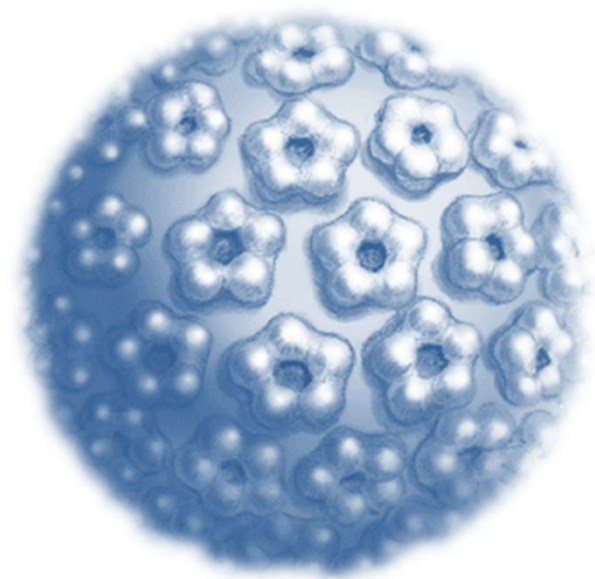


Республиканская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы иммунопрофилактики населения»

«Современная стратегия защиты от рака шейки матки»



*Романенко В.В.
кафедра педиатрии и
неонатологии ФПК и ПП
Уральского государственного
медицинского университета,
д.м.н.*

г.Уфа 23 апреля 2015 г.

Выступление осуществляется при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.
Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией ГлаксоСмитКляйн.
Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Рак шейки матки – распространенное онкологическое заболевание женщин

- РШМ занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин
- Диагностируется у 530,000 женщин ежегодно ¹
- В мире каждые 2 минуты одна женщина умирает от рака шейки матки (РШМ)¹
 - 275,000 смертей (данные GLOBOCAN 2008)¹
 - В менее развитых регионах рак шейки матки остается главной причиной женской смертности
 - Предположительный прогноз > 1 миллиона новых случаев рака шейки матки к 2050²
- В России ежегодно регистрируются около 15 тыс. новых случаев
- В Свердловской области в 2013 г.(на 100 тыс.)
 - заболеваемость 20,3
 - летальность на 1 году с момента установления диагноза 16,4%

Каждый день в России 17 женщин умирают от рака шейки матки в России

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No.10; Lyon, France, 2010;
2. Parkin DM, et al. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 8):S4–S66;
3. Kitchener HC, et al. Vaccine 2006; 24(Suppl 3):S63–S70.

РШМ – наиболее часто встречающийся рак органов репродуктивной системы женщин^{1,2}

>15 000

> 15 000 случаев РШМ диагностируется в России ежегодно

> 6 000

> 6 000 женщин в России каждый год умирает от РШМ. Это **4,7%** онкологической смертности в РФ, 16 смертей каждый день.

31%

РШМ – это **31%** злокачественных новообразований женских половых органов и **5%** всех злокачественных опухолей

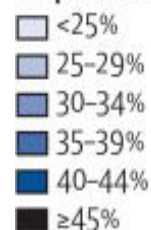
**№1
15-39
лет**

РШМ – **главная причина смерти** женщин с онкологической патологией в **15-39 лет**

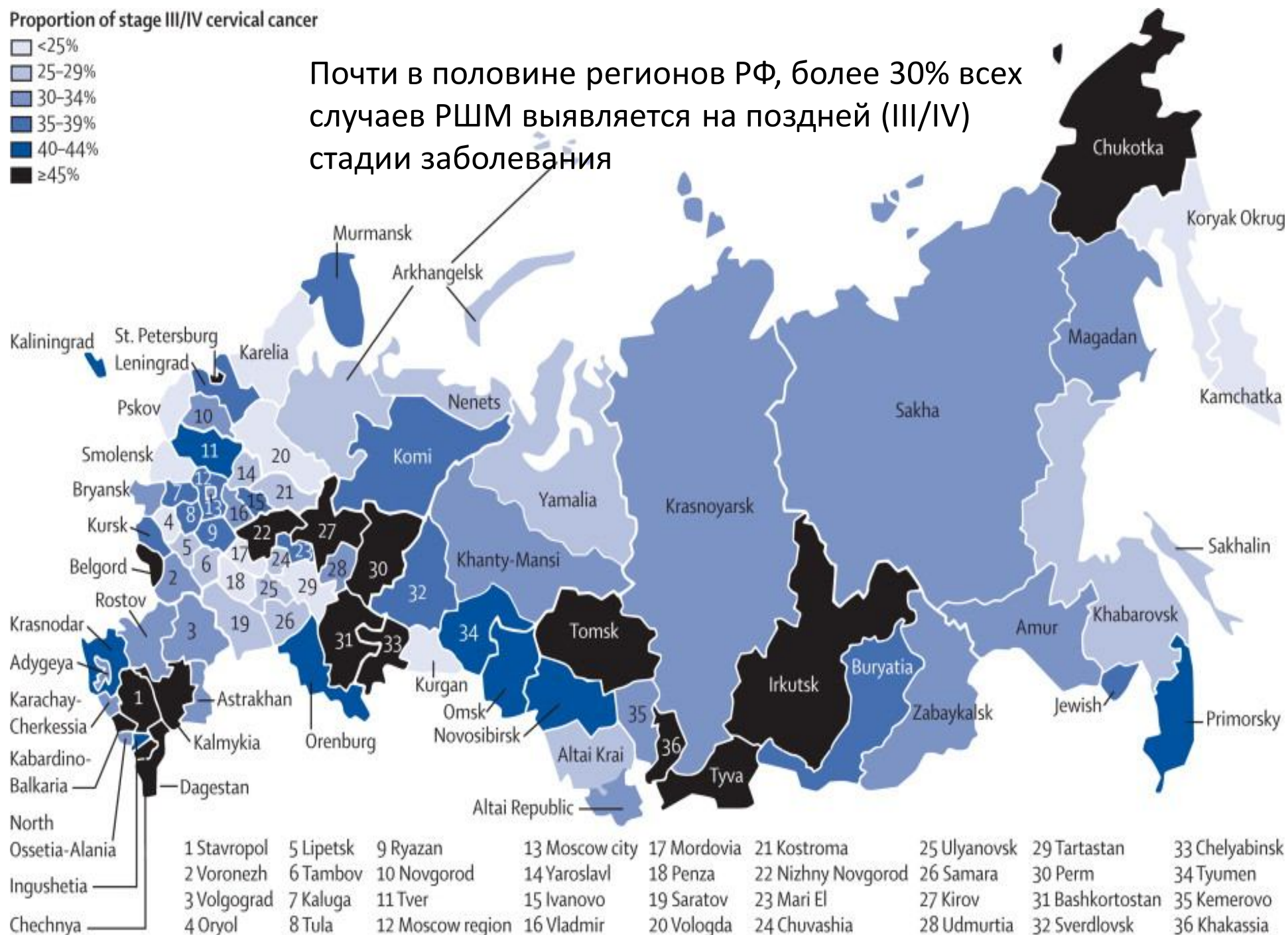
¹ Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН, т.20.-№3.-прил.1, 2009; Том 21, №2 (80), прил. 1, 2010, Том 22, №3 (85), прил. 1, 2011

² Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва 2015 год

Proportion of stage III/IV cervical cancer



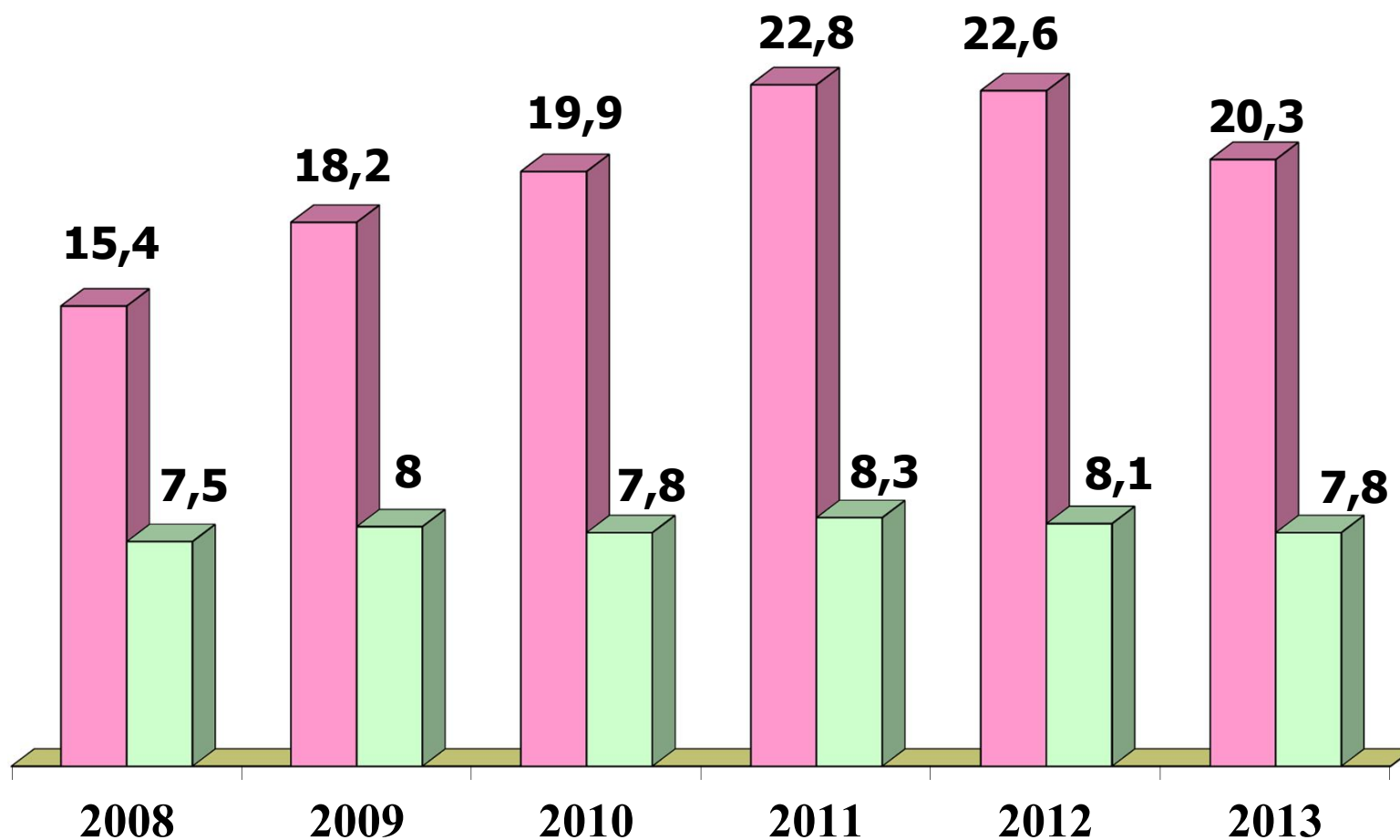
Почти в половине регионов РФ, более 30% всех случаев РШМ выявляется на поздней (III/IV) стадии заболевания



Основные показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Свердловской области

Показатели	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Взято на учет больных с диагнозом ЗН шейки матки	366	433	466	488	466	432
1-2 стадия (%)	55	61	61,2	72,9	61,2	73.3
Летальность на 1 году с момента установления диагноза (%)	18,6	14,3	10,7	10,6	13,9	16,4
Заболеваемость (ИП на 100 тыс. женского населения)	15,4	18,2	19,6	22,8	22,6	20,3
Смертность (ИП на 100 тыс. женского населения)	7,5	8	7,8	8.2	8.3	7,8

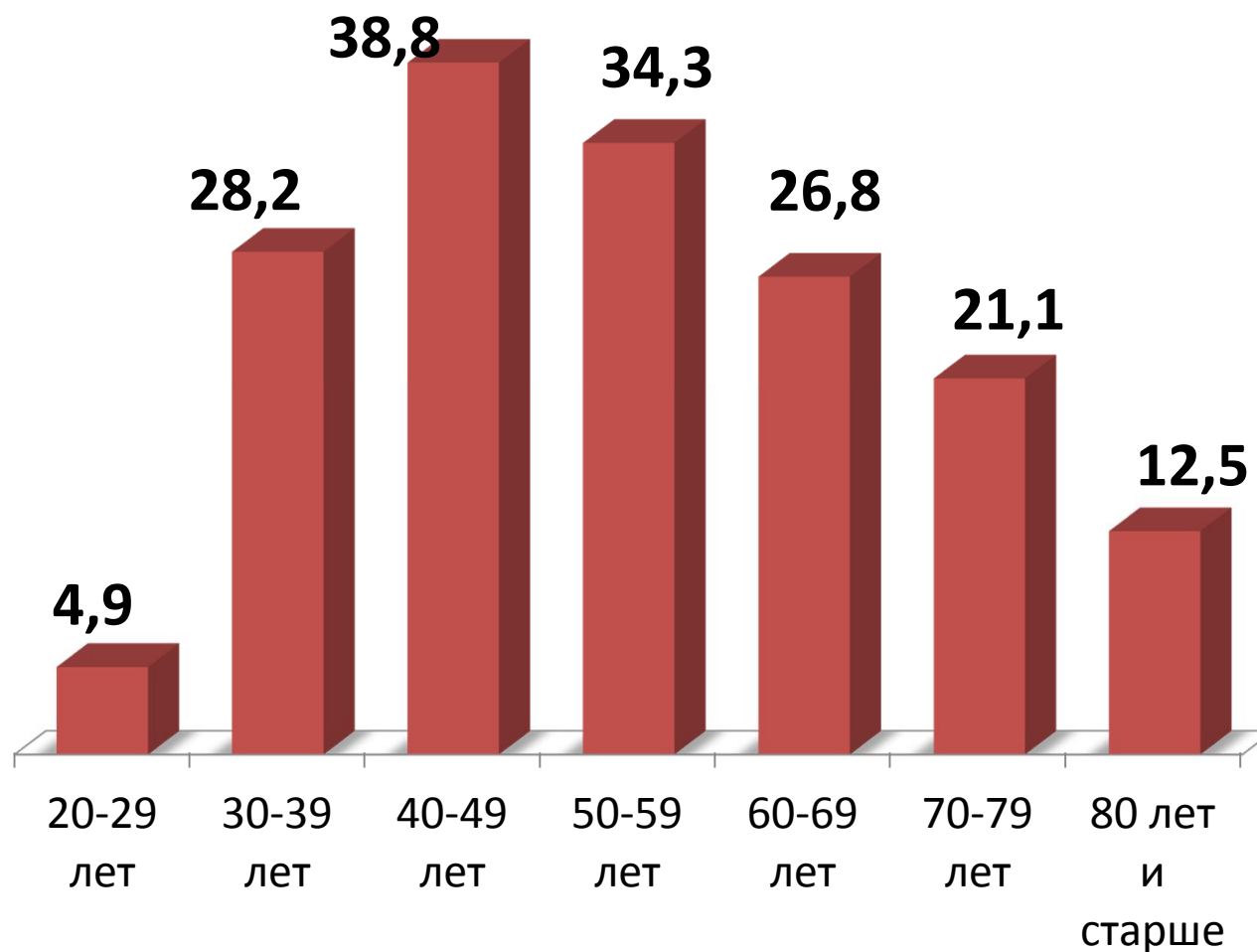
**Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в
Свердловской области
(по-ль на 100 тыс. женского населения)**



■ заболеваемость РШМ

■ смертность от РШМ

Возрастная структура заболеваемости раком шейки матки в 2013 г. (на 100 тыс.женского населения)

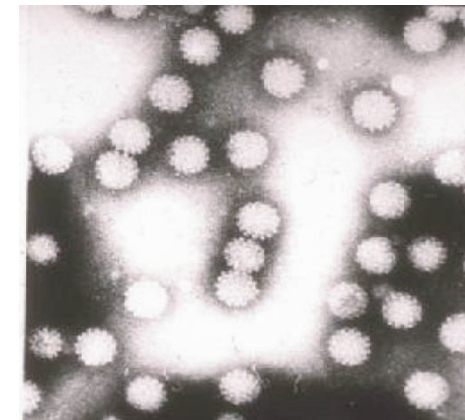
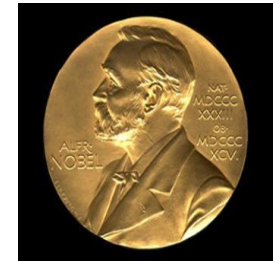


Рак шейки матки (РШМ) и вирус папилломы человека: связь неоспорима¹

- Нет РШМ без ВПЧ – Нобелевская премия за открытие
 - Harold zur Hausen награжден Нобелевской премией (2008г.)
- 120 типов ВПЧ способны инфицировать человека²
- Только 13-18 типов ВПЧ расцениваются как онкогенные или ВПЧ высокого риска, способные вызывать РШМ²



