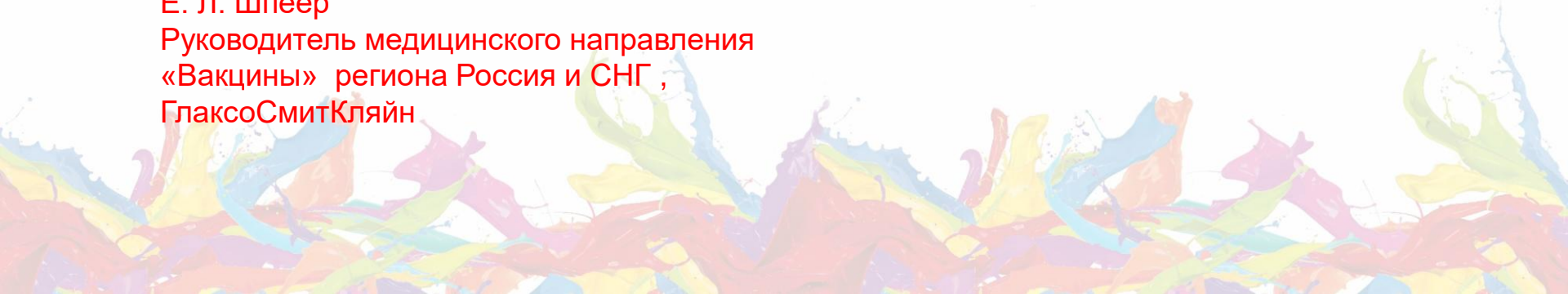


# **Роль вакцинации в профилактике предрака и рака шейки матки. Мировой опыт**

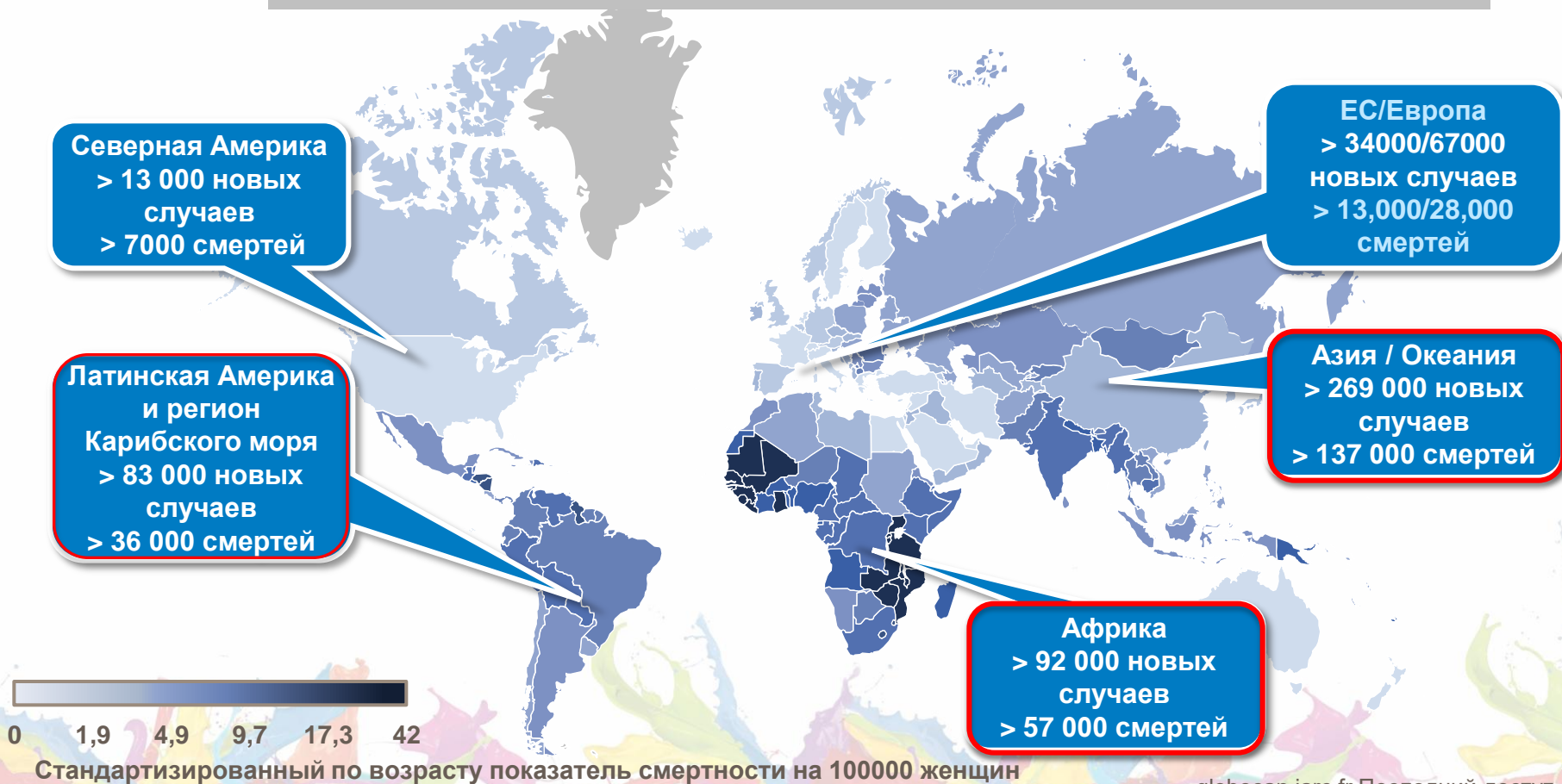
Е. Л. Шпеер  
Руководитель медицинского направления  
«Вакцины» региона Россия и СНГ,  
ГлаксоСмитКляйн



