Nonavalent HPV Vaccine :

วัคซีนรุ่นที่ 2 ในการป้องกันมะเร็งปากมดลูก

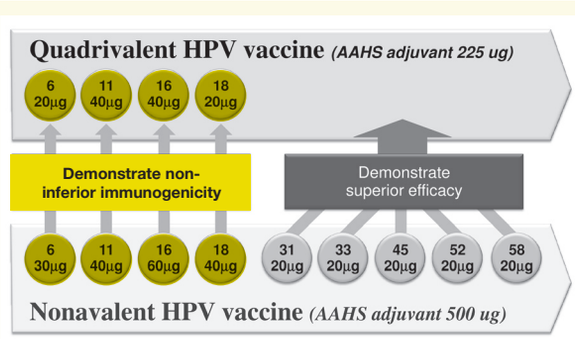
บทนำ

สาเหตุสำคัญของมะเร็งปากมดลูกคือ การติดเชื้อ human papillomavirus (HPV) ชนิดความเสี่ยงสูง (high-risk) ที่ปากมดลูก การฉีด HPV vaccine เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านการติดเชื้อ HPV เป็นวิธีการป้องกันปฐมภูมิสำหรับมะเร็งปากมดลูกอีกวิธีหนึ่ง ในปัจจุบัน HPV vaccine มี 2 ผลิตภัณฑ์ คือ ชนิด 2 สายพันธุ์ (bivalent HPV 16/18 vaccine) และชนิด 4 สายพันธุ์ (quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine) ซึ่งสามารถครอบคลุมป้องกันการติดเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 ที่เป็นสาเหตุ 2 อันดับแรกของมะเร็งปากมดลูกทั่วโลกได้ประมาณร้อยละ 70 ล่าสุดได้มีการพัฒนาต่อยอดของ HPV vaccine ชนิด 4 สายพันธุ์ เพื่อเพิ่มความครอบคลุมของการป้องกันการติดเชื้อให้มากขึ้นโดยเพิ่ม virus-like particles ของเชื้อ HPV ที่อยู่ใน 5 อันดับถัดมาจาก HPV 16/18 ที่เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ เชื้อ HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 และ HPV 58 เมื่อรวมกับ HPV vaccine ชนิด 4 สายพันธุ์เดิม เป็น 9 สายพันธุ์ จึงเรียกว่า “nonavalent HPV vaccine”

ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์
ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Nonavalent HPV Vaccine ต่างจาก Quadrivalent HPV Vaccine อย่างไรบ้าง

Nonavalent HPV vaccine ซึ่งจะเรียกย่อ ๆ ว่า “9*v*HPV” ได้ใส่แอนติเจนหรือ virus-like particles (VLPs) ของเชื้อ HPV อีก 5 สายพันธุ์ ได้แก่ เชื้อ HPV 31/33/45/52/58 เพิ่มเติมไปจาก quadrivalent HPV vaccine ซึ่งจะเรียกย่อ ๆ ว่า “*q*HPV” ปริมาณแอนติเจนของเชื้อ HPV 6/16/18 ใน 9*v*HPV ได้ปรับเพิ่มขึ้นจาก *q*HPV เป็น 30 μg, 60 μg, และ 40 μg ตามลำดับ ส่วนของ HPV11 ไม่ได้ปรับเพิ่มขึ้น ส่วนแอนติเจนของเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 มีปริมาณเท่ากันอย่างละ 20 μg สำหรับสารเสริมการกระตุ้น (adjuvant) ได้เพิ่มปริมาณของ amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate จาก 225 μg เป็น 500 μg[1] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Nonavalent HPV vaccine เปรียบเทียบกับ quadrivalent HPV vaccine

Nonavalent HPV Vaccine คาดว่าจะสามารถครอบคลุมการป้องกันการเกิดรอยโรค CIN และมะเร็งปากมดลูกได้เท่าไร