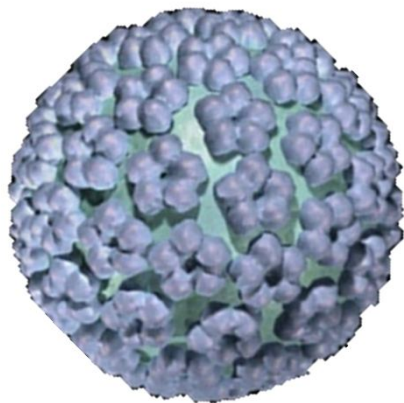
Харальд цур Хаузен



1. Walboomers JM, *et al. J Pathol.* 1999; **189**: 12–19.

2 H. Trottier, E.L. Franco / Vaccine 24S1 (2006) S1/4–S1/15

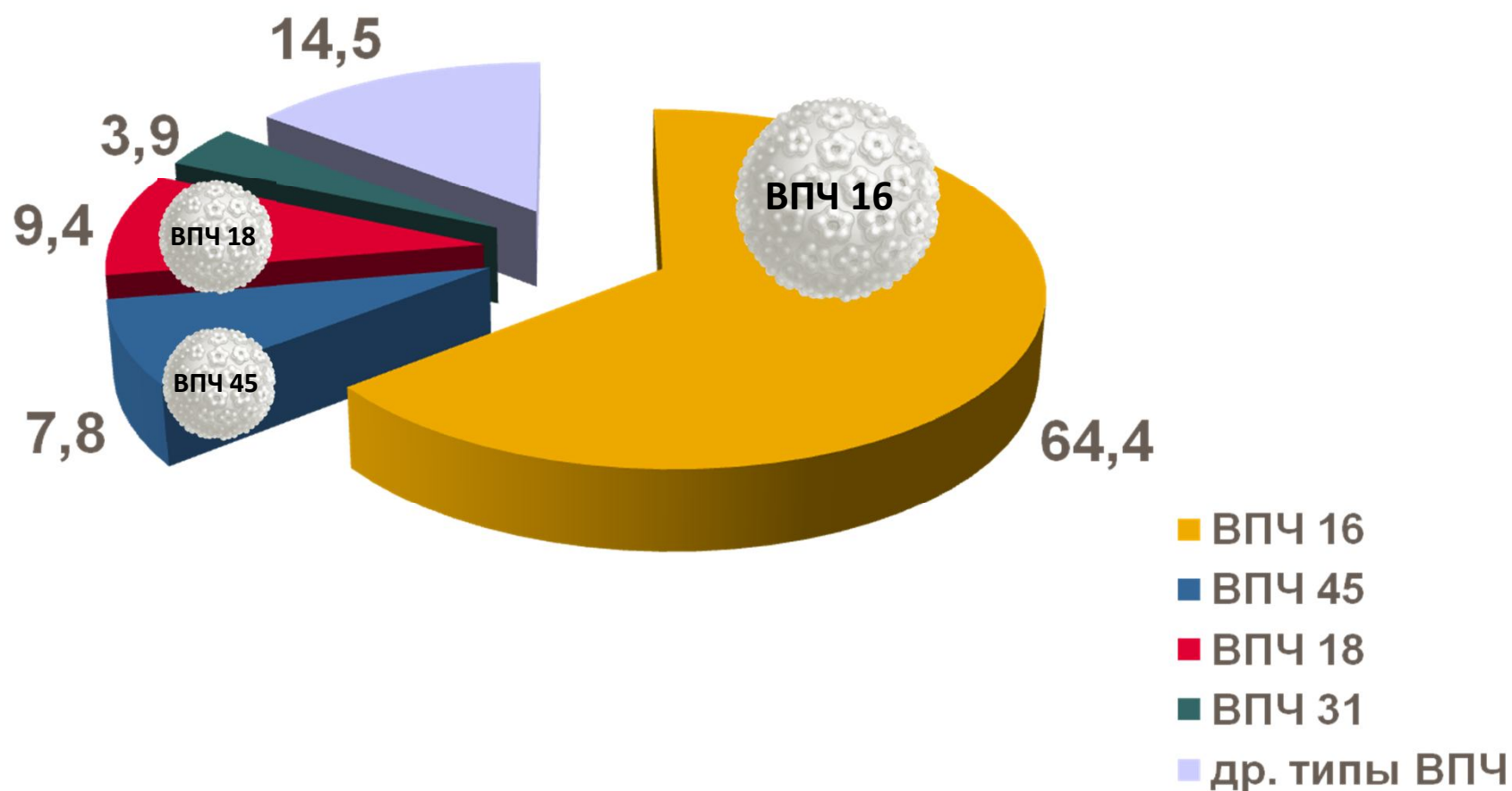
Вирус Папилломы Человека (ВПЧ)



- ✓ Идентифицировано > 100 типов
- ✓ Около 40 типов инфицируют генитальный тракт
- ✓ 15 типов могут вызывать рак

- **ТИПЫ ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА**
16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
- **ТИПЫ НИЗКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА**
6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 ...

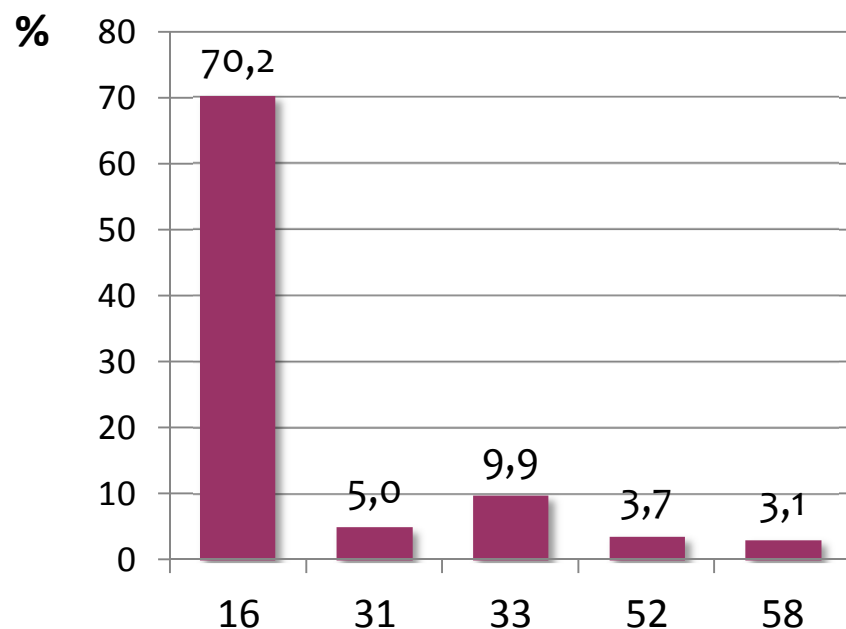
В России и Восточной Европе более 80% случаев рака шейки матки обусловлено ВПЧ 16,18,31 и 45 типов¹



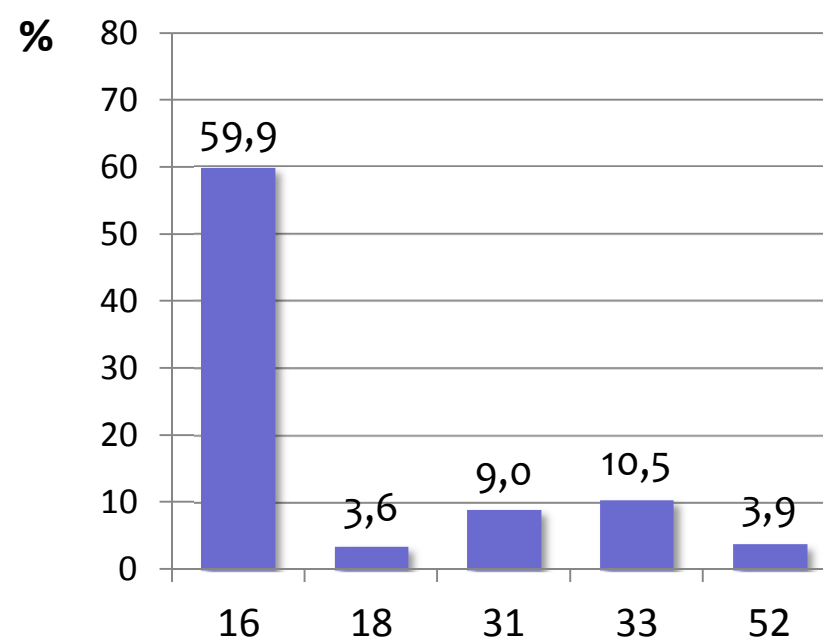
¹ Адаптировано из: X. Castellsagué et al./Vaccine 25S (2007) C27–C219.

Наиболее частые типы ВПЧ у женщин с CIN высокой степени, инфицированных одним типом ВПЧ

В России (n=161)¹



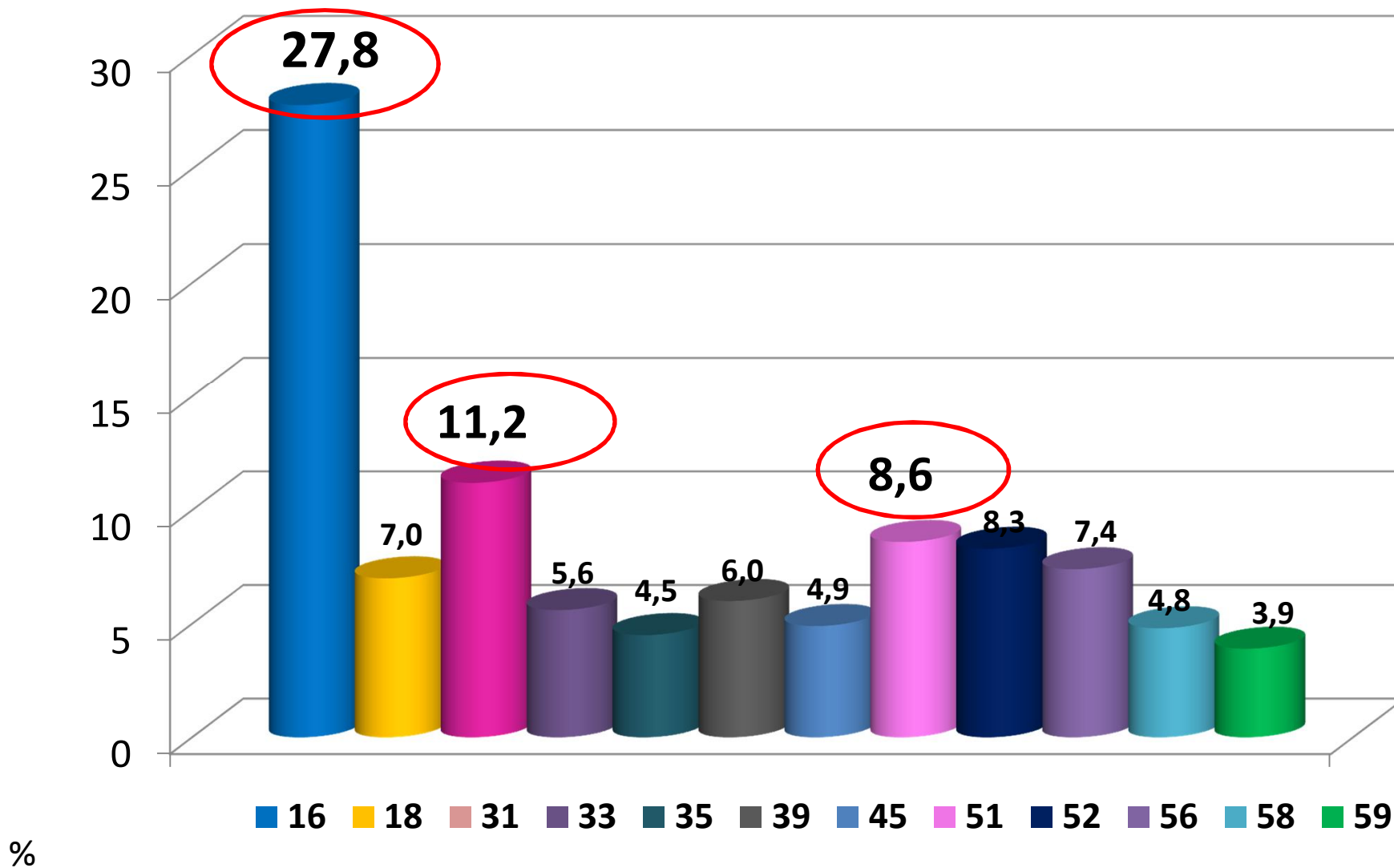
В Европе (n=2445)²



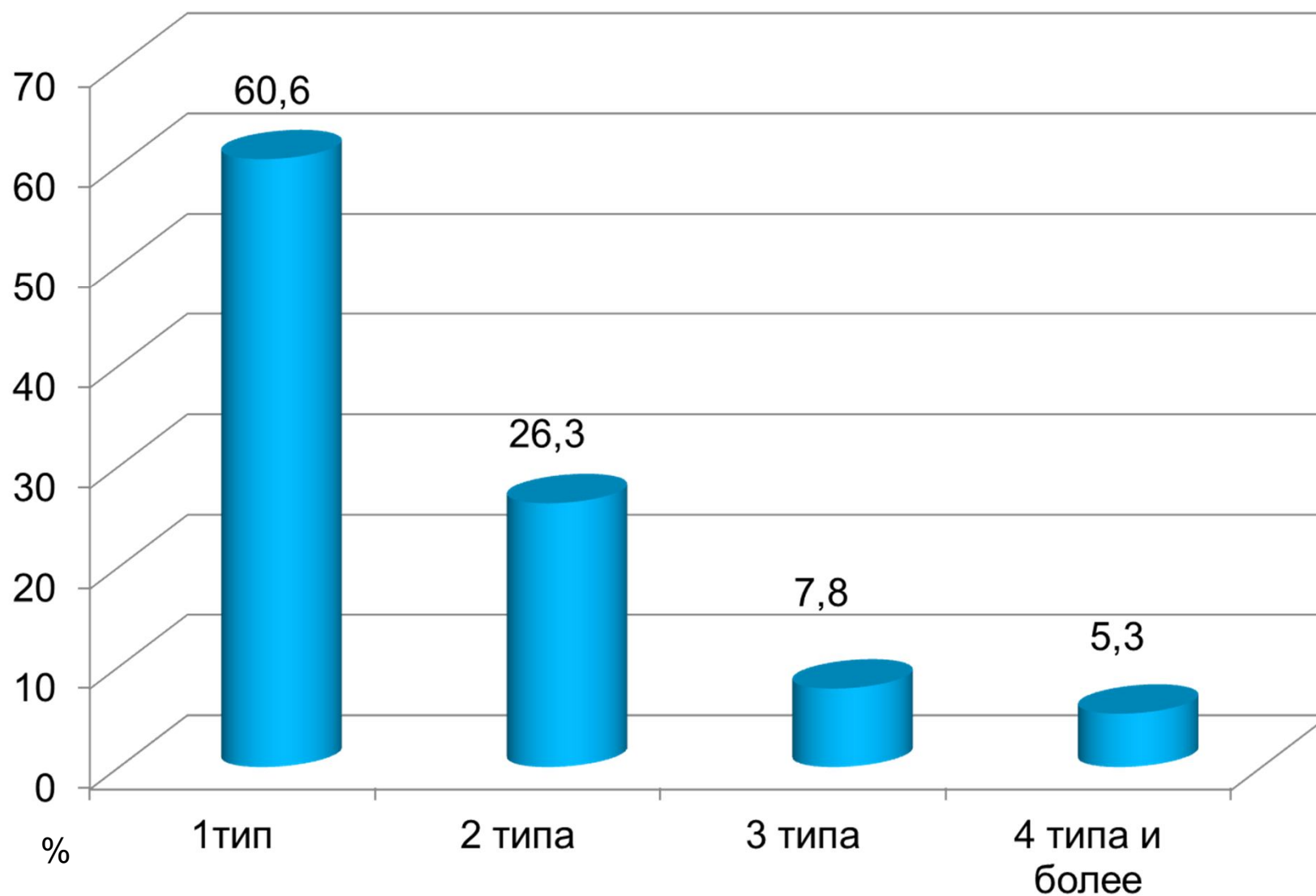
1. Минкина Г.Н. и соавт. Вopr. Акуш. Гин. и Перинат., 2013, №2, с. 31-37

2. Wiebren A. Tjalma. Int. J. Cancer, 2012

Молекулярное генотипирование

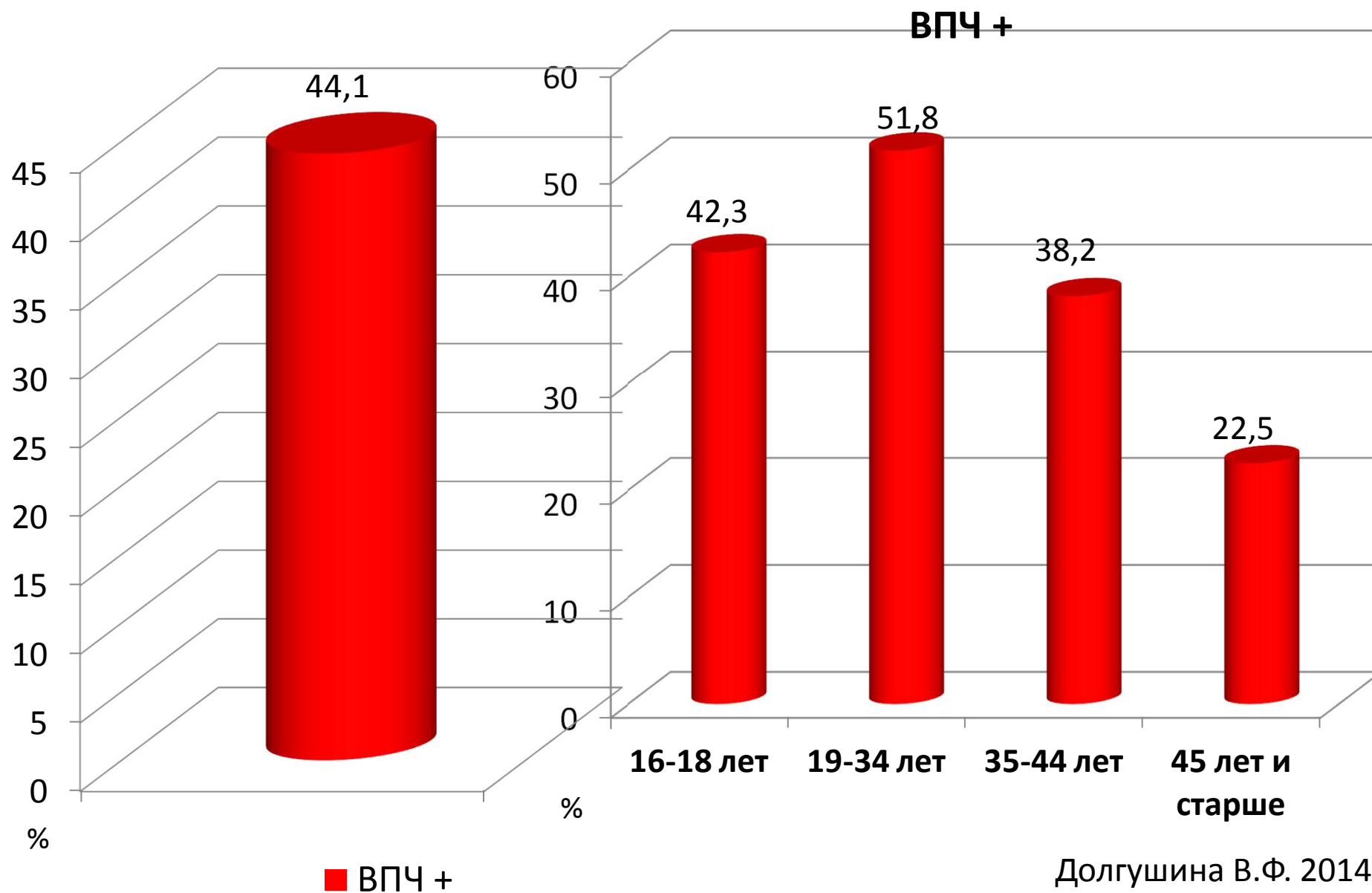


РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



Долгушина В.Ф. 2014 г.

