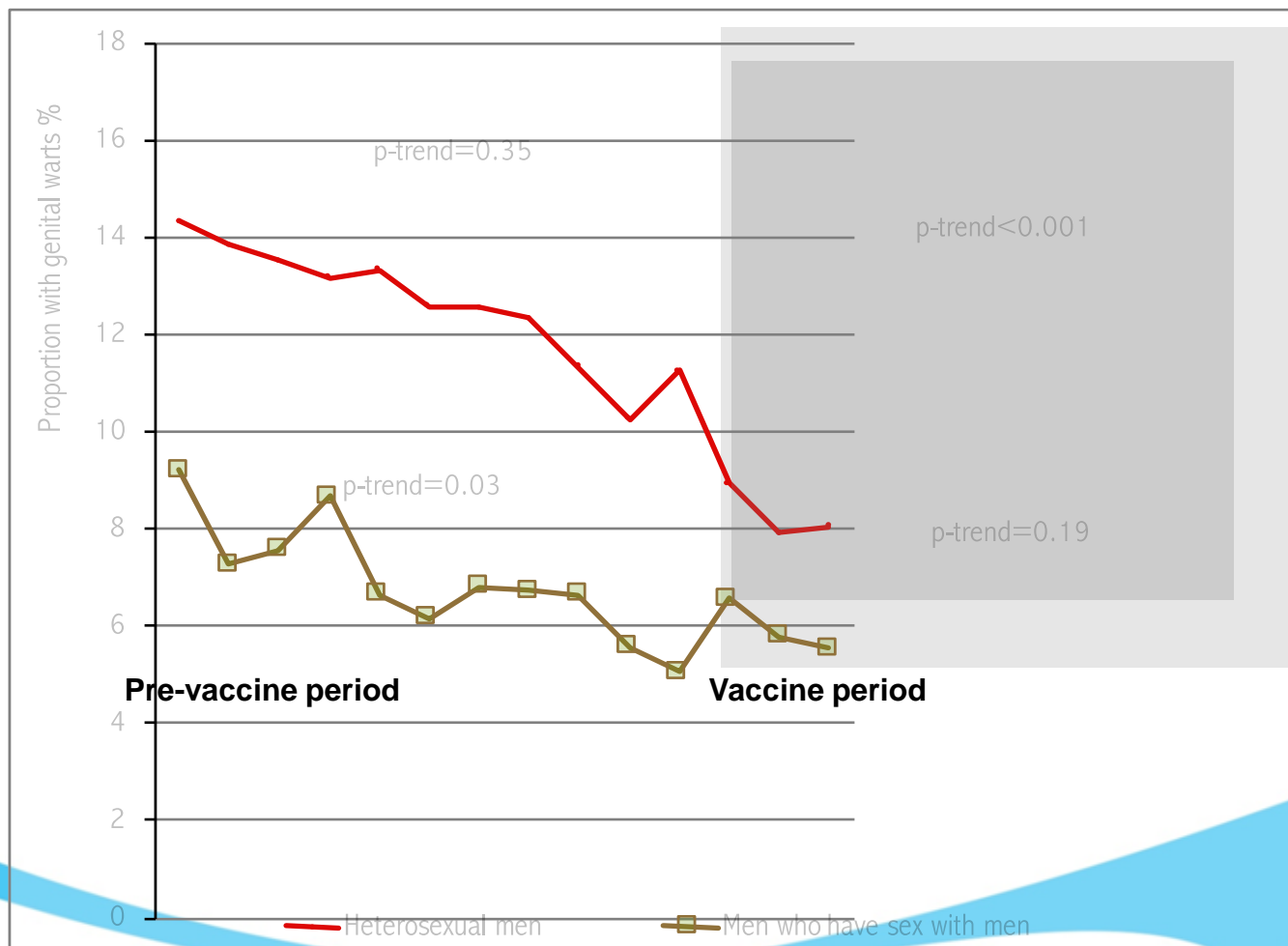


-73%



Hiệu quả gián tiếp trên đàn ông

Tỉ lệ đàn ông đi khám vì hột cơm sinh dục, 2004-2010



- 35%

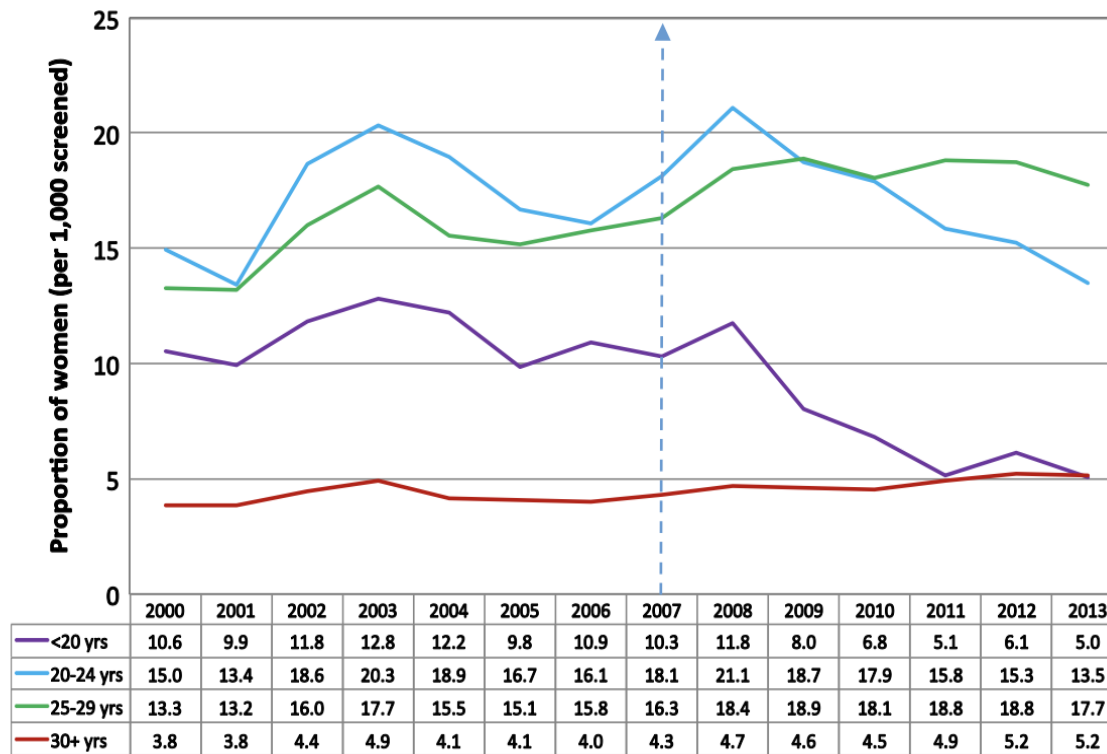


Fig. 1 Trends in high-grade cervical abnormalities (histologically confirmed) by age group, 2000–2013, Victorian Cervical Cytology Registry (Data as held on 20 May 2014. The National HPV Vaccination Program commenced in April 2007)

Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia

Julia M. L. Brotherton¹ • A. Marion Saville¹ • Cathryn L. May¹ • Genevieve Chappell¹ • Dorota M. Gertig¹



Hiệu quả của vaccin V9

- Nghiên cứu 1 : mù đôi có đối chứng
- 14204 phụ nữ từ 16 đến 26 tuổi