Nonavalent HPV vaccine ประกอบด้วย VLPs ของเชื้อ HPV ชนิดความเสี่ยงต่ำ 2 สายพันธุ์ คือ HPV 6/11 ซึ่งเป็นสาเหตุของหูดหงอนไก่ประมาณ 90% ส่วนเชื้อ HPV ชนิดความเสี่ยงสูง 7 สายพันธุ์ ได้แก่ เชื้อ HPV 16/18/31/33/45/52/58 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกทั่วโลกประมาณ 90% และรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN 2/3) ประมาณ 75-85%[1] (รูปที่ 2)

Relative Contribution of HPV Types in 9v HPV Vaccine to Cervical Diseases

Type of lesion	HPV 6/11/16/18 Contribution	HPV 31/33/45/52/58 Contribution	Overall 9 HPV Contribution
Cervical cancer	70%	20%	90%
CIN2/3*	50%	30%	75-85%
CIN1*	30-35%	25%	50-60%

*Based on de Sanjose et al 2010, Serrano et al 2012, the placebo cohort in the Gardasil clinical program & several meta-analysis

รูปที่ 2 ความชุกของเชื้อ HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 ใน cervical neoplasia

ปัจจุบันมีการศึกษาอะไรบ้างเกี่ยวกับ Nonavalent HPV Vaccine

การศึกษา efficacy, immunogenicity & safety ของ 9*v*HPV จะใช้ *q*HPV เป็นตัวเปรียบเทียบหลัก (active comparator) โดยวิเคราะห์ efficacy แยกกันระหว่างเชื้อ HPV สายพันธุ์เดิม ได้แก่ เชื้อ HPV 6/11/16/18 กับเชื้อ HPV สายพันธุ์ที่เพิ่มเข้ามา ได้แก่ เชื้อ HPV 31/33/45/52/58 แต่เนื่องจาก persistent infection และรอยโรค CIN ที่เกิดจากเชื้อ HPV 6/11/16/18 ในการศึกษาของ *q*HPV นั้นเกิดขึ้นน้อยมาก เพราะวัคซีนมีประสิทธิภาพสูง ดังนั้น การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพดังกล่าวระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงทำได้ยากเพราะรอยโรคดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยมาก ดังนั้น จึงต้องใช้วิธีเชื่อมโยง (bridging) ข้อมูลด้าน efficacy ของ *q*HPV เข้ากับของ 9*v*HPV โดยถ้าศักยภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ของ 9*v*HPV vaccine ไม่ด้อยกว่าของ *q*HPV vaccine แล้วประสิทธิภาพในการป้องกันก็ไม่น่าจะแตกต่างกัน[1]

การศึกษาอื่น ๆ ของ 9*v*HPV vaccine ได้แก่[1]

1. การศึกษา immunogenicity และ safety ในวัยก่อนวัยรุ่น (preadolescents) และวัยรุ่นตอนต้น (early adolescents) ช่วงอายุ 9-15 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่แนะนำให้ฉีด HPV vaccine โดยทำการศึกษาว่า 9*v*HPV มี immunogenicity ต่อเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี ไม่ด้อยกว่าในสตรีอายุ 16-26 ปี

2. การศึกษา immunogenicity ต่อเชื้อ HPV 16/18 ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี ที่ได้รับการฉีด 9*v*HPV ว่าไม่ด้อยกว่าการฉีด *q*HPV

3. การศึกษาการฉีด 9*v*HPV ร่วมกับ วัคซีนอื่น ๆ เช่น Menactra™ (meningococcal vaccine), Adacel™ (Tdap vaccine) และ Repevax™ (Tdap/polio vaccine)

4. การศึกษาการฉีด 9*v*HPV ในอาสาสมัครที่เคยได้รับการฉีด *q*HPV มาก่อน

Immunogenicity, Efficacy & Safety ของ 9*v*HPV เปรียบเทียบกับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี

การศึกษา immunogenicity, efficacy & safety ของ 9*v*HPV จะใช้ *q*HPV เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ ทำในสตรีอายุ 16-26 ปี เพื่อประเมินว่า[2, 3]

1. Immunogenicity ต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ในกลุ่ม 9*v*HPV ไม่ด้อยกว่ากลุ่ม *q*HPV

2. Efficacy ในการป้องกันการติดเชื้อและรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV 6/11/16/18 ในกลุ่ม 9*v*HPV ไม่ด้อยกว่าในกลุ่ม *q*HPV