Инфицированность ВПЧ ВР (n=3750)



Инфекция вирусами папилломы человека поражает женщин любого возраста

- Максимальная распространенность ВПЧ-инфекции – 20-30% в возрасте 15-30 лет
- Во всем мире >80 % случаев рака шейки матки вызваны пятью онкогенными типами ВПЧ: 16,18, 31, 33, 45^{6,7}



ВПЧ инфекция

Распространенность в различных популяциях

Регион	Годы	Популяция	N	Возраст	Метод	ВПЧ-ВР, %
Москва ¹	2011	Скрининг	5 182	15-77	PCR-RT	13,4
Санкт-Петербург ²	2011	Скрининг	823	30-65	PCR-RT	13,0
Москва ³	2010-11	Студентки	368	22,0±4,0	PCR-RT	34,6
Московская обл. ⁴	2009	Подростки	177	16,0±3,0	PCR-RT	40,1

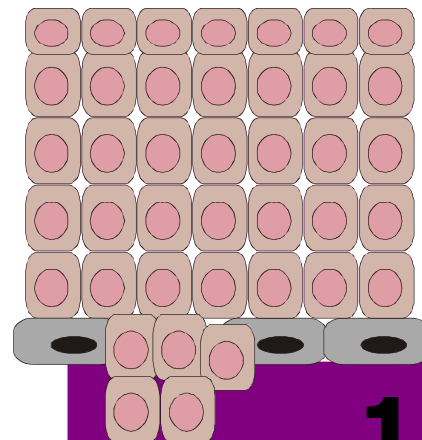
1. Гончаревская З.Л. и др. «Мать и дитя», М., 2011;

2. Shipitsyna E. et al. Cancer Epidemiol. 2011. V. 35 (2). P. 160 – 164

3. Шаргородская А.В. и др. Мать и дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 335 – 338.

4. Шипулина О.Ю. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011. № 6. С. 35 – 41.

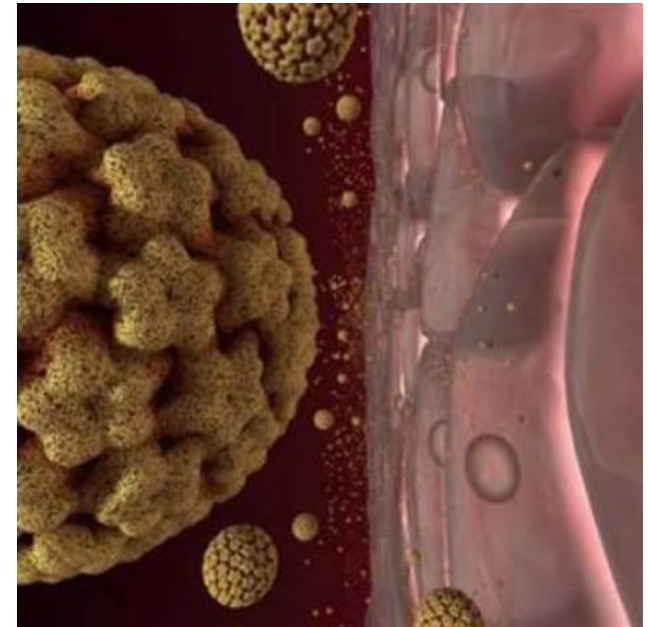
0,1% всех
случаев
**инвазивного
РШМ**
возникает у
женщин
моложе **20 лет**



15,2%
**инвазивного
РШМ**
диагностируется в
возрастном
промежутке
от **20 до 34 лет**



***Чем обусловлена
высокая
восприимчивость
подростков к
ВПЧ-инфекции***



Естественная биологическая восприимчивость к ВПЧ-инфекции

Для полного жизненного цикла ВПЧ требуется активная пролиферация и дифференцировка эпителиальных клеток. Процесс метаплазии эпителия создает прекрасные условия для репликации ВПЧ

Особенности состояния шейки матки у подростков:

- высокая частота эктопий,
- легкая уязвимость и травмируемость однорядного цилиндрического эпителия,
- активация процессов плоскоклеточной метаплазии в период полового созревания

Рисковое поведение подростков

- Раннее начало половой жизни
- Промискуитет
- Низкая частота использования барьерной контрацепции
- Табакокурение
- Высокая частота ИППП (*Chlamidia trachomatis*, *Herpes simplex*)

Подростки не верят, что они рисковые

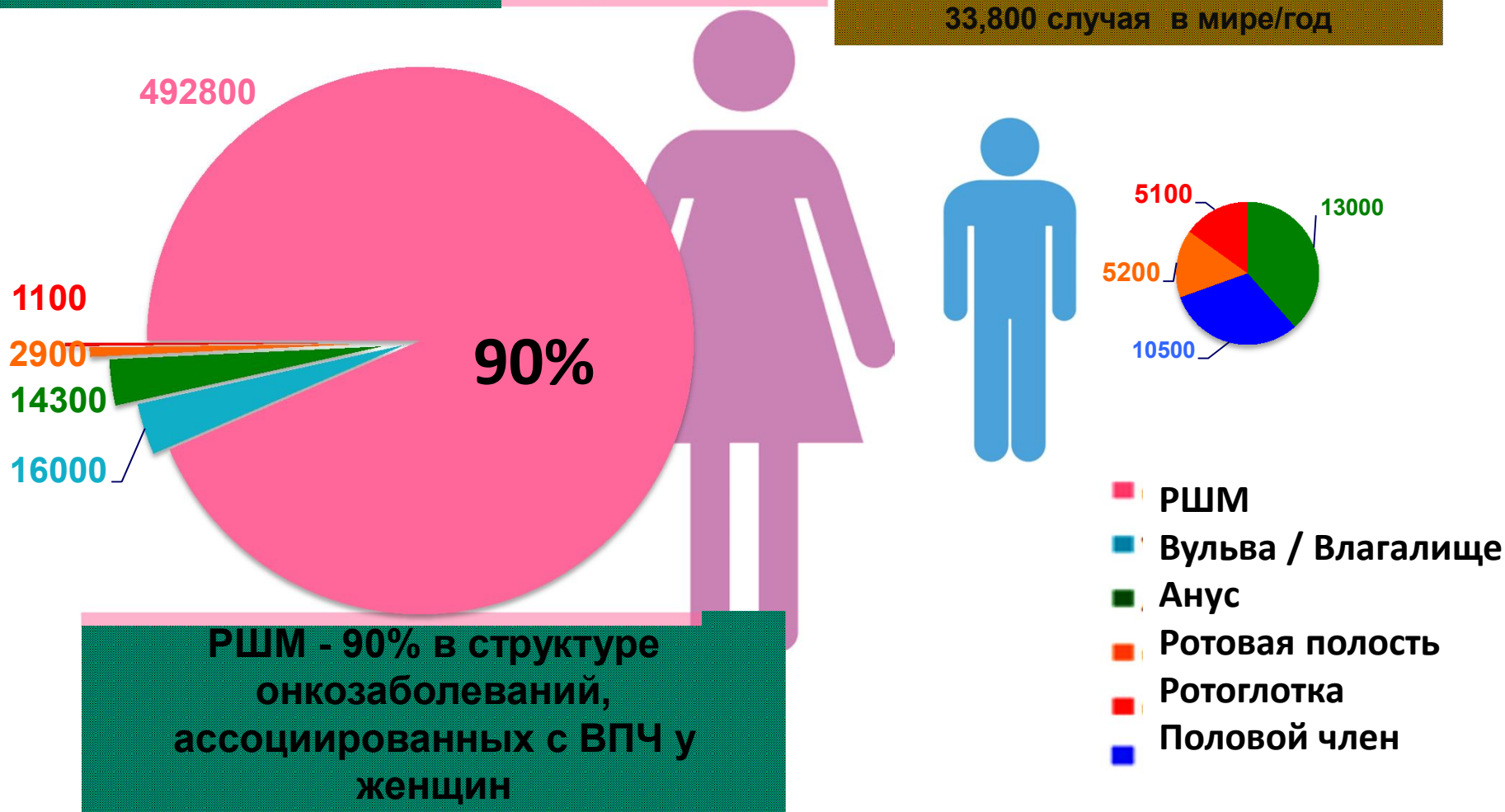


*Родители не верят, что их подростки
рисковые, что они могут быть сексуально
активными*

Рак Шейки Матки (РШМ) - наиболее частая онкопатология, ассоциированная с ВПЧ у женщин

Онкопатология, ассоциированная с ВПЧ у женщин -
527,100 случая в мире/год

Онкопатология, ассоциированная с
ВПЧ у мужчин -
33,800 случая в мире/год



Особенность инфекционного процесса, обусловленного ВПЧ

Два варианта

- Регрессия
(элиминация)
вируса

ВПЧ ≠ рак

- **Прогрессия** (включение ВПЧ ДНК в геном эпителиальной клетки и злокачественная трансформация)
Многоэтапная прогрессия от начала инфицирования до начала инвазивного рака 15-20 лет (Harald zur Hausen, 2010)
Персистенция ВПЧ (6-12 месяцев)

Рак = ВПЧ

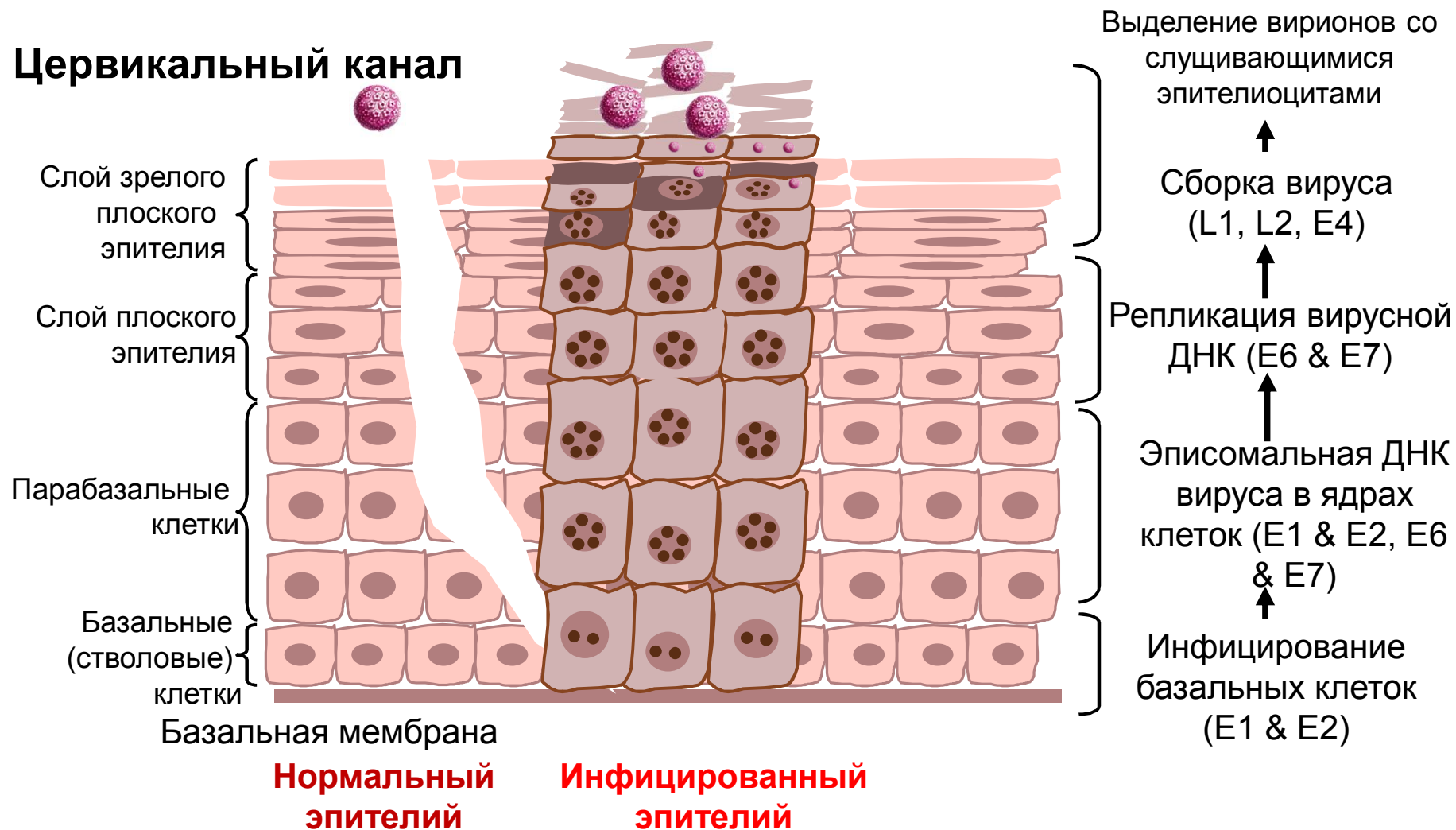
Ко-факторы прогрессии ВПЧ-инфекции в инвазивный рак шейки матки^{1,2}

- **Курение и другие факторы окружающей среды**
- **Ранний сексуальный дебют, большое количество сексуальных партнеров**
- **Гормональные факторы, например, длительный прием оральных контрацептивов**
- **Иммуносупрессия, например вследствие ВИЧ-инфекции, в посттрансплантационном периоде, из-за длительного приема системных глюкокортикостероидов**

1.; Burd EM. *Clin Microbiol Rev* 2003; **16**:1–17;