- Theo dõi 67 tháng sau liều 3
- So sánh ngẫu nhiên V4(7105) và V9(7099)
- Kết quả :
- HPV âm tính từ J1 tới M7
- Phác đồ M0-M2-M6
- Kết thúc nghiên cứu 96,5% và 96,4%



Hiệu quả tùy theo phác đồ

Nhiễm HPV [31 33 45 52 58]	v9 HPV n = 7,099	v4 HPV n = 7,105	Tỉ lệ giảm nguy cơ % [95% IC :]
Nhiễm HPV tồn tại \geq 12 tháng	21	544	96,3 [94,4 – 97,7]
CTC Âm đạo Âm hộ			
Mức độ thấp	2	82	97,6 [91,7 – 99,6]
Mức độ cao	1*	30	96,7 [80,9 – 99,8]
CTC			
Mức độ thấp	1	69	98,6 [92,4 – 99,9]
Mức độ cao	1*	27	96,3 [79,5 – 99,8]
Âm hộ Âm đạo			
Sùi mào gà	0	3	100 [- 71,6 - 100]
Mức độ thấp	1	12	91,7 [51,3 – 99,6]
Mức độ cao	0	3	100 [- 71,5 - 100]

• : 1 CIN2 trên một bệnh nhân cùng nhiễm BL par HPV 56.