3. Efficacy ในการป้องกันการติดเชื้อและรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ในกลุ่ม 9*v*HPV สูงกว่าในกลุ่ม *q*HPV

4. Safety เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPVกับ *q*HPV

อาสาสมัครเป็นสตรีอายุ 16-26 ปี จำนวน 14,215 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่า ๆ ให้ได้รับ 9*v*HPV หรือ *q*HPV vaccine 0.5 มล. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 เข็ม ในวันที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6

เจาะเลือดตรวจระดับแอนติบอดีด้วยวิธี competitive Luminex immunoassay (cLIA) ก่อนเริ่มฉีดวัคซีน ก่อนเข็มที่ 2 และ 3 และ 1 เดือนหลังเข็มที่ 3 หลังจากนั้นตรวจเดือนที่ 24, 36 และ 42 เกณฑ์ของการกระตุ้นแอนติบอดีได้ไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) คือ ค่าล่าง (lower bound) ของ two-sided 95% confidence interval (CI) ของ GMT ratio ระหว่างกลุ่ม 9*v*HPV ต่อ กลุ่ม *q*HPV มากกว่า 0.67 สำหรับเชื้อ HPV แต่ละสายพันธุ์ ทำการเก็บตัวอย่างจากอวัยวะเพศ (genital swabs) บริเวณ labia, vulva, perineum, perianal และ endo/ectocervix เพื่อตรวจ HPV DNA testing และทำ Thin Prep Pap test เพื่อตรวจ liquid-based cytology ในวันที่ 1 เดือนที่ 7, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 และ 54 ถ้าผล Pap test ผิดปกติ จะส่งตรวจด้วยคอลโปสโคปตามแนวทางการดูแลจัดการ เนื้อเยื่อที่ได้จากการทำ biopsy หรือการรักษาโดยการตัดออก จะนำไปตรวจหาเชื้อ HPV 6/

11/16/18, 31/33, 35/39, 45/51/52/56/58 และ 59 ผลทางพยาธิวิทยาจะถือตามฉันทามติขององค์คณะพยาธิแพทย์

ในเบื้องต้นจะทำการวิเคราะห์ efficacy เฉพาะอาสาสมัครที่ปฏิบัติตามแบบแผนการวิจัยเท่านั้น (per-protocol efficacy, PPE) คือ ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ตรวจไม่พบแอนติบอดี (seronegative) ต่อเชื้อ HPV ที่ทำการศึกษาในวันที่ 1 ตรวจไม่พบเชื้อ HPV ที่ทำการศึกษา (PCR negative) ใน genital swabs ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงเดือนที่ 7 และไม่ฝ่าฝืนแบบแผนการวิจัย[2]

ส่วนข้อมูลด้านความปลอดภัย จะประเมินตั้งแต่วันแรกที่ฉีดวัคซีนไปจนสิ้นสุดการวิจัย โดยใช้ Vaccination Report Card (VRC) และทำการประเมิน serious adverse experiences (SAEs) ด้วยเช่นกัน[2]

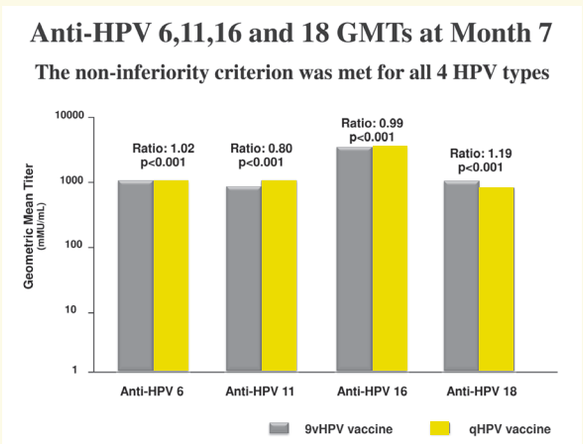
ผลการศึกษา immunogenicity พบว่า[2]