2 Baseman JG & Koutsky LA. *J Clin Virol* 2005; **2S**:S16–S24.

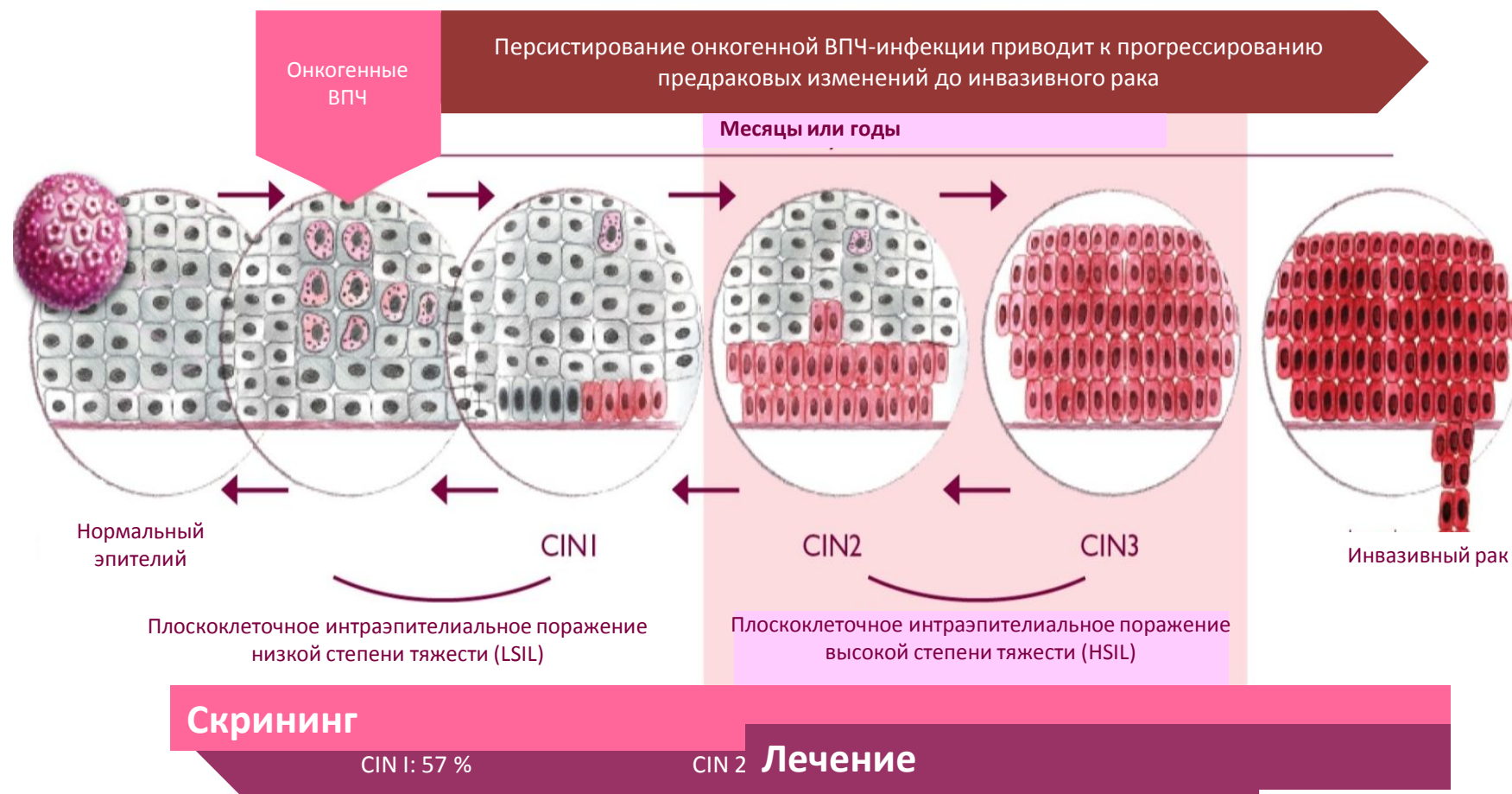
Жизненный цикл ВПЧ в эпителии шейки матки^{1*}



1. Adapted from Frazer IH. *Nat Rev Immunol* 2004; 4:46–54.

*Данная диаграмма иллюстрирует инфицирование плоского эпителия, не цилиндрического

CIN3 – предшественник РШМ¹⁻³



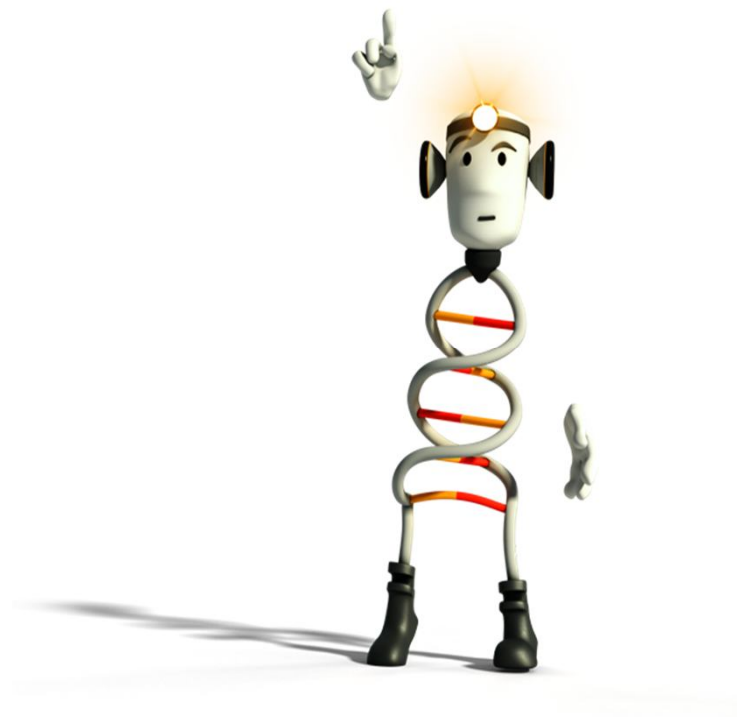
CIN– цервикальная интраэпителиальная неоплазия

Илл. Florence Gendre

Адаптировано и модифицировано из:

1. Moscicki, et al. Vaccine 2006; S3/42–S3/51.
2. Monson J (ed): Emerging issues on HPV infections: from science to practice. Basel, Karger, 2006, pp 165–177.
3. Burd EM. Clin Microbiol Rev 2003; 16:1–17.

Ответ антителами на естественную ВПЧ инфекцию медленный и слабый ^{1,2}



☀ У ~50 % женщин не отмечается поддающегося оценке иммунного ответа на инфицирование ВПЧ ^{1,2}

☀ Концентрация антител после естественного инфицирования ВПЧ является низкой и не обеспечивает защиты от последующего инфицирования ²

Способность ВПЧ «ускользнуть» от иммунных механизмов защиты

ВПЧ обладает рядом свойств, позволяющих «ускользнуть» от иммунных механизмов¹:

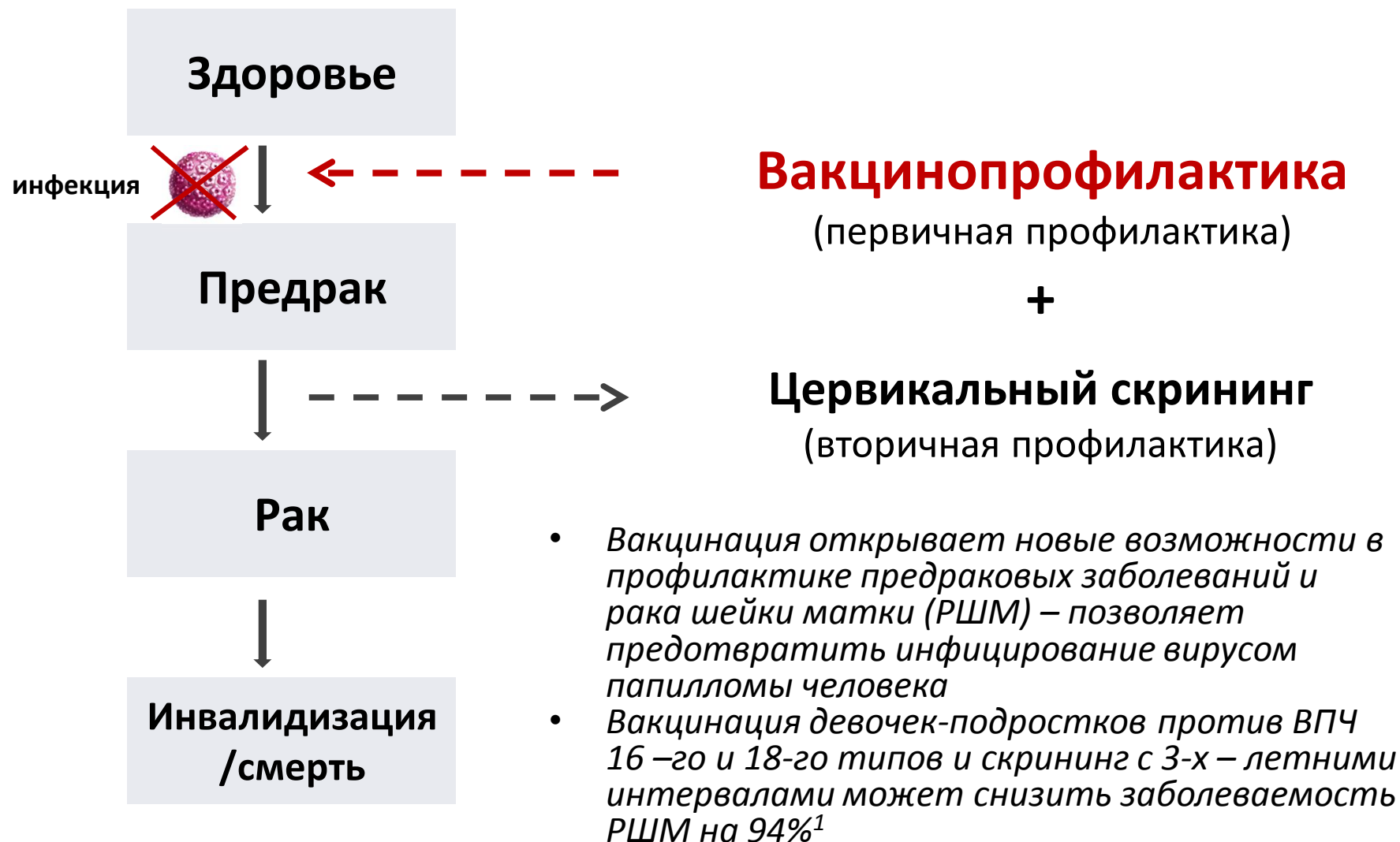
- ➡ Репликационный цикл ограничен эпителием
- ➡ Нет виремии
- ➡ Нет цитолиза
- ➡ Нет воспаления
- ➡ Местная иммуносупрессия за счет действия вирусных белков

- ВПЧ «обманывает» иммунные защитные механизмы, что позволяет ему персистировать¹
- Персистирующая инфекция ВПЧ - необходимое, но не всегда достаточное условие развития РШМ²
- Эффекты E6/E7 включают:
 - Подавление активации Toll-like рецептора 9 (TLR9) (рецептор на поверхности антигенпрезентирующей клетки, воспринимающий и передающий сигнал о патогене)
 - влияние на синтез интерферона (IFN)
 - Влияние на IFN-зависимые сигнальные пути
 - Подавление миграции клеток Лангерганса (снижение концентрации E-кадгерина белком E6)
 - Изменение уровня Т 1 хелперов /Т 2 хелперов
 - Индукция регуляторных Т-клеток

1. Stanley M, et al. *Vaccine* 2006; 24S1:S1/16–S1/22;

2. Trottier H & Franco EL. *Am J Manag Care* 2006; 12:S462–S472.

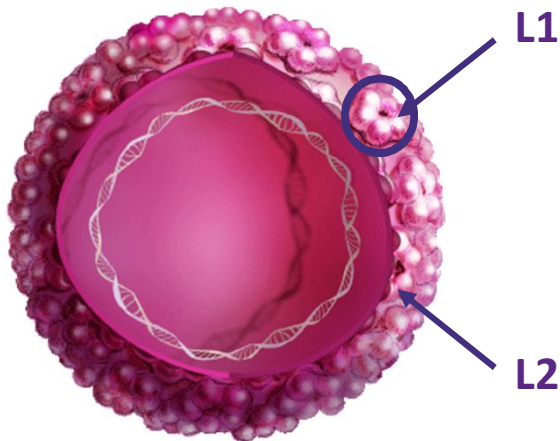
Стратегия профилактики РШМ сегодня



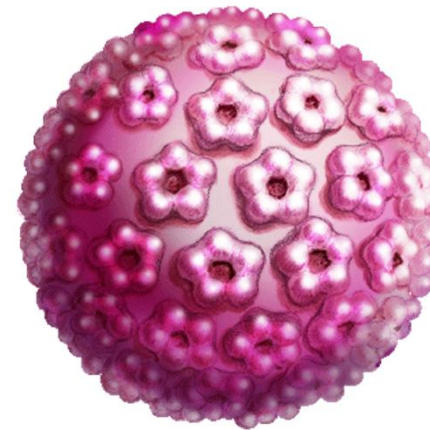
Важные характеристики эффективной вакцины против рака шейки матки

- Антигены (вирусоподобные частицы [VLP]) - повторяют структуру вируса
- Продукция нейтрализующих антител – фактор защиты
- Активация клеточного иммунитета (Т - хелперы), способствует продуцированию антител посредством образования долгоживущих клеток плазмы и В - клеток памяти
- Высокие уровни сывороточных антител способны проникать в очаг инфекции, что способствует:
 - Иммунному ответу, превосходящему естественный иммунитет, так как естественный иммунитет не может надежно защитить от ре-инфекции ВПЧ
 - Эффективной защите от типов ВПЧ, вызывающих рак шейки матки

Вакцинными антигенами являются вирусоподобные частицы

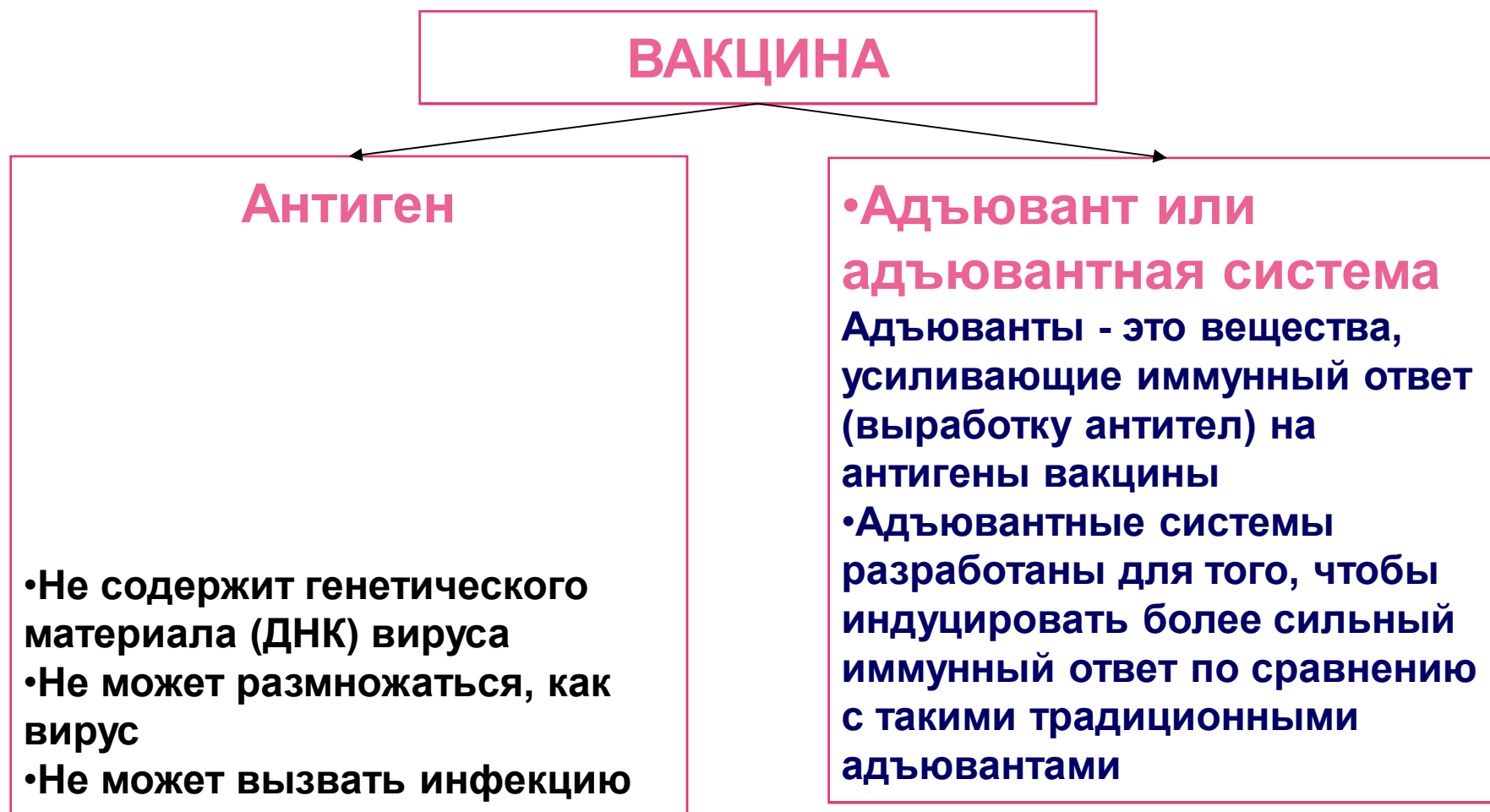


ВПЧ содержит
двуцепочечную ДНК



«Пустая» неинфекционная
вирусоподобная частица
имитирует нативный вирион

Состав вакцины для профилактики рака шейки матки (вакцины против вирусов папилломы человека)



1. Pashine A, Valiante NM, Ulmer JB. Targeting the innate immune response with improved vaccine adjuvants. Nat Med 2005; 11 (4 Suppl): S63–8.
2. Petrovsky N & Auguilar JC. Immunol Cell Biol 2004; 82:488–496;
3. Garcon N, et al. Immunopotentiators in Modern Vaccines, 2006; pp. 161–178. London: Elsevier Academic Press;