• NB : đối với HPV [6 11 16 18] : Tỉ lệ viêm nhiễm tồn tại và tổn thương có thể so sánh được



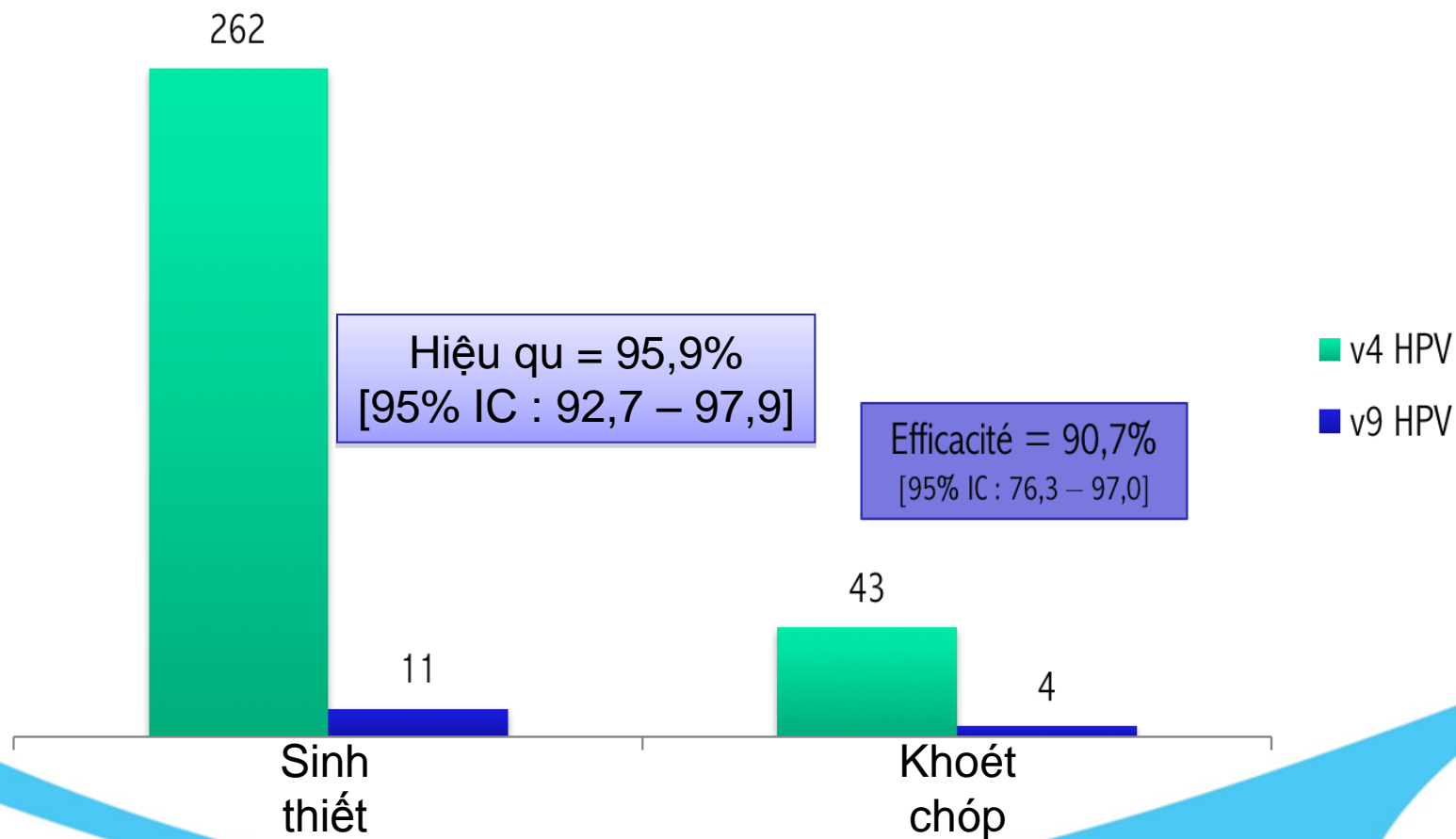
Hiệu quả: Kết quả với mITT*

Nhiễm HPV [31 33 45 52 58]	v9 HPV n = 7,099	v4 HPV n = 7,105	Tỉ lệ giảm bệnh % [95% IC :]
CTC Âm hộ Âm đạo mức độ cao			
Tất cả	340	344	0,7 [-15,7 – 14,8]
HPV âm tính BL	26	46	42,5 [7,9 – 65,9]
HPV dương tính BL	314	298	- 4,8 [-23,3 – 10,8]
Giảm tỉ lệ tổn thương mức độ cao giữa HPV âm tính BL và HPV dương tính BL			19,0 [-1,6 – 35,3]
CTC mức độ cao			
Tất cả	325	326	-0,3 [-17,3 – 14,3]
HPV âm tính BL	26	44	39,7 [1,8 – 64,3]
HPV dương tính BL	299	282	-5,3 [-24,1 – 10,8]
Giảm tỉ lệ tổn thương mức độ cao giữa HPV âm tính BL và HPV dương tính BL			17,1 [-4,2 – 34,0]