1. ระดับแอนติบอดีโดยเฉลี่ยหรือ geometric mean titer (GMT) ซึ่งมีหน่วยเป็น milliMerck unit/ml ต่อเชื้อ HPV 6, 11, 16 และ 18 ในเดือนที่ 7 ในกลุ่ม 9*v*HPV ไม่ด้อยกว่าในกลุ่ม *q*HPV (รูปที่ 3)

2. อัตราส่วนแอนติบอดีโดยเฉลี่ย (GMT ratio) ต่อเชื้อ HPV 6, 11, 16 และ 18 ระหว่างกลุ่ม 9*v*HPV ต่อกลุ่ม *q*HPV = 1.02, 0.80, 0.99 และ 1.19 ตามลำดับ (รูปที่ 3)

3. Seroconversion rate ต่อเชื้อ HPV 6, 11, 16 และ18 ในกลุ่ม 9*v*HPV ไม่ด้อยกว่าในกลุ่ม *q*HPV (รูปที่ 4)

สรุป 9*v*HPV สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ได้ไม่ด้อยกว่า *q*HPV



รูปที่ 3 Immunogenicity เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV vaccine กับ *q*HPV vaccineในสตรีอายุ 16-26 ปี

HPV 6/11/16/18 Seroconversion Rates at Month 7
The non-inferior criterion was met for all 4 HPV types

	9*v*HPV Vaccine		*q*HPV Vaccine	
	n	%	n	%
Anti-HPV 6	3,393	99.8	3,975	99.8
Anti-HPV 11	3,395	100	3,982	99.9
Anti-HPV 16	4,032	100	4,062	100
Anti-HPV 18	4,539	99.8	4,541	99.7

รูปที่ 4 Seroconversion rate เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV vaccine กับ *q*HPV vaccine ในสตรีอายุ 16-26 ปี

Efficacy ในการป้องกันการเกิดรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV16/18 เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี

ประสิทธิภาพของ 9*v*HPV vaccine ในการป้องกันการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN2+) รอยโรคก่อนมะเร็งปากช่องคลอด (VIN2/3) และรอยโรคก่อนมะเร็งผนังช่องคลอด (VaIN2/3) ที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 ในกลุ่ม 9*v*HPV สูงมากและไม่แตกต่างจากกลุ่ม *q*HPV เลย คือ พบอาสาสมัครสตรีที่เป็นรอยโรคดังกล่าวที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 ได้น้อยมากหรือไม่พบเลยในทั้ง 2 กลุ่ม (รูปที่ 5) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ *q*HPV ที่พบว่ามีประสิทธิภาพสูงมากในการป้องกันการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็งที่เกิดจากเชื้อ HPV16/18[2]

HPV 16/18 Disease Endpoints
(Per-Protocol Efficacy Evaluation)

	9*v*HPV	*q*HPV
	No. of cases/n	No. of cases/n
HPV 16/18 – related CIN1	0/5715	2/5732
HPV 16/18 – related CIN2+	1/5715	0/5732
HPV 16/18 – related VIN 2/3 or VaIN 2/3	0/5762	2/5789

รูปที่ 5 Efficacy ในการป้องกันการเกิดรอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV16/18 เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16- 26 ปี

Efficacy ในการป้องกันการเกิดโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี

ประสิทธิภาพของ 9*v*HPV vaccine ในการป้องกันการเกิดรอยโรค CIN, VIN และ VaIN โดยเฉพาะรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN2+) รอยโรคก่อนมะเร็งปากช่องคลอด (VIN2/3) และรอยโรคก่อนมะเร็งผนังช่องคลอด (VaIN2/3) ที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ในกลุ่ม 9*v*HPV สูงกว่าในกลุ่ม *q*HPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 6) โดยรวมแล้ว 9*v*HPV vaccine สามารถป้องกันการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็งดังกล่าวได้สูงถึง 96.7%[2]

HPV 31/33/45/52/58 Vaccine Efficacy (Per-Protocol Efficacy Evaluation)