Вакцины против ВПЧ - инфекции, зарегистрированные в РФ

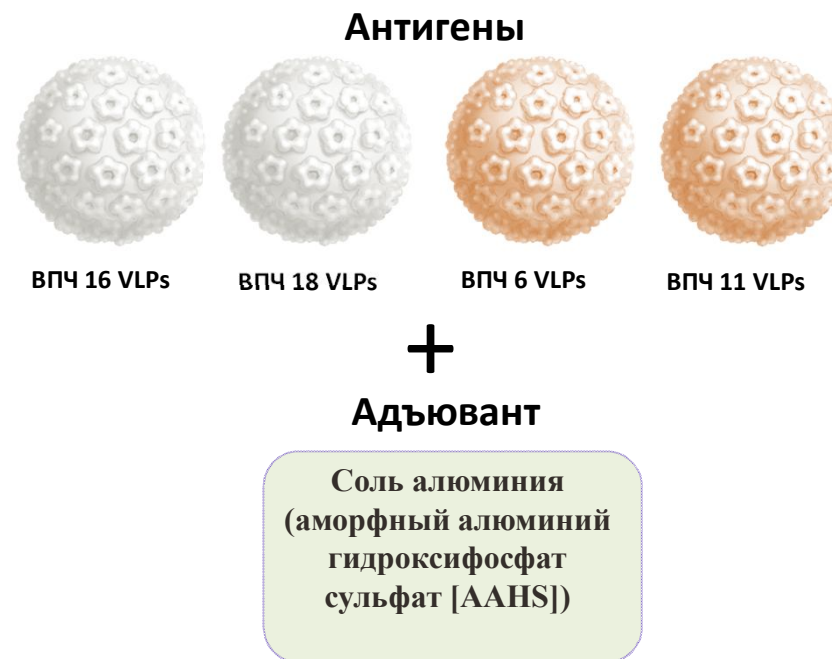
AS04-адъювантная бивалентная ВПЧ вакцина



AS04 адъювант

Зарегистрирована в 2008 г. –
ЛС-006423/08 – 31.05.12

Квадριвалентная ВПЧ вакцина



Зарегистрирована в 2006 г. –
ЛС-002293

Концепция адъюванта

- Адъюванты - это вещества, усиливающие иммунный ответ на антигены вакцины¹
- Наиболее широко распространены вакцины, в которых антиген сорбирован на алюминии¹
- Новые адъюванты, такие как AS04, разработаны для того, чтобы индуцировать более сильный иммунный ответ по сравнению с такими традиционными адъювантами как $\text{Al}(\text{OH})_3$ ³
- Адъюванты, например AS04, имитируют **сигналы об опасности**, обычно индуцируемые патогенами и способны активировать механизмы врожденного иммунитета^{2,3}

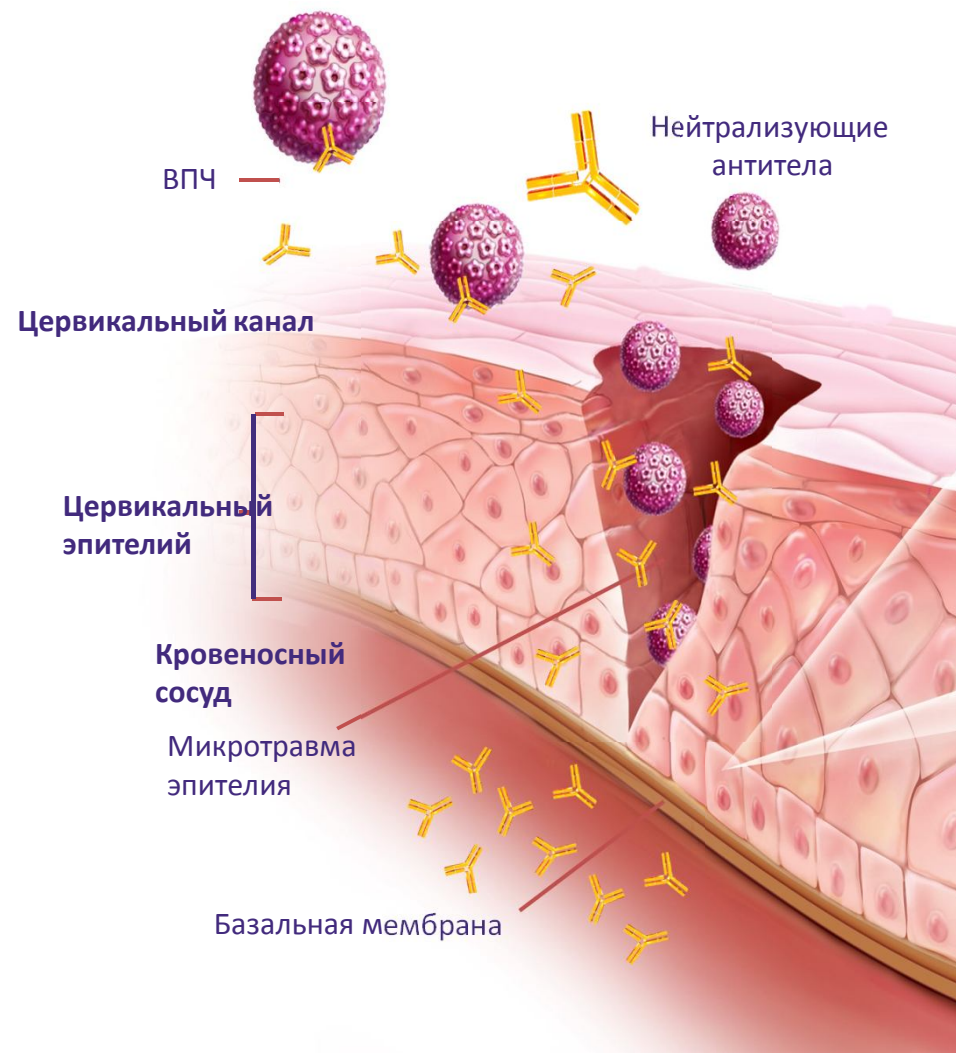
1. Petrovsky N & Auguilar JC. *Immunol Cell Biol* 2004; **82**:488–496;

2. Garcon N. *Methods Mol Biol* 2010; **626**:15–27;

3. Giannini SL, et al. *Vaccine* 2006; **24**:5937–5949.

Активная защита при вакцинации обеспечивается действием нейтрализующих антител

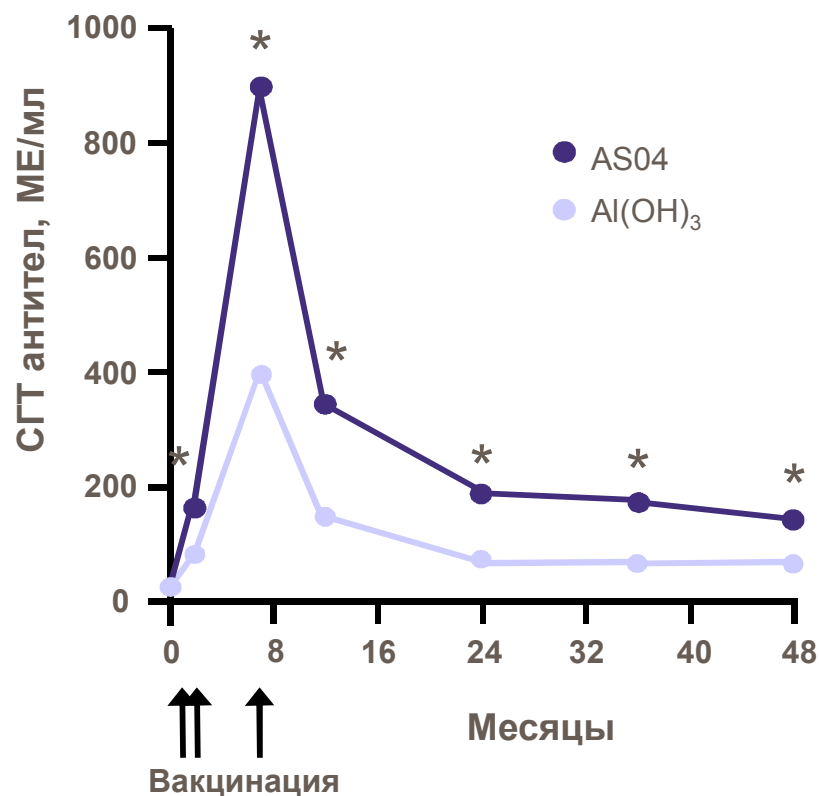
- Вакцинация индуцирует образование сывороточных антител, которые **транссудируют** в зону инфицирования¹⁻⁴
- Концентрация сывороточных антител **коррелирует** с концентрацией антител в зоне инфекции⁵
- Чем выше концентрация анти-ВПЧ-антител после прививки, тем **длительнее** они персистируют^{6,7}
- Антитела нейтрализуют вирионы ВПЧ и предотвращают их проникновение в клетку^{8,9}



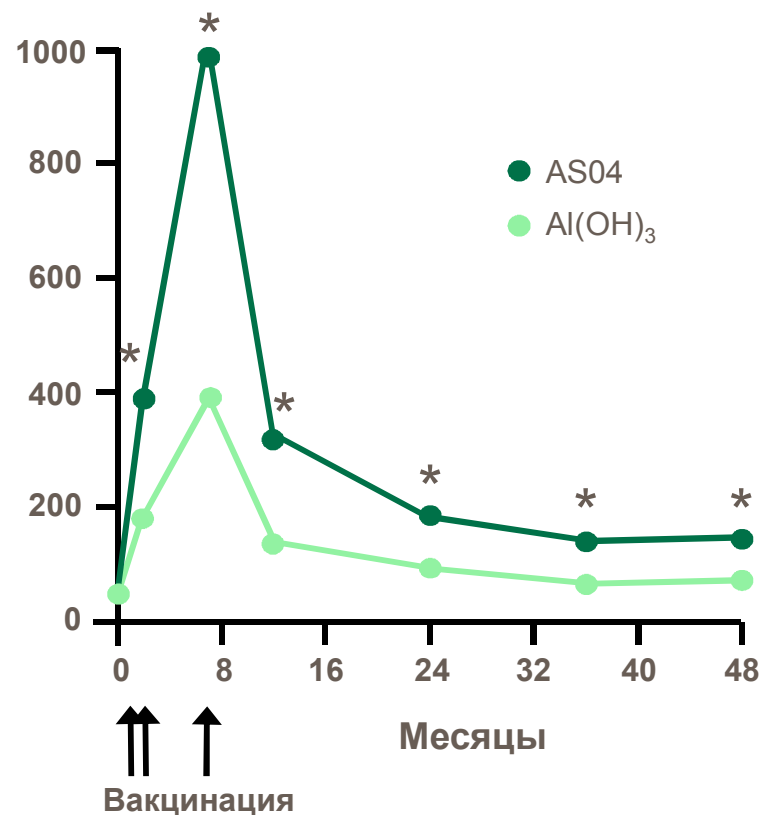
1. Parr EL, et al. *J Virol* 1997; 71:8109–8115; 2. Nardelli-Haeffliger D, et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1128–1137;
3. Schiller JT, et al. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:343–347; 4. Kemp TJ, et al. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:60–64; 5. Poncelet, et al. ESPID, Porto, Portugal, 2007; Abstract 37, Session ES2; 6. David MB, et al. Poster presented at ESPID, 2008; 7. Fraser C, et al. *Vaccine* 2007; 25:4324–4333; 8. Stanley M. *HPV Today* 2007; 11:1–16; 9. Einstein M. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 57:443–451.

AS04-адьювантная бивалентная ВПЧ вакцина индуцирует более высокие и длительно циркулирующие уровни антител по сравнению с вакциной содержащей $\text{Al}(\text{OH})_3$ ¹

Anti-V5 антитела(HPV 16)



Anti-J4 антитела (ВПЧ 18)



* Непараметрический критерий Уилкоксона < 0.05).

Что такое перекрестная защита?

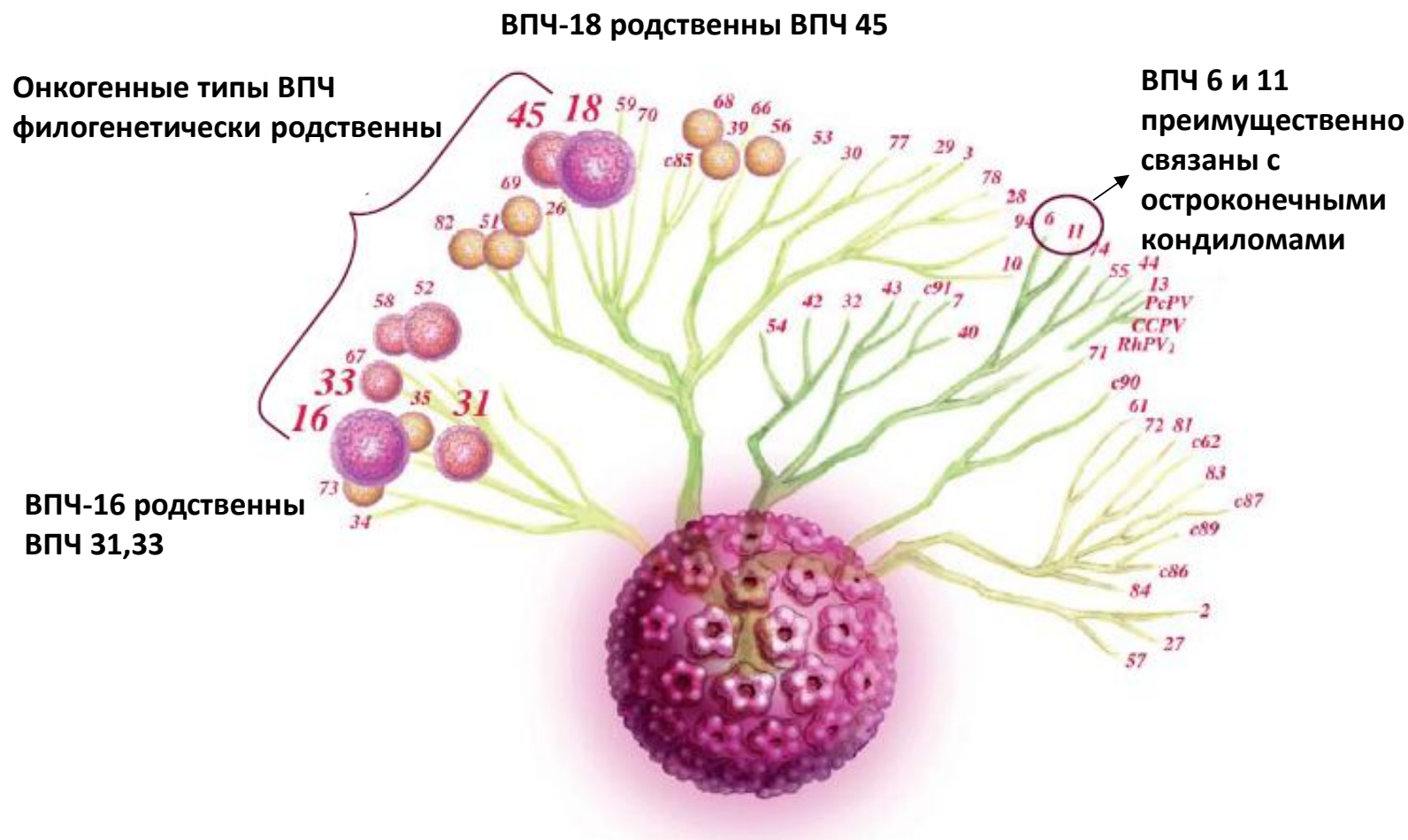
Под перекрестной защитой понимают потенциальное воздействие, которое созданная для защиты от определенных типов ВПЧ вакцина, может производить на другие, родственные типы ВПЧ¹

Перекрестную нейтрализацию можно объяснить очень близким филогенетическим родством различных типов ВПЧ

1. Schiller JT, Lowy DR. *Cancer Res.* 2006;66:10229-10232.

Каковы филогенетические взаимоотношения между различными типами ВПЧ?