* mITT : Ptes ayant reçu au moins 1 dose – et analysées sur au moins 1 paramètre



Hiệu quả tùy theo phác đồ





V9 : Hiệu quả và phản ứng phụ

- Bảo vệ chống HPV 16,18,6,11
- Bảo vệ chống 31,33,45,52,58
- Không còn phản ứng tại chỗ



Tolérance J1- J15 post vaccin: *v9 HPV = v4 HPV*

001	v9 HPV n = 7,071 (%)	v4 HPV n = 7,078 (%)	
Sujets ayant présenté un EI	6,640 (93,9)	6,419 (90,7)	
Réaction au site d'injection	6,414 (90,7)	6,012 (84,9)	S
EI systémique lié au vaccin*	2,086 (29,5)	1,929 (27,3)	
Céphalées	1,031 (14,6)	969 (13,7)	
Fièvre	357 (5,0)	301 (4,3)	
Nausées	311 (4,4)	261 (3,7)	
Vertiges	211 (3,0)	197 (2,8)	
Fatigue	166 (2,3)	150 (2,1)	
Décès liés au vaccin	0 (0,0)	0 (0,0)	

*Considéré par l'investigateur comme lié au vaccin



v9 HPV: ước tính tác động



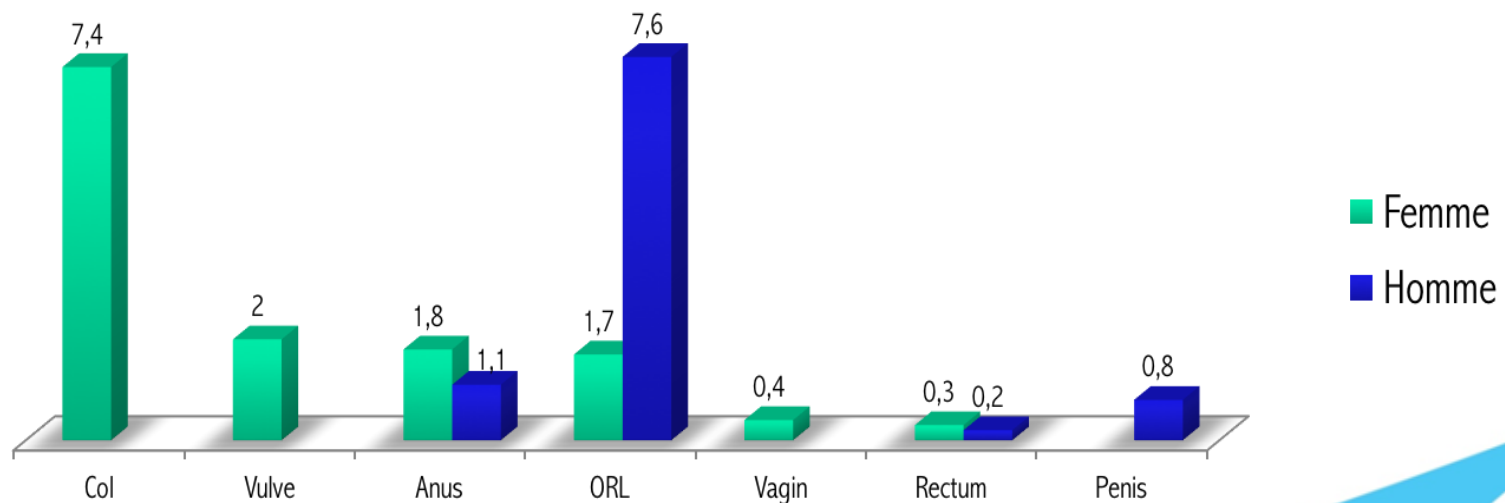


Cancers HPV-induits : SEER 2008-12

11,7 / 100,000 Sujets / an de K associés :