Endpoint	9*v*HPV No. of cases/n	*q*HPV No. of cases/n	Vaccine Efficacy
All CIN, VIN, VaIN	3/6016	103/6017	97.1% (91.8, 99.2)
CIN2+, VIN 2/3, VaIN 2/3	1/6016	30/6017	96.7% (80.9, 99.8)
CIN3+	1/5948	27/5943	96.3% (79.5, 99.8)
VIN 2/3, VaIN 2/3	0/6009	3/6012	100.0% (-71.5, 100)

รูปที่ 6 Efficacy ในการป้องกันการเกิดรอยโรคบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี

Reduction of HPV 31/33/45/52/58 Related Procedures (Per-Protocol Efficacy Population)

	9*v*HPV No. of cases/n	*q*HPV No. of cases/n	Risk reduction % (95% CI)
Genital biopsy	7/6016	222/6017	96.9% (93.6, 98.6)
Extragenital biopsy	2/6009	22/6012	90.9% (65.7, 98.5)
Cervical biopsy	6/6012	208/6014	97.2% (93.9, 98.8)
Definitive therapy	4/6012	32/6014	87.5% (65.7, 96.0)

รูปที่ 7 จำนวนการทำหัตถการเพื่อวินิจฉัยและรักษารอยโรคบริเวณอวัยวะเพศที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี

นอกจากนี้ยังพบว่าการฉีด 9*v*HPV vaccine ทำให้จำนวนการทำหัตถการต่าง ๆ บริเวณอวัยวะเพศ เช่น การทำ biopsy เพื่อการวินิจฉัยโรคและการรักษารอยโรคที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[2] (รูปที่ 7)

สรุป 9*v*HPV vaccine มีประสิทธิภาพสูงมากอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการเกิดรอยโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก ปากช่องคลอด และผนังช่องคลอด ที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58[2]

Safety & Tolerability เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV ในเด็กอายุ 9-15 ปี และสตรีอายุ 16-26 ปี

เนื่องจาก 9*v*HPV มีปริมาณแอนติเจนของเชื้อ HPV 6/11/16/18 และปริมาณ adjuvant สูงกว่า *q*HPV จึงได้มีการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยและความทนยาในอาสาสมัคร 2 กลุ่ม ที่ได้รับ 9*v*HPV หรือ *q*HPV ซึ่งทำในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี และสตรีอายุ 16-26 ปี[3]

อาสาสมัครจะได้รับ 9*v*HPV หรือ *q*HPV ฉีด 0.5 มล. เข้ากล้ามเนื้อ ในวันที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 แจก Vaccination Report Card ให้ในวันที่มารับการฉีดวัคซีนเพื่อบันทึก oral temperatures, injection-site reactions, systemic adverse experiences และการรักษาที่เกิดขึ้นในช่วง 15 วันหลังฉีดวัคซีน เก็บข้อมูล serious adverse experiences ที่เกิดขึ้นทุกสาเหตุ ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงเดือนที่ 6 หลังการฉีดวัคซีนเข็มสุดท้าย[3]

ผลการศึกษาพบว่า อาสาสมัครทั้งเด็กที่อายุ 9-15 ปี และสตรีที่อายุ 16-26 ปี สามารถทนยาได้ดี เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็น injection-site adverse events ซึ่งมีระดับไม่รุนแรงหรือปานกลาง serious adverse events (SAEs) พบน้อยมาก อาสาสมัครที่ขอออกจากการวิจัยเพราะ adverse experience(AEs) มีน้อยมาก ในสตรีอายุ 16-26 ปี กลุ่ม 9*v*HPV มี adverse event profile เทียบเคียงเหมือนกับ (comparable) กลุ่ม *q*HPV ยกเว้นว่าในกลุ่ม 9*v*HPV มีอุบัติการณ์ของ injection-site adverse events สูงกว่ากลุ่ม *q*HPV คือ 90.8% และ 85.1% ตามลำดับ ส่วนในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี เด็กชายอายุ 9-15 ปี และสตรีอายุ 16-26 ปี ที่ได้รับ 9*v*HPV vaccine พบว่ามี adverse events ที่เกิดจากการฉีดวัคซีนในช่วง 15 วันใกล้เคียงกันคือ 83.9%, 75.5% และ87.1% ตามลำดับ[3]