# Заболеваемость раком шейки матки в мире

Каждую минуту в мире у одной женщины диагностируют рак шейки матки

Каждые 2 минуты одна женщина умирает от рака шейки матки

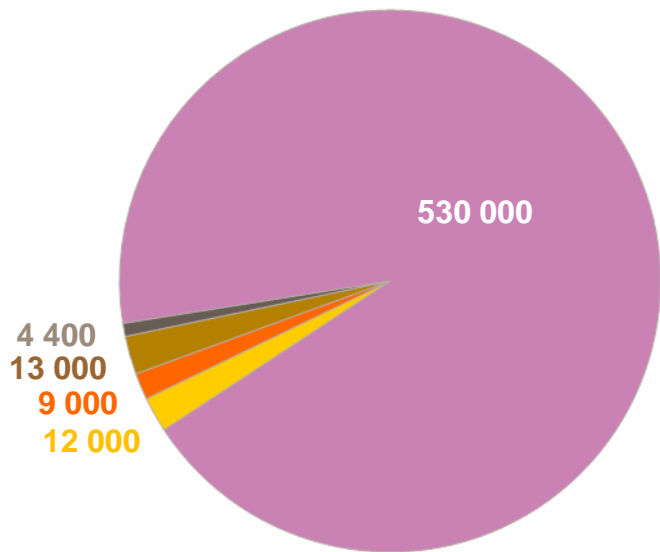


globocan.iarc.fr Последний доступ  
Окт 2014

# Бремя заболеваемости злокачественными заболеваниями, обусловленными ВПЧ: рак шейки матки - наибольшее число случаев

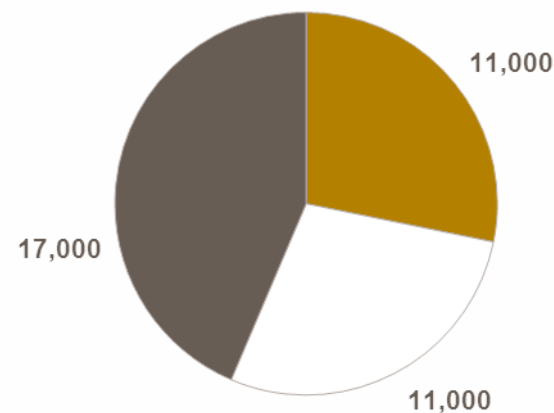
568400 случаев злокачественных заболеваний, связанных с ВПЧ у женщин / год

93%



39 000 случаев злокачественных заболеваний, связанных с ВПЧ у мужчин / год

7%



■ Шейка матки 
 ■ Вульва 
 ■ Влагалище 
 ■ Анус 
 ■ Ротоглотка 
 ■ Пенис

- 90% случаев злокачественных заболеваний, обусловленных ВПЧ, приходится на женщин
- > 90% этих случаев у женщин составляет рак шейки матки