– FEMMES = 13,5 > Hommes = 9,7

– 70% dus à HPV 16 & 18

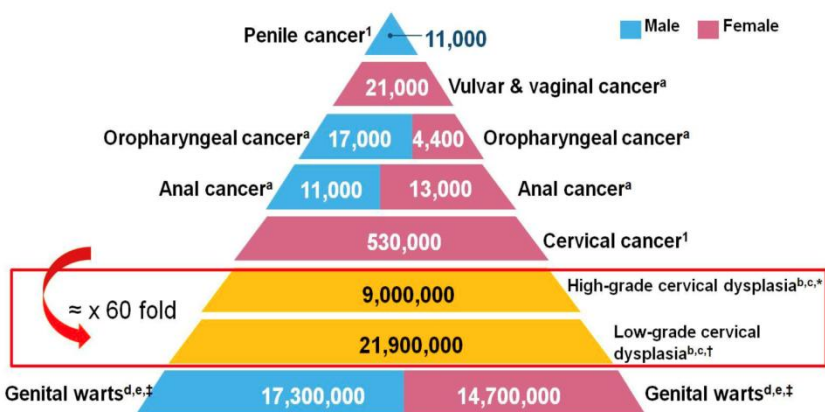


Pas de Prévention
l'aire



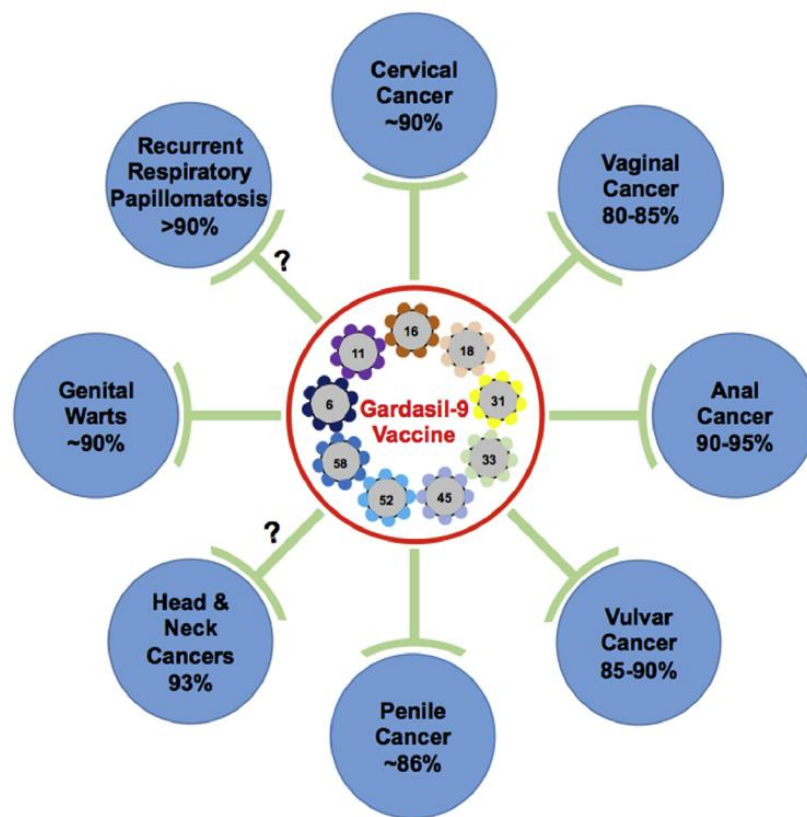
Poids de HPV [6 11 16 18 31 33 45 52 58]

Worldwide HPV-Related Disease Burden 607,000 Cancer Cases in Men and Women











*Estimated 90% of high-grade cervical lesions are HPV related¹; ¹Estimated 73% of low-grade cervical lesions are HPV related²; ³Estimated gender ratio of genital warts: 54% males; 46% females³
a. Forman D, et al. *Vaccine*, 2012;30:F12-F23³; b. World Health Organization³; c. Guan P, et al. *Int J Cancer*, 2012;131:2349-2359⁴; d. World Health Organization³; e. Greer CE, et al. *J Clin Microbiol*, 1995;33:2058-2063⁵
†. Public Health England⁶