Перекрестную нейтрализацию можно объяснить очень близким филогенетическим родством различных типов ВПЧ



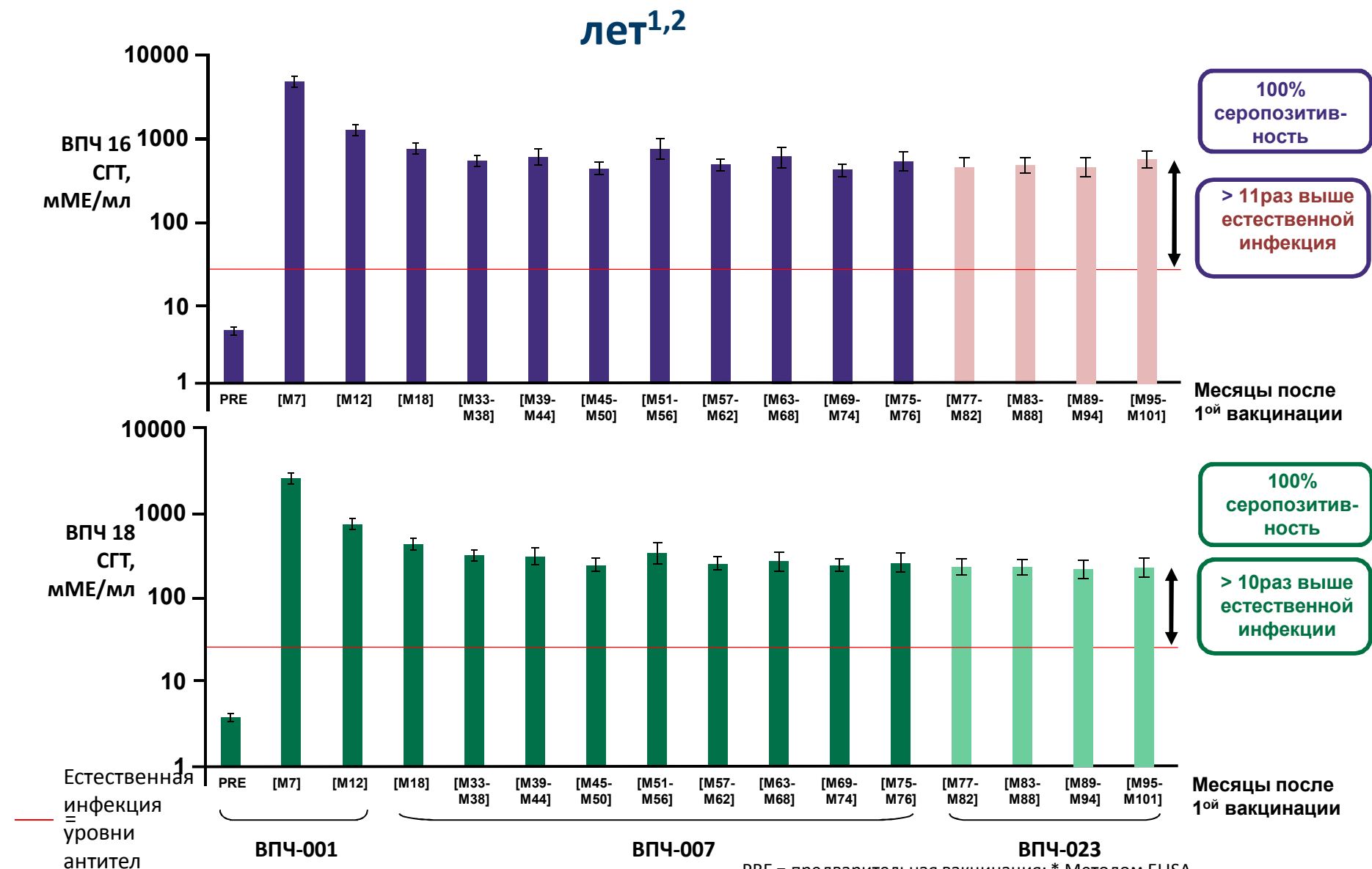
Художник: Florence Gendre

Адаптировано из: de Villiers EM et al. *Virology* 2004;324:17–27.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ



AS04-адьювантная бивалентная ВПЧ вакцина: сохранение высокого и устойчивого уровня антител к ВПЧ 16/18* до 9.4 лет^{1,2}



Модифицировано и адаптировано из:

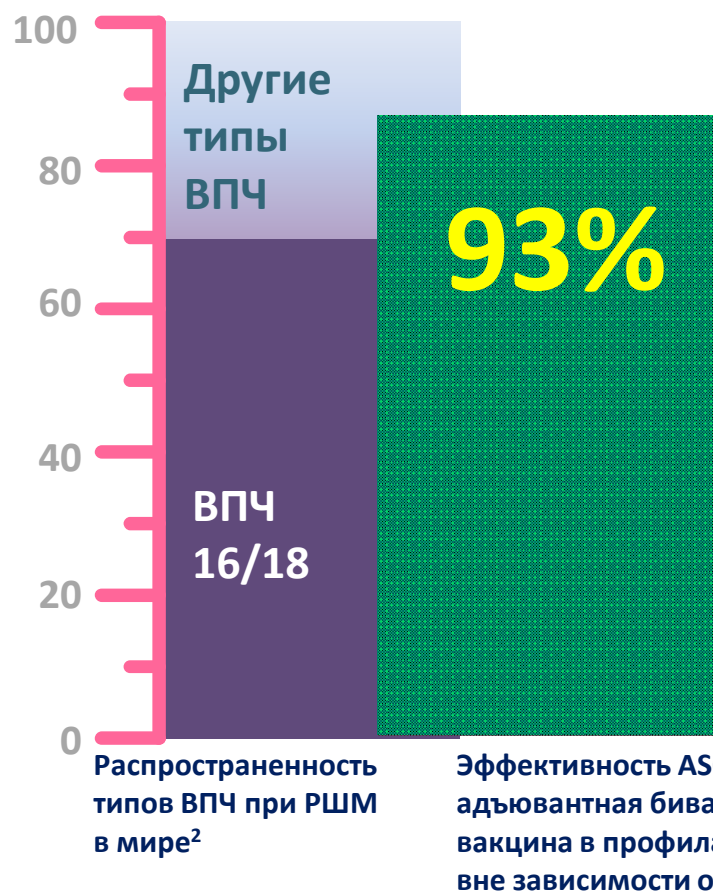
1. Roteli-Martins CM, et al. *ESPID* 2010; Oral presentation;

2. Romanowski B, et al. *Hum Vaccin* 2011; 7[Epub ahead of print].3 Naud P, et al. *IPvC* 2011; Abstract

PRE = предварительная вакцинация; * Методом ELISA.

СГТ – средний геометрический титр антител

AS04-адьювантная бивалентная ВПЧ вакцина : 93% эффективность защиты от CIN3+ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ от типа ВПЧ*1



молодые женщины
до сексуального
дебюта: ≥ 1 доза

Это больше, чем ожидалось
только из представлений об
эффективности вакцины в
отношении ВПЧ 16 и 18 ¹⁻²

* В анализе частоты CIN3+, вне зависимости от типа ВПЧ, Церварикс продемонстрировал 93 % эффективность (95 % ДИ: 78,9 – 98,7)¹
¹ Когорта TVC (ВПЧ-наивные) : соответствует девушкам и женщинам (15 – 25 лет) в период до начала половой жизни, не демонстрировавшим признаков инфекции ВПЧ высокого риска Женщины, получившие ≥ 1 дозы вакцины, имевшие нормальный результат исследования на онкоцитологию, ДНК ВПЧ-негативные по 14 типам ВПЧ высокого риска и ВПЧ 16/18-серонегативные (анализ в конце исследования)^{1,6†} По результатам сравнения с эпидемиологическими данными, которые могут варьировать ² в различных регионах²
² Инструкция по медицинскому применению. Cervarix®. GlaxoSmithKline. 2. Bosch FX et al. Vaccine 2008;26S:K1–K16

Вакцина ВПЧ 16/18: эффективность перекрестной защиты (95%ди)

молодые женщины
до сексуального
дебюта: ≥ 1 доза

TVC-наивные

Тип ВПЧ	CIN 2+	CIN 2+
	Включая 16/18 ко-инфекции	Исключая 16/18 ко-инфекции
 31	89,4 (65,5 – 97,9)	83,4 (43,3 – 96,9)
 33	82,3 (53,4 – 94,7)	76,3 (35,5 – 93,0)
 45	100 (41,7 – 100,0)	100 (-429,7 – 100,0)

ASO4-адьювантная ВПЧ вакцина :

влияние на число направлений на кольпоскопию и проведение цервикальных процедур

TVC- наивные - когорта

PATRICIA анализ в конце исследования (47.4 мес.)

молодые женщины
до сексуального
дебюта: ≥ 1 доза

Конечная точка	Вакцина N = 5,466	Контроль N = 5,452	Эффектив- ность, %	95% ДИ
Направления на кольпоскопию	672	933	29.0	21.6–35.8
Процедуры эксцизии	43	143	70.2	57.8–79.3

AS04-адъювантная бивалентная ВПЧ вакцина: сводные данные по безопасности из 11 исследований¹ (II)

- Надежная методика сбора стандартных данных по безопасности с дополнительным перспективным сбором данных по исходам беременностей и аутоиммунным заболеваниям

Данные по безопасности	ВПЧ вакцина	Сводные данные контрольных групп*
Женщины, сообщившие о как минимум одном НЯ	2,8%	3,1%
Важные медицинские явления	19,4%	21,4%
Развитие новых хронических заболеваний	1,7%	1,7%
Развитие новых аутоиммунных заболеваний	0,4%	0,3%

*Контрольные группы получали плацебо (Alum – Al(OH)₃) и вакцину от гепатита А (360мкг и 720мкг), которая не содержит компоненты MPL.

СНЯ = серьезное нежелательное явление

Влияние бивалентной вакцины на генитальные кондиломы: популяционный эффект вакцинации (исследование PATRICIA HPV-008)¹

Министерство Здравоохранения Англии сообщило о сокращении на **20,8%** новых диагнозов остроконечных кондилом среди женщин в возрасте <19 лет, после применения бивалентной вакцины (**в рамках Национальной программы вакцинации начиная с 2008 года, 5 лет наблюдений**)

Эффективность (когорта TVC naïve)¹ :

- ВПЧ-6/11 **34.5%**
- ВПЧ-6 **34.9%**
- ВПЧ-11 **30.3%**

1. Anne Szarewski et al. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Low-Risk HPV Types (PATRICIA Randomized Trial): An Unexpected Observation
Доступно на: <http://jid.oxfordjournals.org/>

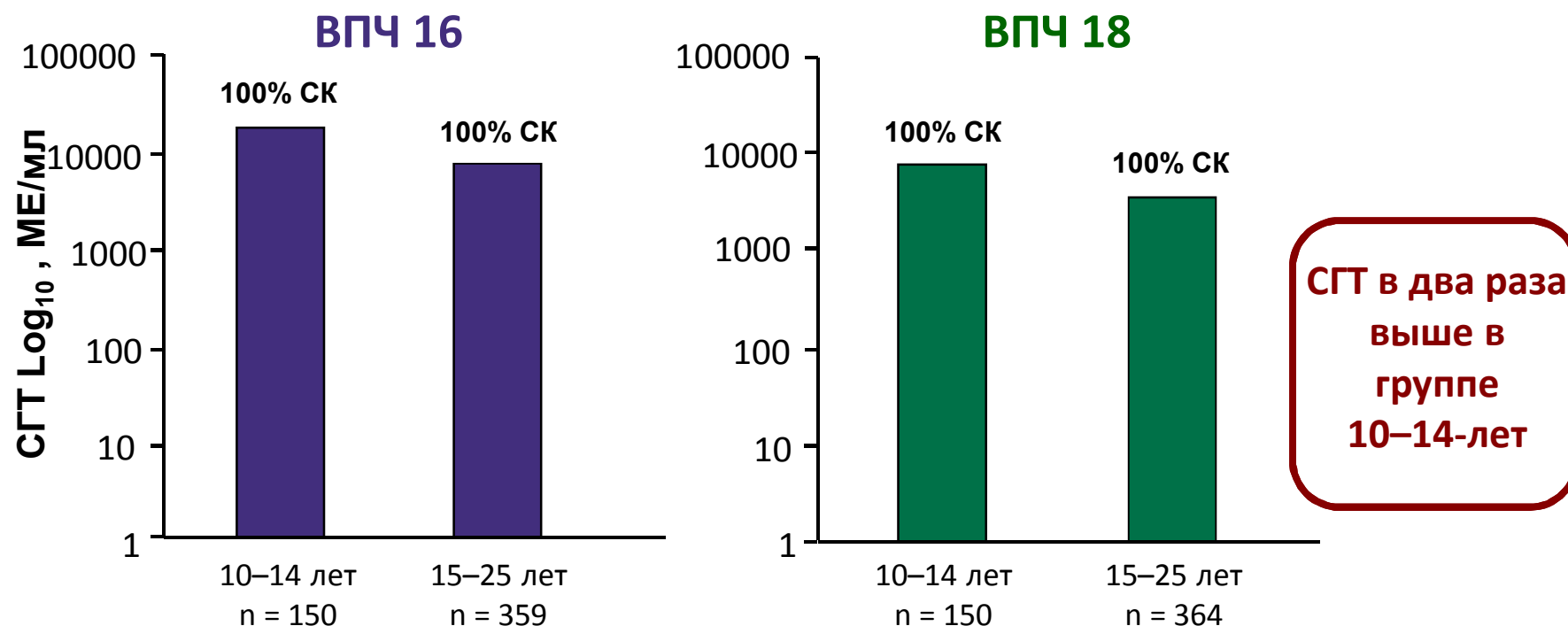
РЕГИСТРАЦИЯ 2Х ДОЗОВОЙ СХЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ



Внедрение в практику **2-х дозовой схемы** вакцинации, даже по самым предварительным оценкам, и сохранении существующих объемов финансирования программ, может позволить **увеличить охват вакцинацией** девочек от 9 до 14 лет включительно, **более чем на 30%**, а также способствовать **снижению затрат** на организацию и проведение вакцинации, транспортировку и хранение вакцин, что может обеспечить **достижение максимального охвата привитых полным курсом вакцинации.**

AS04-адьювантная бивалентная ВПЧ вакцина: иммуногенность у девочек 10–14-лет в сравнении с таковой у женщин 15–25 лет^{1,2}

Показатели иммуногенности на 7-й месяц: СГТ и уровень сероконверсии (СК)¹



- На 48 месяце, СГТ антител были по-прежнему в два раза выше в группе девочек подростков (10–14 лет) в сравнении с молодыми женщинами (15–25 лет) для ВПЧ 16 и ВПЧ 18²
- 100% девочек и женщин остались серопозитивными* к ВПЧ16 и 18 на 48 месяце²

1. Адаптировано из: Pedersen C, *et al. J Adolesc Health* 2007; **40**:564–571;
2. Petäjä T, *et al. Int J Cancer* 2010; Dec 28. [Epub ahead of print].

*серопозитивность определенная как титр ≥ 8 МЕ/мл;
СК = сероконверсия; СГТ = среднее геометрическое титр антител

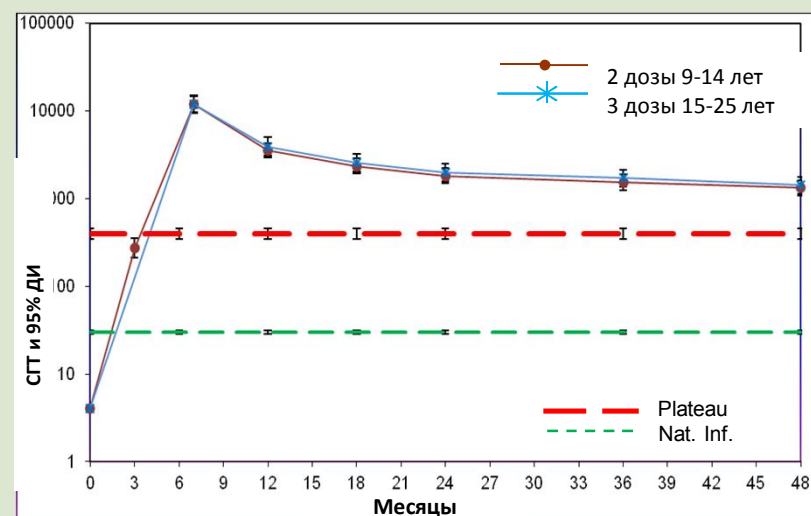
Исследование HPV-048^{1,2}

Проверка концепции

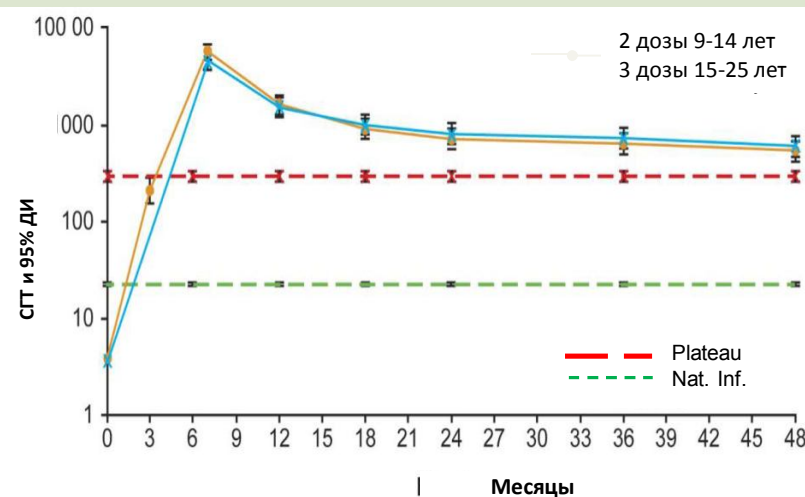
- 2-D (9-14 лет) vs. стандартные 3-D (15-25 лет)
- **Первичная цель:** оценить иммуногенность и реактогенность
- **Вторичная цель:** Оценить динамику гуморального ответа
- N=960

Результаты исследования HPV-048 на 48 месяце: иммунный ответ в отношении ВПЧ-16 и 18 для 2-D не ниже такового для 3-D