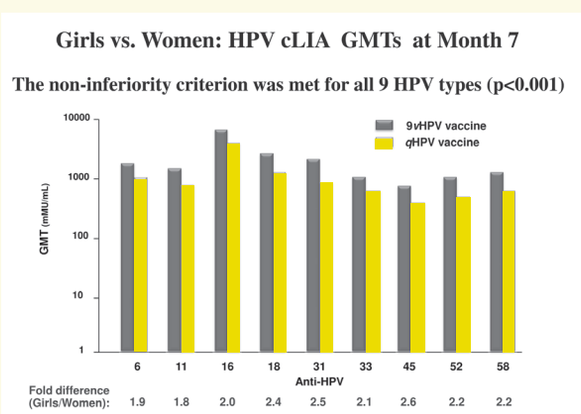
สรุป การฉีด 9*v*HPV vaccine ในเด็กอายุ 9-15 ปี และสตรีอายุ 16-26 ปี มีความปลอดภัยสูง อาสาสมัครสามารถทนยาได้ดี

Immunogenicity ของการฉีด 9*v*HPV ในเด็กอายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบกับสตรีอายุ 16-26 ปี

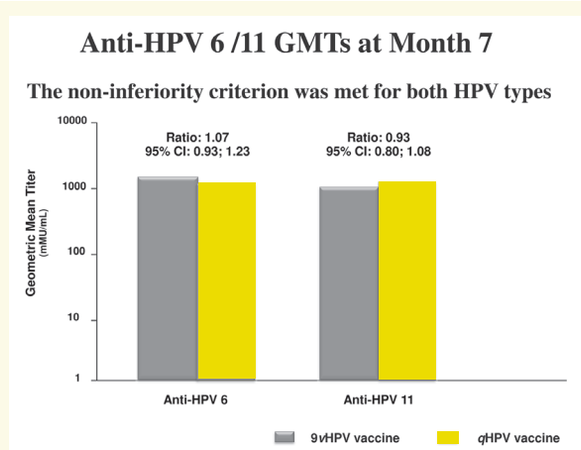
การศึกษา immunogenicity ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี มีเป้าหมายเพื่อใช้เชื่อมโยงข้อมูลด้านภูมิคุ้มกัน (immuno-bridging) เข้ากับข้อมูลด้าน immunogenicity และ efficacy ในการป้องกันโรคในสตรีอายุ 16-26 ปี ซึ่งมีข้อมูลดังกล่าวในสตรีที่ได้รับการฉีด 9*v*HPV แล้ว การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อประเมินว่าการฉีด 9*v*HPV ในเด็กอายุ 9-15 ปี สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ด้อยกว่าการฉีดในสตรีอายุ 16-26 ปี[4]

การศึกษานี้ทำในอาสาสมัครเด็กหญิง เด็กชาย และสตรี 3,066 คน ที่ได้รับการฉีด 9*v*HPV 0.5 มล. เข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 3 เข็ม ในวันที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 เจาะเลือดตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 ด้วยวิธี cLIA ในวันแรกและเดือนที่ 7 เปรียบเทียบ geometric mean titer (GMT) ratio ระหว่างเด็กชาย เด็กหญิง อายุ 9-15 ปี กับสตรีอายุ 16-26 ปี เกณฑ์ของการกระตุ้นแอนติบอดีได้ไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) คือ ค่าล่าง (lower bound) ของ two-sided 95% confidence interval (CI) ของ GMT ratio ระหว่างเด็กกับสตรีมากกว่า 0.67 สำหรับเชื้อ HPV แต่ละสายพันธุ์[4]

ผลการศึกษา immunogenicity ต่อเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ พบว่า เด็กหญิงและเด็กชาย มี GMT ต่อเชื้อ HPV



รูปที่ 8 ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV ทั้ง 9 สายพันธุ์ในเดือนที่ 7 ของการฉีด 9*v*HPV เปรียบเทียบระหว่างเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี กับสตรีอายุ 16-26 ปี



รูปที่ 9 ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 6 และ HPV 11 ในเดือนที่ 7 ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV

ทั้ง 9 สายพันธุ์ ในเดือนที่ 7 ไม่ด้อยกว่า แต่กลับสูงกว่าสตรีอายุ 16-26 ปี ประมาณ 1.9-2.6 เท่า และ 2.1-3.3 เท่า ตามลำดับ[4] (รูปที่ 8 และรูปที่ 9) ส่วน seroconversion rate ในเด็กหญิงและเด็กชายก็ไม่ด้อยกว่าในสตรีอายุ 16-26 ปี เช่นกัน[4]

สรุป การฉีด 9*v*HPV vaccine สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 9 สายพันธุ์ ในเด็กหญิงและเด็กชายได้ไม่ด้อยกว่าในสตรีอายุ 16-26 ปี โดยทั่วไประดับแอนติบอดีในเด็กอายุ 9-15 ปีจะสูงกว่าในสตรีอายุ 16-26 ปี ประมาณ 2-3 เท่า

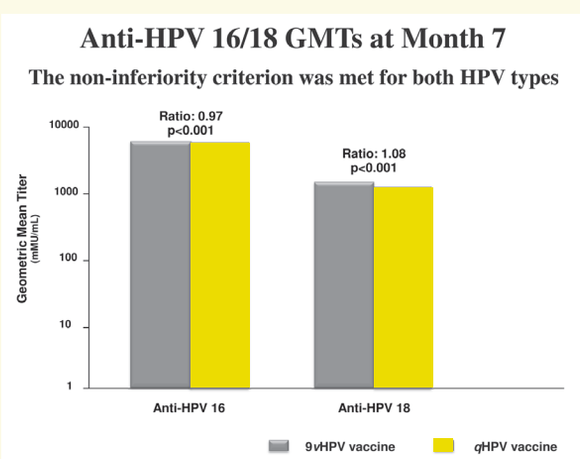
Immunogenicity & Safety ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV

การศึกษานี้เป็น randomized, double-blind study ทำในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปีจำนวน 600 คน เพื่อประเมิน immunogenicity และ safety ของ 9*v*HPV เปรียบเทียบกับ *q*HPV โดยอาสาสมัครจะได้รับวัคซีนจำนวน 3 เข็ม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 1 เดือนที่ 2 และเดือนที่ 6 วัดระดับแอนติบอดี (GMT) ต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ด้วยวิธี cLIA ในวันที่ 1 และเดือนที่ 7 เก็บข้อมูลส่วน safety ตั้งแต่วันที่ 1 ถึงเดือนที่ 7 ด้วย Vaccination Report Cards ในการวิเคราะห์ per-protocol immunogenicity (PPI) อาสาสมัครจะต้องได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม seronegative ต่อเชื้อ HPV ในวันที่ 1 และไม่ฝ่าฝืนแบบแผนการวิจัย[5]

เกณฑ์ของ immunogenicity ที่ไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) คือ GMT ratio ของแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV

6/11/16/18 ระหว่างกลุ่ม 9*v*HPV ต่อกลุ่ม *q*HPV มากกว่า 0.67

ผลการศึกษาพบว่า safety profile ของกลุ่ม 9*v*HPV เทียบเคียงเหมือนกับกลุ่ม *q*HPV อาการ injection-site reactions ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงหรือปานกลาง immunogenicity ต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ในกลุ่ม 9*v*HPV ไม่ด้อยกว่าในกลุ่ม *q*HPV โดยมี GMT ratios ในเดือนที่ 7 สำหรับเชื้อ HPV 6/11/16/18 = 1.07, 0.93, 0.97 และ 1.08 ตามลำดับ (รูปที่ 9 และ รูปที่ 10) การฉีด 9*v*HPV vaccine สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ได้สูงด้วยเช่นกัน กลุ่ม *q*HPV มี seroconversion 100% ต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 บางส่วนมี seroconversion ต่อเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ด้วย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 31 (73.5%) และเชื้อ HPV 58 (54.8%) ถึงแม้ว่าจะมี seroconversion แต่ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV ทั้ง 5 สายพันธุ์นี้ก็ยังต่ำกว่าในกลุ่ม 9*v*HPV ถึง 80 เท่าเป็นอย่างน้อย[5]