Medscape
EDUCATION





Vaccination Boys

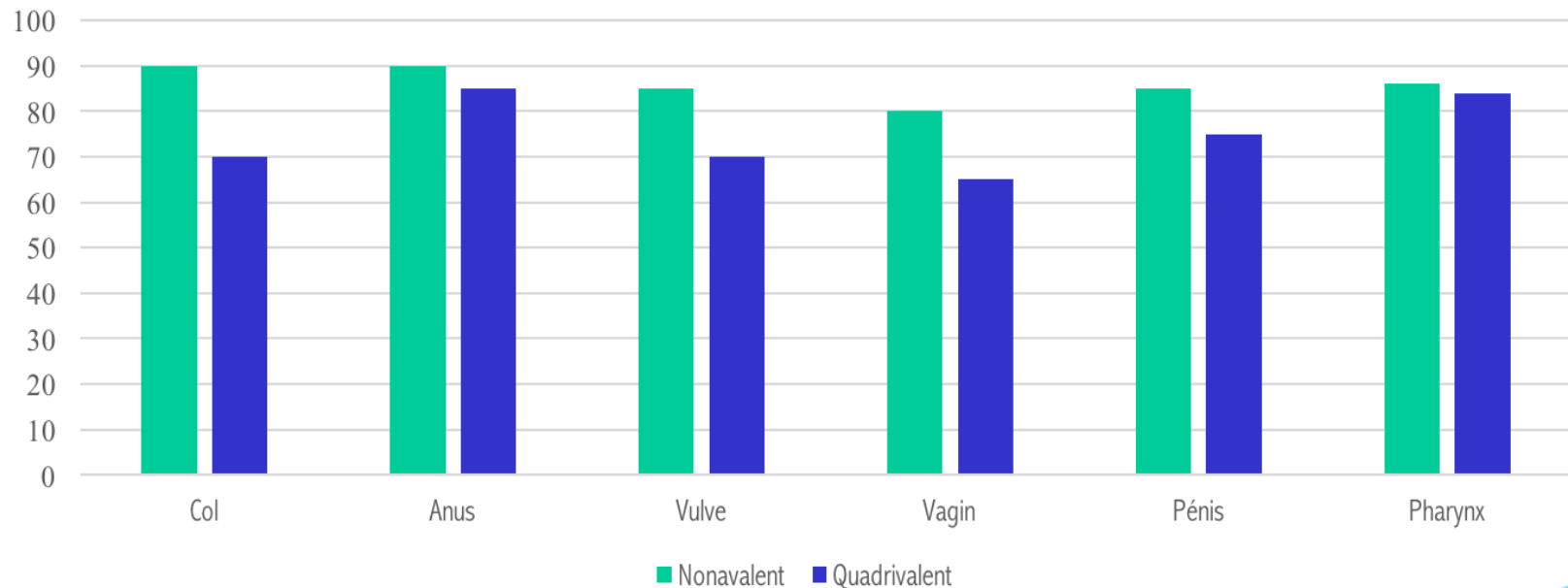
							
R 11-12 ans CU 13-21	R 12-13 CU 14-15	R 9-13 CU ...26	R 9-12 CU 13-15	12-17	12	11-26	R : id girls =12
2011	2013	2013	2014	2013	2014		
		6 provinces			9 régions		