ВПЧ-16 СГТ

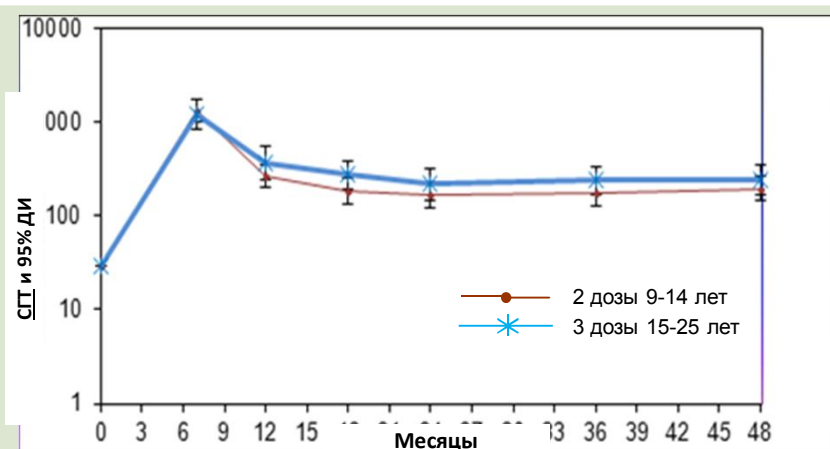


ВПЧ-18 СГТ

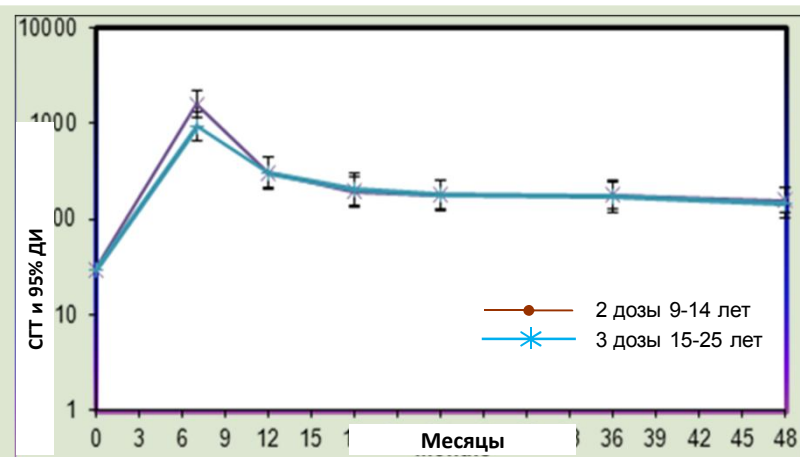


Результаты исследования HPV-048 на 48 месяце: устойчивые уровни антител к не вакцинным типам ВПЧ 31 и 45

ВПЧ-31 СГТ



ВПЧ-45 СГТ



Гуморальный ответ (ИФА) при применении 2-дозовой схемы (в возрасте 9-14 лет сравним с таковым при применении 3-дозовой схемы, в том числе в отношении ВПЧ-31 и ВПЧ-45

Выводы по исследованию HPV-048:

- Гуморальный ответ против ВПЧ-16/18, наблюдавшийся при 2-дозовой вакцинации Церварикс, не менее эффективен, чем при 3-дозовой схеме в течение периода до 5 лет после вакцинации
- Гуморальные ответы на ВПЧ 16 и 18, а также на невакцинные типы 31 и 45 характеризуются аналогичной кинетикой при 2-дозовой и 3-дозовой схеме
- При статистическом моделировании прогнозируются аналогичные и стойкие уровни АТ при обеих схемах введения в течение, как минимум, 20 лет
- Приемлемый профиль безопасности как при 2-дозовой, так и при 3-дозовой схеме

Исследование HPV-070^{1,2}

- 2-D (9-14 лет) vs. стандартные 3-D (15-25 лет) M7
- **Первичная цель:** Подтвердить не меньшую эффективность иммунного ответа в отношении уровней сероконверсии и СГТ
- **Вторичные цели:**
 - Иммунный ответ (уровень нейтрализующих антител, Т и В- клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет)
- Безопасность

1. Puthanakit T. WSPID, 2013, Cape Town, South Africa.
2. Puthanakit T. EUROGIN, 2013 Florence, Italy

Результаты исследования HPV-070 на 7 мес: результаты по нейтрализующим анти-ВПЧ-16 и 18 антителам (PBNA)

Уровни нейтрализующих АТ при 2-дозовой схеме представляются более высокими, чем при 3-дозовой (95%ДИ не перекрываются)

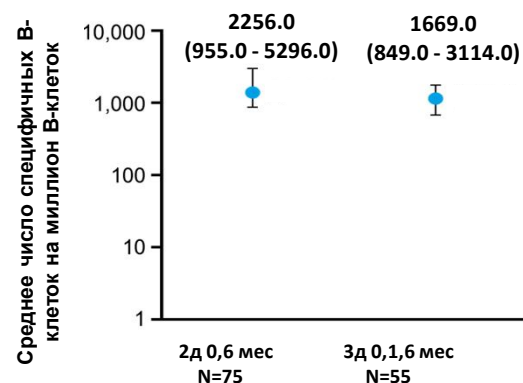
		3 дозы в возрасте 15-25 лет			Схема 0, 6 мес 2 дозы в возрасте 9-14 лет		
		N	(СГЗТ, ЭД ₅₀)	95% ДИ	0, 6MN	0, 6 мес (СГЗТ, ЭД ₅₀)	95% ДИ
7 мес	ВПЧ-16	99	31206,4	23990,7-40592,5	103	77625,4	63204,3-95336,8
	ВПЧ-18	99	13958,1	10915,3-17849,0	103	23005,7	19326,8-27385,0
13 мес	ВПЧ-16	91	31630,4	24278,7-41208,1	100	79173,7	64464,1-97239,9
	ВПЧ-18	92	13988,2	10909,5-17935,7	100	23538,4	19761,5-28013,5

Результаты исследования HPV-070: КОИО (клеточно-опосредованный иммунный ответ) на ВПЧ-16 и -18 на 7 месяце

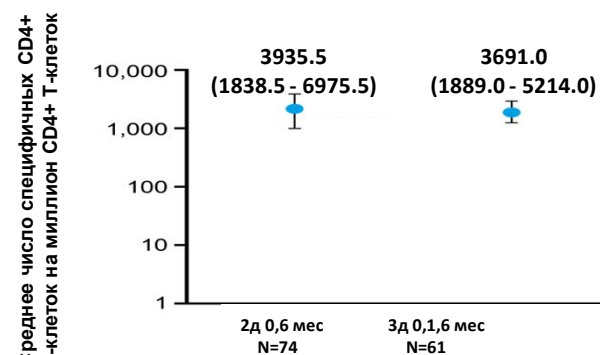
- Описательный анализ КОИ ответов (CD4+ Т-клетки и В-клетки памяти) показал наличие аналогичных ответов в группах 2 доз и 3 доз для ВПЧ-016 и ВПЧ-018

Схема 0, 6 мес

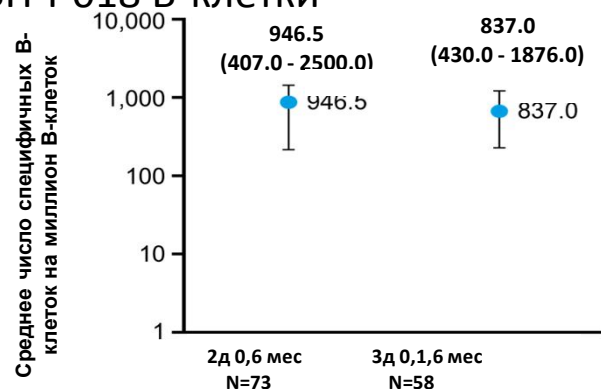
ВПЧ-016 В-клетки



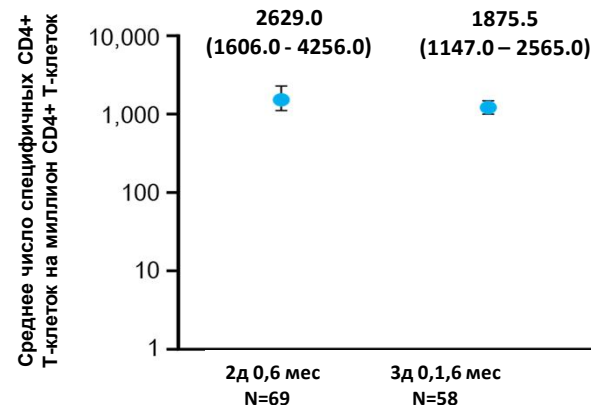
ВПЧ-016 CD4+ Т-клетки



ВПЧ-018 В-клетки



ВПЧ-018 CD4+ Т-клетки



CD4+ Т-клетки, экспрессирующие, как минимум, два разных цитокина (CD40L, ИФНγ, ИЛ-2 или ФНОα). Ответ В-клеток памяти измеряли у пациентов с определяемым уровнем В-клеток. Окрашивание внутриклеточных цитокинов к ВПЧ-16, Когорта СП для оценки иммуногенности

Выводы по исследованию HPV-070 M7

- Иммуногенность при применении 2 доз бивалентной вакцины в отношении ВПЧ 16 и ВПЧ 18 не ниже таковой при 3-дозовой схеме
- 2-дозовая схема вызывает Т- и В-клеточный иммунный ответ, сравнимый с таковым при 3-дозовой схеме
- Гуморальный ответ к ВПЧ 31 и 45 сравним с таковым в группе 3 доз
- Показан приемлемый профиль безопасности бивалентной вакцины при применении 2 доз, как и при применении 3 доз

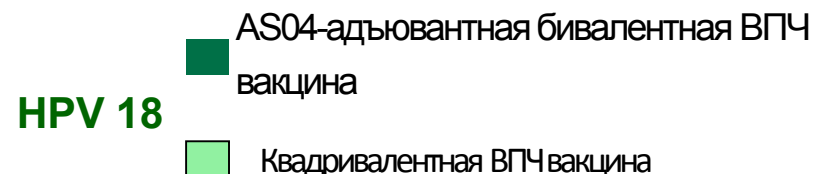
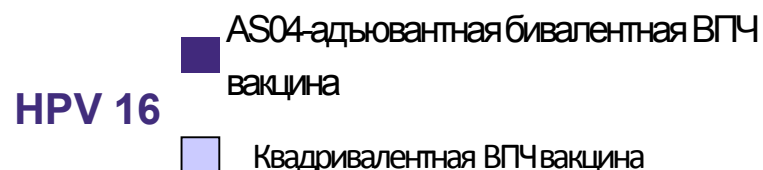
Рекомендации ВОЗ по применению 2х дозовых схем

- ВОЗ рекомендует 2х дозовую схему иммунизации против ВПЧ для девочек, если вакцинация начинается до 15 лет.
- Минимальный интервал между двумя дозами составляет 6 мес.
- Если иммунизация начинается после 15-летнего возраста, необходимо применять 3х дозовую схему
- 3х дозовая схема (0, 1-2, 6 месяцев) рекомендуется для иммунокомпрометированных лиц, включая ВИЧ-инфицированных

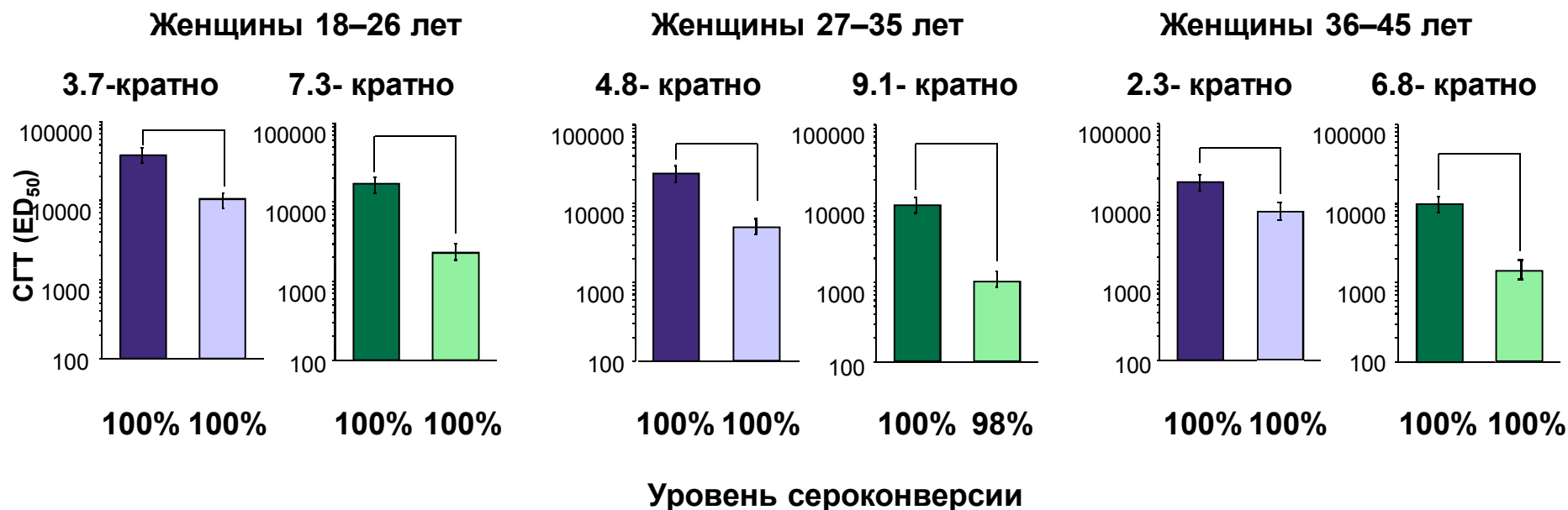
* Доступно на : <http://www.who.int/wer/2014/wer8921.pdf?ua=1> (accessed January 2015)

**ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВПЧ- ИНФЕКЦИИ
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ИММУНОГЕННОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ,
БЕЗОПАСНОСТИ**

HPV-010: Образование нейтрализующих антител к ВПЧ 16 и 18: СГТ, отношение СГТ и уровень сероконверсии¹



Когорты по протоколу исследования:

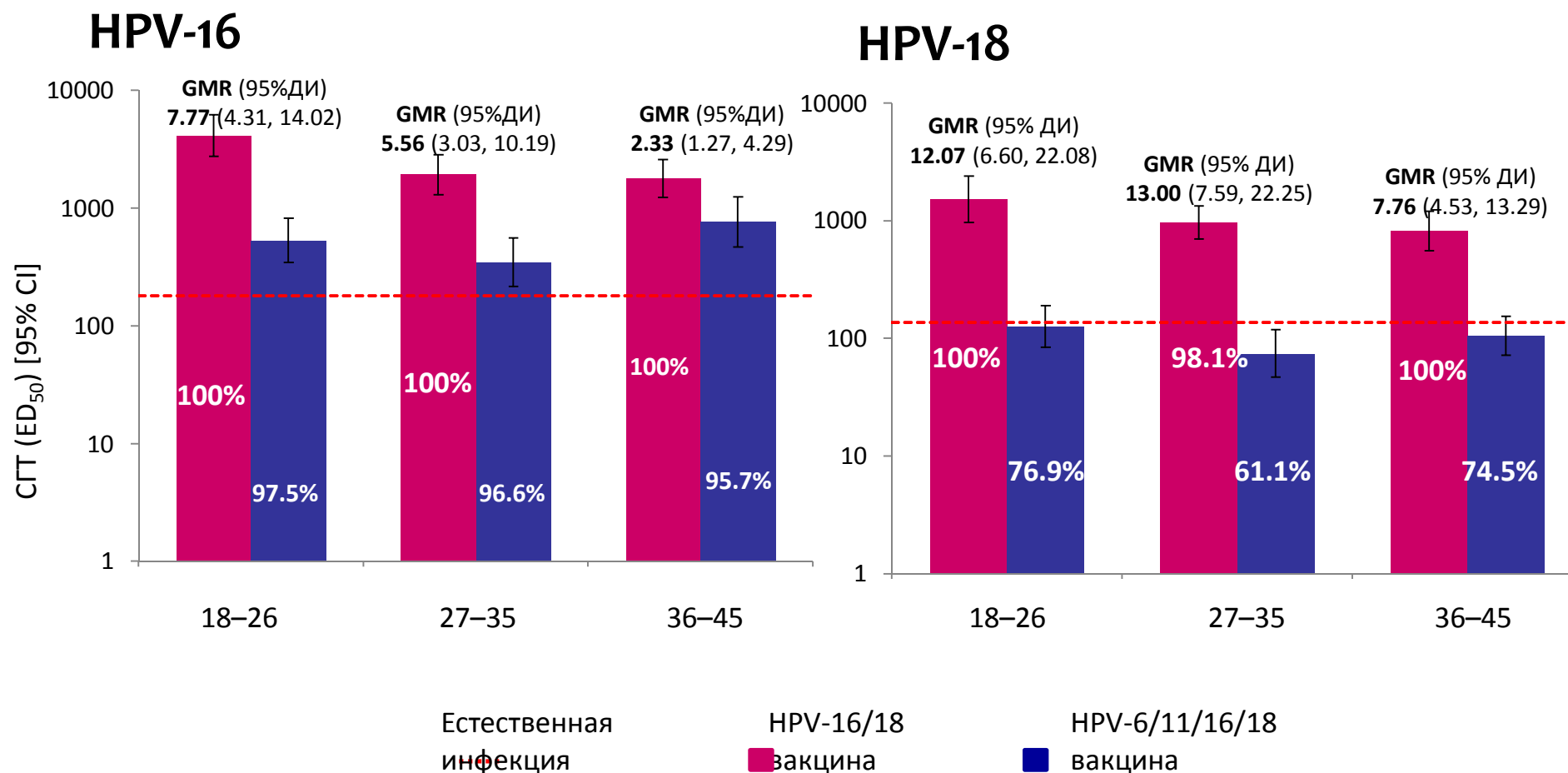


Все когорты перед началом исследования были серонегативны в отношении ВПЧ (по критерию PBNA) и ДНК-негативны.

СГТ = среднее геометрическое титров антител
PBNA = реакция нейтрализации псевдовироионов.