รูปที่ 10 ระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ HPV 16 และ HPV 18 ในเดือนที่ 7 ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี เปรียบเทียบระหว่าง 9*v*HPV กับ *q*HPV

สรุป การฉีด 9*v*HPV vaccine มีความปลอดภัยสูงและมี immunogenicity ต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ได้ไม่ด้อยกว่าการฉีด *q*HPV vaccine ดังนั้น ข้อมูลด้าน immunogenicity ของ 9*v*HPV สามารถใช้เชื่อมโยงกับข้อมูลด้าน immunogenicity และ efficacy ในการป้องกันโรคของ *q*HPVได้

บทสรุป

Nonavalent HPV vaccine (9*v*HPV) ซึ่งประกอบด้วยแอนติเจนของเชื้อ HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 เป็นนวัตกรรมล่าสุดของวงการแพทย์ในการฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก โดยเป็นการพัฒนาต่อยอดจาก quadrivalent HPV vaccine (*q*HPV) เชื้อ HPV 6/11 เป็นสาเหตุของหูดหงอนไก่ประมาณ 90% ส่วนเชื้อ HPV 16/18/31/33/45/52/58 เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกทั่วโลกประมาณ 90%

Nonavalent HPV vaccine มีความปลอดภัย สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ในสตรีอายุ 16-26 ปี ได้ไม่ด้อยกว่า *q*HPV การฉีด 9*v*HPV มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการเกิดรอยโรค CIN2+, VIN2/3 และ VaIN2/3 ที่เกิดจากเชื้อ HPV 16/18 ได้ไม่แตกต่างจาก *q*HPV และยังมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดรอยโรค CIN2+, VIN2/3และ VaIN2/3 ที่เกิดจากเชื้อ HPV 31/33/45/52/58 ได้สูงถึง 97% เมื่อเปรียบเทียบกับ *q*HPV การฉีด 9*v*HPV ในเด็กหญิงและเด็กชายอายุ 9-15 ปี มีความปลอดภัยสูง สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 9 สายพันธุ์ได้ไม่ด้อยกว่าการฉีด 9*v*HPV ในสตรีอายุ 16-26 ปี โดยทั่วไประดับแอนติบอดีในเด็กจะสูงกว่าในสตรีประมาณ 2-3 เท่า การฉีด 9*v*HPV ในเด็กหญิงอายุ 9-15 ปี สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HPV 6/11/16/18 ไม่ด้อยกว่าการฉีด *q*HPV IDV

เอกสารอ้างอิง

1. Luxembourg A, on behalf of the V503 program team. An overview of the 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine clinical development program. In : Proceedings of the EUROGIN 2013, November 3-6, 2013, Florence, Italy (abstract SS8-3).
2. Joura E, on behalf of the V503-001 study team. Efficacy and immunogenicity of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in 16-to 26-year-old women. In : Proceedings of the EUROGIN 2013, November 3-6, 2013, Florence, Italy (abstract SS8-4).
3. Giuliano AR, on behalf of the V503-001 and -002 study teams. Safety and tolerability of a novel 9-valent HPV L1 virus-like particle vaccine in boys/girls age 9-15 and women age 16-26. In : Proceedings of the EUROGIN 2013, November 3-6, 2013, Florence, Italy (abstract SS-7).
4. Van Damme P, on behalf of the V503-002 study team. Immunogenicity and safety of a novel 9-valent HPV L1 virus- like particle vaccine in boys and girls 9-15 years old : comparison to women 16-26 years old. In : Proceedings of the EUROGIN 2013, November 3-6, 2013, Florence, Italy (abstract SS-5).
5. Van Damme P, Vesikari T, Brodszki N, Diez-Domingo J, Icardi G, et al. Immunogenicity and safety of a novel 9-valent HPV vaccine in girls 9-15 years of age compared to the quadrivalent vaccine. In : Proceedings of the EUROGIN 2013, November 3-6, 2013, Florence, Italy (abstract SS-6).