R: Routine
CU: Catch Up



Phòng ngừa ung thư gây ra bởi HPV

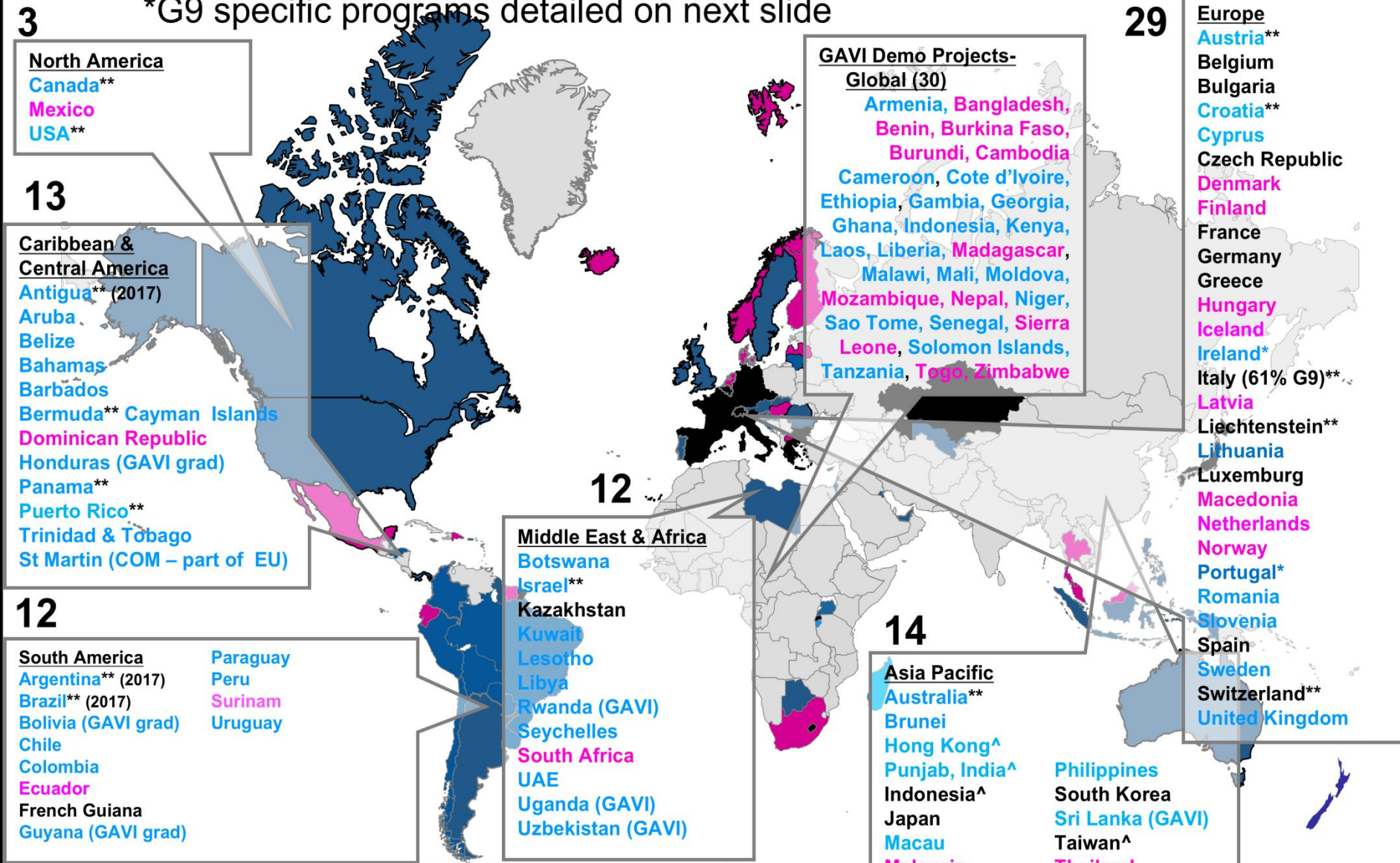
Titre du graphique



Government Funded HPV Immunization Programs: 83 (does not include GAVI Demos)