Нейтрализующие антитела (PBNA) 60 месяц (M60 АТР когорта*)

HPV-010



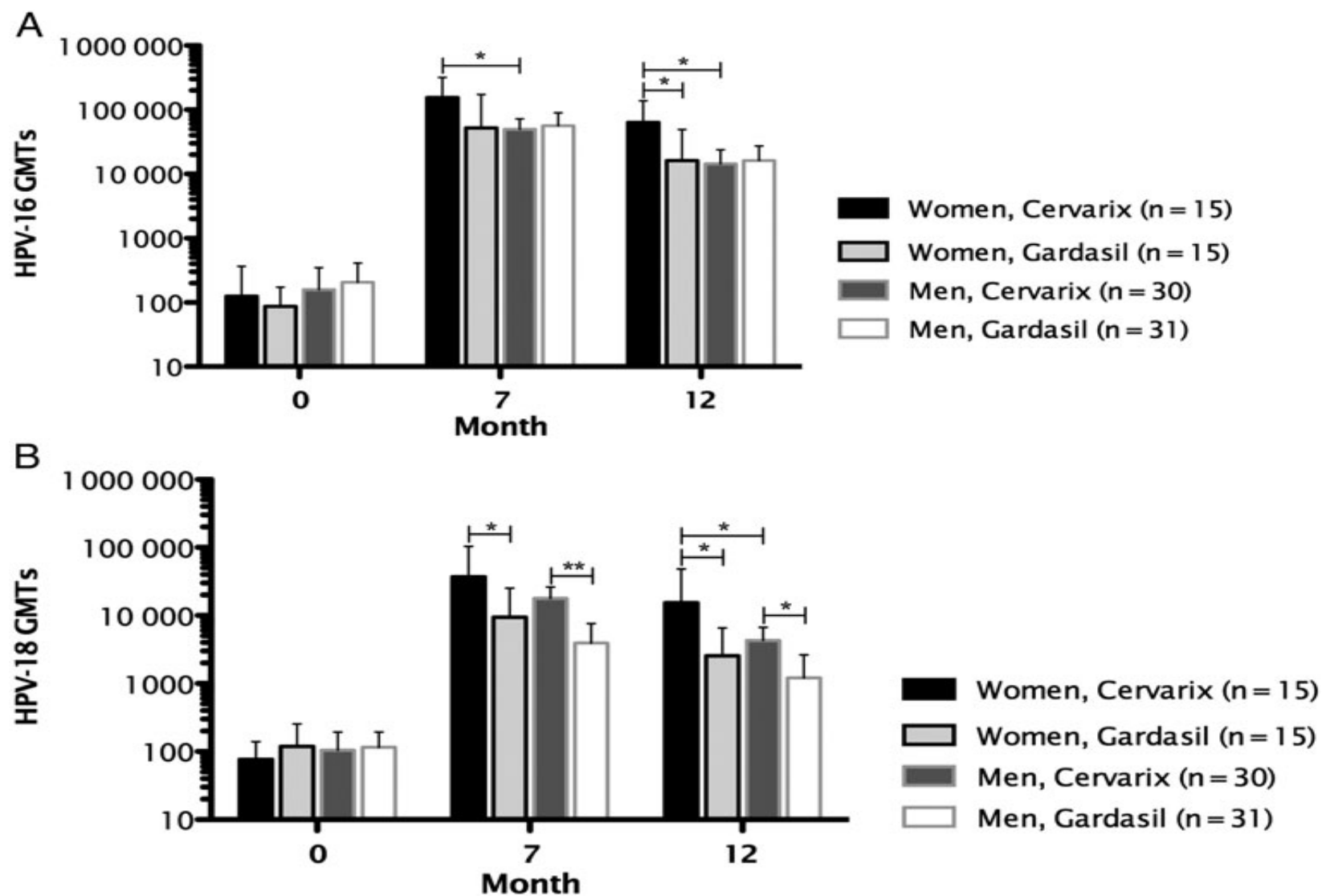
АТР в соответствии с протоколом группа по иммуногенности= HPV DNA-негативные и серонегативные по основным типам HPV. ДИ, доверительный интервал; GMR среднеегеометрическое соотношение (GMT in the HPV-16/18 group over GMT in the HPV-6/11/16/18 group); CIT, среднеегеометрические титры; PBNA, реакция нейтрализации псевдовироионов. For each antigen, positivity was defined as a sample dilution ≥ 40 . Естественная инфекция= 137.3 ED₅₀ для HPV-18 нейтрализующих антител (Einstein *et al.*, *Hum Vacc* 2009; 7:1343-1358).

Исследование HPV-071: не меньшая эффективность 2D вакцины Церварикс в сравнении с 2 D вакцины Гардасил , введенных в возрасте 9-14 лет (M7)

Уровень сероконверсии и титр антител к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в ответ на введение 2х доз вакцины Церварикс не меньше, чем в ответ на введение 2х доз вакцины Гардасил (Сх_2D против Gard_2D) через один месяц после введения последней дозы у первоначально серонегативных субъектов (АТР-I)

	Церварикс-2 дозы		Гардасил 2 дозы		Соотношение
	N	СГТ (МЕ/мл)	N	СГТ(МЕ/мл)	Церв-2д/Гард 2д
Anti-HPV-16	330	8244.1	322	4807.4	1,71
Anti-HPV-18	334	5277.4	333	1653.5	3,2
	Церварикс 2 дозы		Гардасил 3 дозы		Церв2 д/Гард 3д
Anti-HPV-16	330	8244.1	327	5056.0	1,6
Anti-HPV-18	334	5277.4	331	1207.2	4,4

Сравнение бивалентной и квад্রивалентной вакцины против ВПЧ-инфекции в ВИЧ-инфицированной популяции (3-дозовая схема) (независимые данные)



ВОВЛЕЧЕНИЕ СИСТЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В ВПЧ-ВАКЦИНАЦИЮ



Эта информация предназначена специалистам в области здравоохранения, исключительно для образовательных целей и НЕ ДОЛЖНА использоваться в каких-либо программах стимулирования сбыта.

Позиция ВОЗ в отношении вакцин для профилактики ВПЧ-инфекции¹:

«Вакцины для профилактики ВПЧ-инфекции должны вводиться как часть согласованной стратегии для предотвращения рака шейки матки и других связанных с ВПЧ заболеваний»

Национальные рекомендации по вакцинации против РШМ у девочек и женщин¹

Возраст	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Македония		Бесплатная вакцинация доступна для всех женщин 9–26 лет в сертифицированных государственных и частных гинекологических клиниках																	
Лихтенштейн	Вакцинация женщин 9–26 компенсируется программами обязательного мед страхования																		
США																			
Греция																			
Канада ^{1,2}																			
Франция																			
Швейцария ¹																			
Бельгия ^{1,4}																			
Великобритания																			
Люксембург																			
Германия ¹																			
Швеция ⁵																			
Норвегия																			
Нидерланды ¹																			
Дания ¹																			
Испания ^{3,6}		1–2 девочек 11–15 лет																	
Румыния																			
Италия ⁶					5 из 21 региона: 15лет (1 регион); 16 лет (3 региона); 18+25лет (1 регион)														
Ирландия ⁷																			
Португалия																			
Словения																			
Латвия ⁸																			
Австралия											2-летняя навёрстывающая программа закончилась в Дек 09								
Новая Зеландия																			
Абу-Даби																			
Малайзия																			
Панама																			

¹Женщины более старшего возраста на индивидуальной основе; ²Квебек: вакцинация 10-13-летних в школах и 14-17-летних в мед учреждениях, ни одна провинция не финансирует вакцинацию старше 18 лет; ³Региональная администрация; ⁴Рекомендация только для первичной когорты от 10-13 лет, на практике вакцинация в 12 лет с навёрстывающей до 18 лет; ⁵Вакцинация 12-летних в школах и 13-18 летних по требованию в мед учреждениях, финансирование программ для 13–18-летних Национальной Страховой программой по фармацевтическим продуктам; ⁶Некоторые регионы имеют дополнительные программы навёрстывающей вакцинации; ⁷Рекомендации по вакцинации девочек 9–26лет; ⁸Вакцинация началась в сентябре 2010; ⁹Валовый национальный доход на душу населения, 2008, Atlas method (<http://siteresources.worldbank.org/DATASTATISTICS/Resources/GNIPC.pdf>)

Основной возраст

Навёрстывающий

1. Адаптировано из: «Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т.Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.: ил.».

- Международный опыт: **более 40 стран** включили вакцинацию против РШМ/ВПЧ-инфекции в Национальные календари иммунопрофилактики
- Российский опыт: **20 региональных программ** вакцинопрофилактики РШМ / ВПЧ-инфекции, вакцина в региональных календарях вакцинопрофилактики
- Разработана фармакоэкономическая модель для России, ожидаемые предотвращенные потери – порядка **19 млрд. руб. в год¹**

Следующий шаг

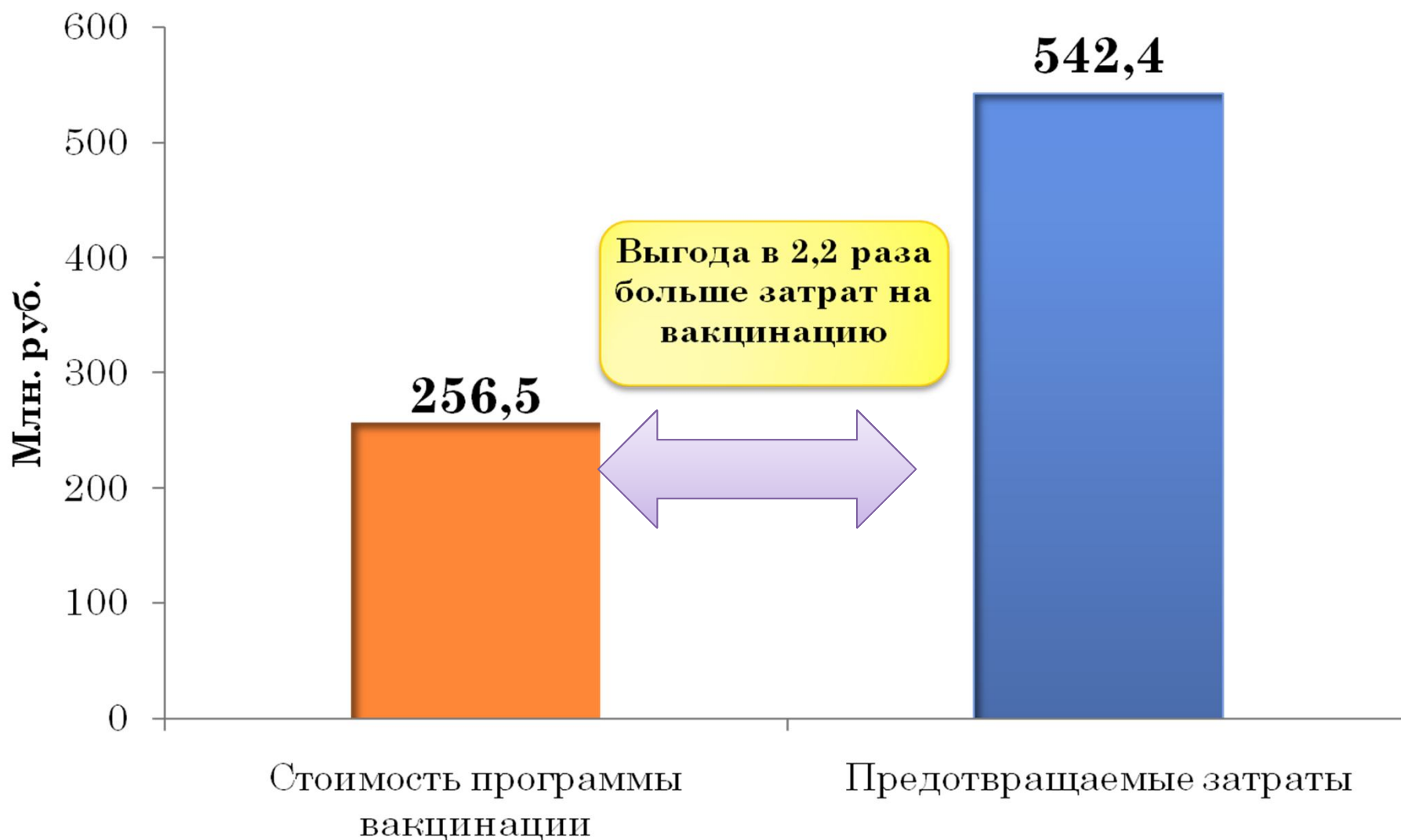


Рекомендовать включение вакцинации против РШМ в Национальный календарь профилактических прививок

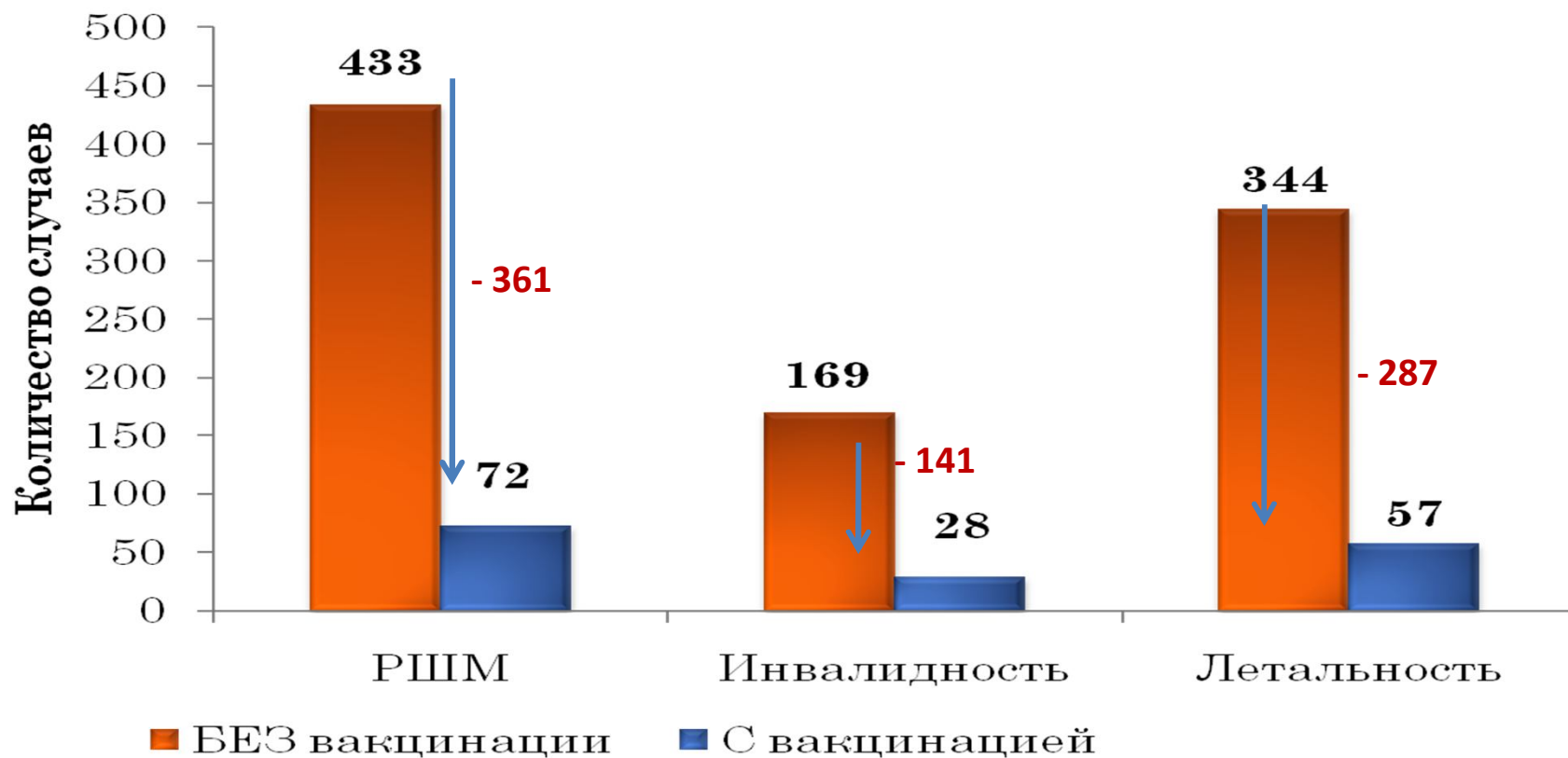
*1 «Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с. : ил.».

. 2. Адаптировано из: Шаханина И.Л., Намазова-Баранова Л.С., Краснопольский В.И. и др. Экономический анализ применения вакцины против вируса папилломы человека в Москве // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.-2010.-№5(54).-С69-74. (ежегодный размер предотвращенного ущерба с учетом не прямых затрат и при условии, что вся женская популяция была привакцинирована преэкспозиционно)

СТОИМОСТЬ ПРОГРАММЫ ВАКЦИНАЦИИ И ВЫГОДА ОТ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ (В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, МЛН. РУБ.)



СОКРАЩЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО БРЕМЕНИ (В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ, КОЛ-ВО СЛУЧАЕВ)



***Сегодня есть возможность защитить
поколение девочек, девушек, женщин,
от заболеваний, обусловленных ВПЧ...***

**РАКА ШЕЙКИ
МАТКИ**



**РАКА ВУЛЬВЫ,
РАКА ВЛАГАЛИЩА**