Female only program: 68 Countries; Gender-neutral: 15 countries

*G9 specific programs detailed on next slide



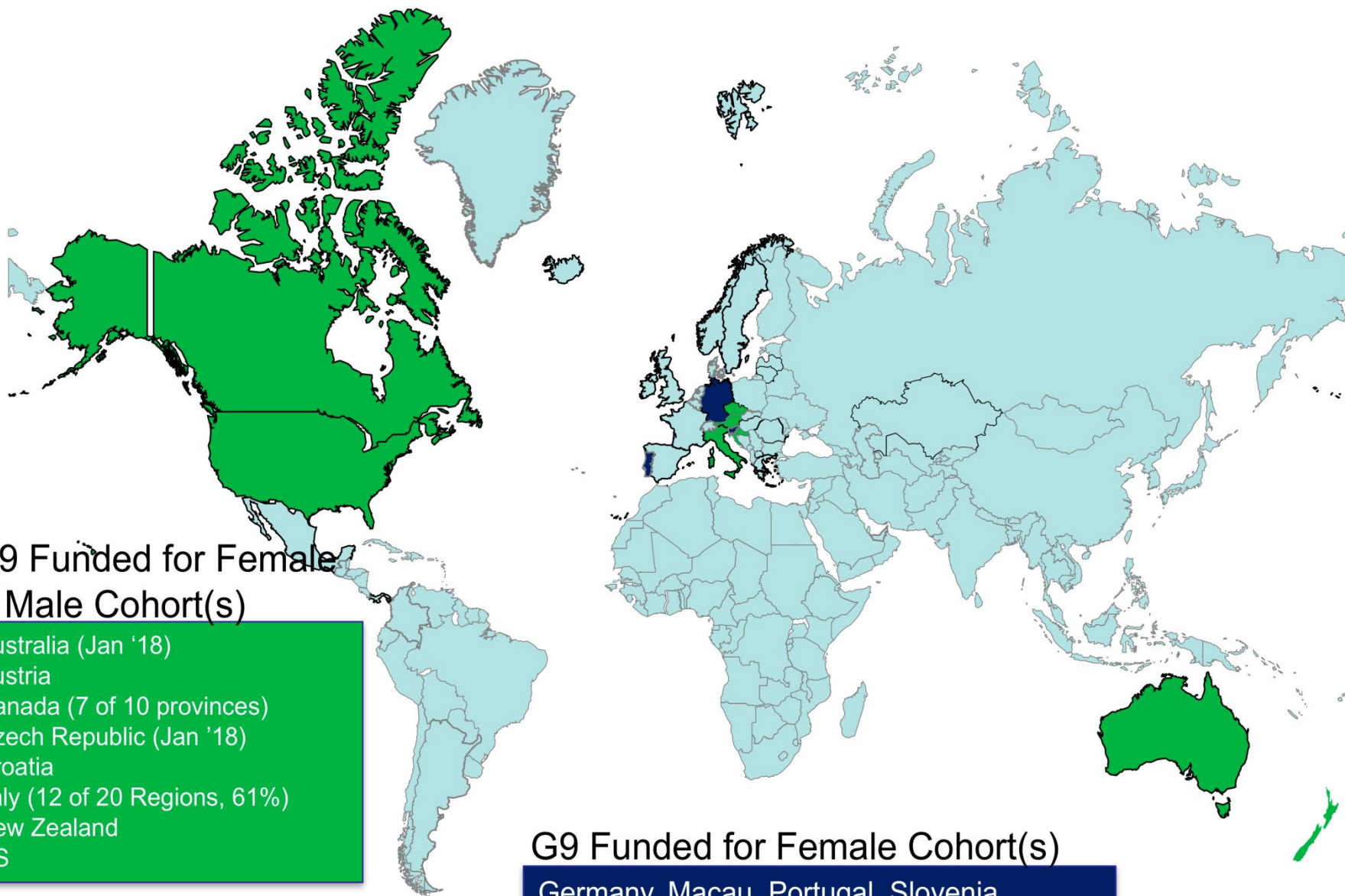
FUNDING: 4v/9vHPV Only 2vHPV Only Both vaccines

*Male Recommendation **Male Reco & Funding ^sub-national (<50%)

Last update Aug 29, 2017

Government Funded Gardasil 9 Immunization Programs: 12

Gender-neutral: 8 countries; Female only program: 4 Countries



G9 Funded for Female & Male Cohort(s)

- Australia (Jan '18)
- Austria
- Canada (7 of 10 provinces)
- Czech Republic (Jan '18)
- Croatia
- Italy (12 of 20 Regions, 61%)
- New Zealand
- US

G9 Funded for Female Cohort(s)

Germany, Macau, Portugal, Slovenia



Tầm soát sau tiêm chủng

- Thus, there are no data at this time that support changes in the age when screening is to be initiated or in the screening interval for US women who have been vaccinated. The same recommendation applies to the individual woman who reports having been vaccinated.

American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer.

CA Cancer J Clin. 2012 May-Jun;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139. Epub 2012 Mar 14.

Saslow D and al.

- Current US guidelines for screening were inefficient in HPV-vaccinated women.



Tầm soát sau tiêm chủng

	Tuổi bắt đầu	Khoảng cách giữa các lần tiêm	Kiểu tiêm
Hai hoặc bốn hóa trị	25 ou 30	5 ans	Pap hoặc HPV
Chín hóa trị	25 ou 30	10 ans	HPV

*Optimal Cervical Cancer Screening in Women Vaccinated Against Human Papillomavirus.
J Natl Cancer Inst. 2016 Oct 18;109(2) Kim JJ and al.*



Kết luận

- Vaccin chống K liên quan đến HPV bắt đầu từ 2007
- 11 năm đã trôi qua từ khi bắt đầu
- Chắc chắn trong 10 năm nữa mọi chuyện sẽ còn nhiều thay đổi
- Vấn đề xóa bỏ HPV là có thể làm được
- Nhưng quan trọng là phải tiêm vaccin