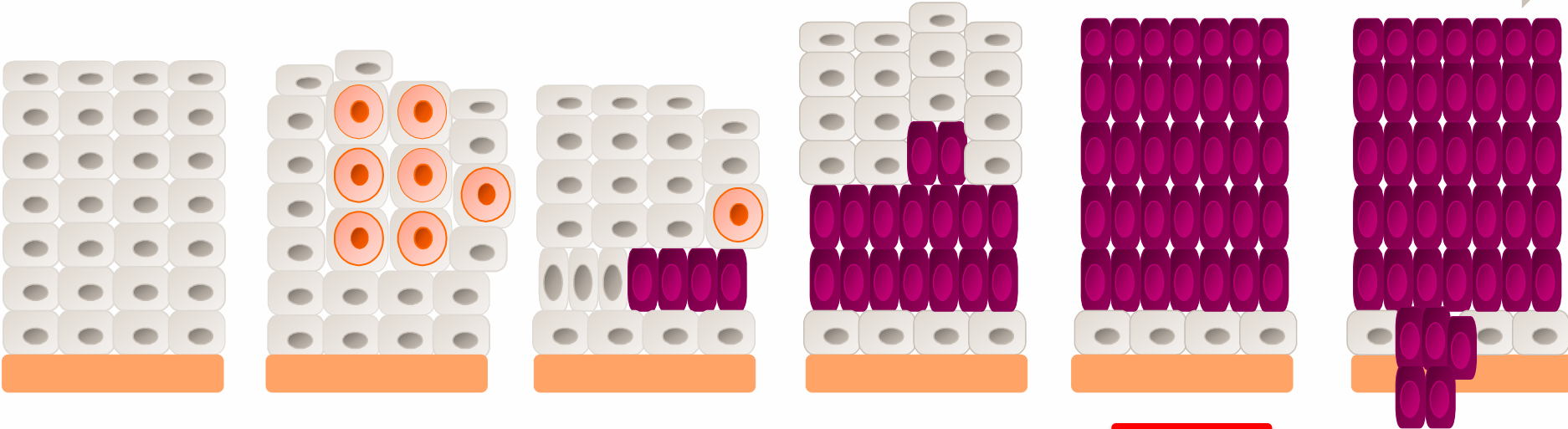
ВПЧ=вирус папилломы человека

# Патогенез: от ВПЧ-инфекции до рака шейки матки: ЦИН3 является непосредственным предшественником инвазивного рака шейки матки

## ПРОГРЕССИРОВАНИЕ\*

Месяцы

Годы



Нормальный  
эпителий

ВПЧ инфекция  
Койлоцитоз

ЦИН1

ЦИН2

**ЦИН3**

Инвазивный  
рак

LSIL / ASCUS

HSIL

## РЕГРЕССИЯ

\* С увеличением вероятности интеграции вирусной ДНК в геном  
CIN/ЦИН-цервикальная интраэпителиальная неоплазия; LSIL-плоскоклеточное поражение шейки матки низкой степени;  
ASCUS атипичные клетки плоского эпителия неясной значимости; HSIL- плоскоклеточное поражение шейки матки  
высокой степени

Burd. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:1–17; Solomon *et al. JAMA* 2002;287:2114–2119

# Наиболее часто встречающиеся типы ВПЧ при РШМ и поражениях высокой степени

Поражение высокой степени  
(HSIL, включает ЦИН2 и3)

Инвазивный рак шейки  
матки

Чем выше степень поражения, тем чаще встречается ВПЧ-16 и -18<sup>1</sup>.

48%

- От 25% при поражениях низкой степени <sup>2,3</sup> до 70% при инвазивном раке шейки матки <sup>3</sup> (51%, в CIN2/3 + <sup>3</sup>).

- Остальные 30% случаев рака шейки матки связаны с другими высоко-онкогенными типами ВПЧ

57%

■ ВПЧ 16 ■ ВПЧ 18 ■ Другие

- ≈ 52% поражений высокой степени вызваны ВПЧ 16 или ВПЧ 18
- ≈ 73% инвазивного рака шейки матки вызваны ВПЧ 16 или ВПЧ 18

# Профилактика ВПЧ-инфекции: стратегия двойного подхода

- Скрининг выявляет существующие предраковые поражения
- Вакцинация потенциально предотвращает их, и проводится в первую очередь



ББ

# Конструкция вакцины Церварикс®

## Антигены



L1 VLP ВПЧ 16

L1 VLP ВПЧ 18

Высокоочищенные антигены, собирающиеся в вирусоподобные частицы

Гидроксид алюминия  
(Al(OH)<sub>3</sub>)

+

**MPL**  
Иммуно-стимулятор

Адьювантная система  
AS04

Антигены, генерирующие защитный иммунный ответ

Улучшенный иммунный ответ: развивается раньше, более обширный (перекрестная защита), более сильный и более длительный

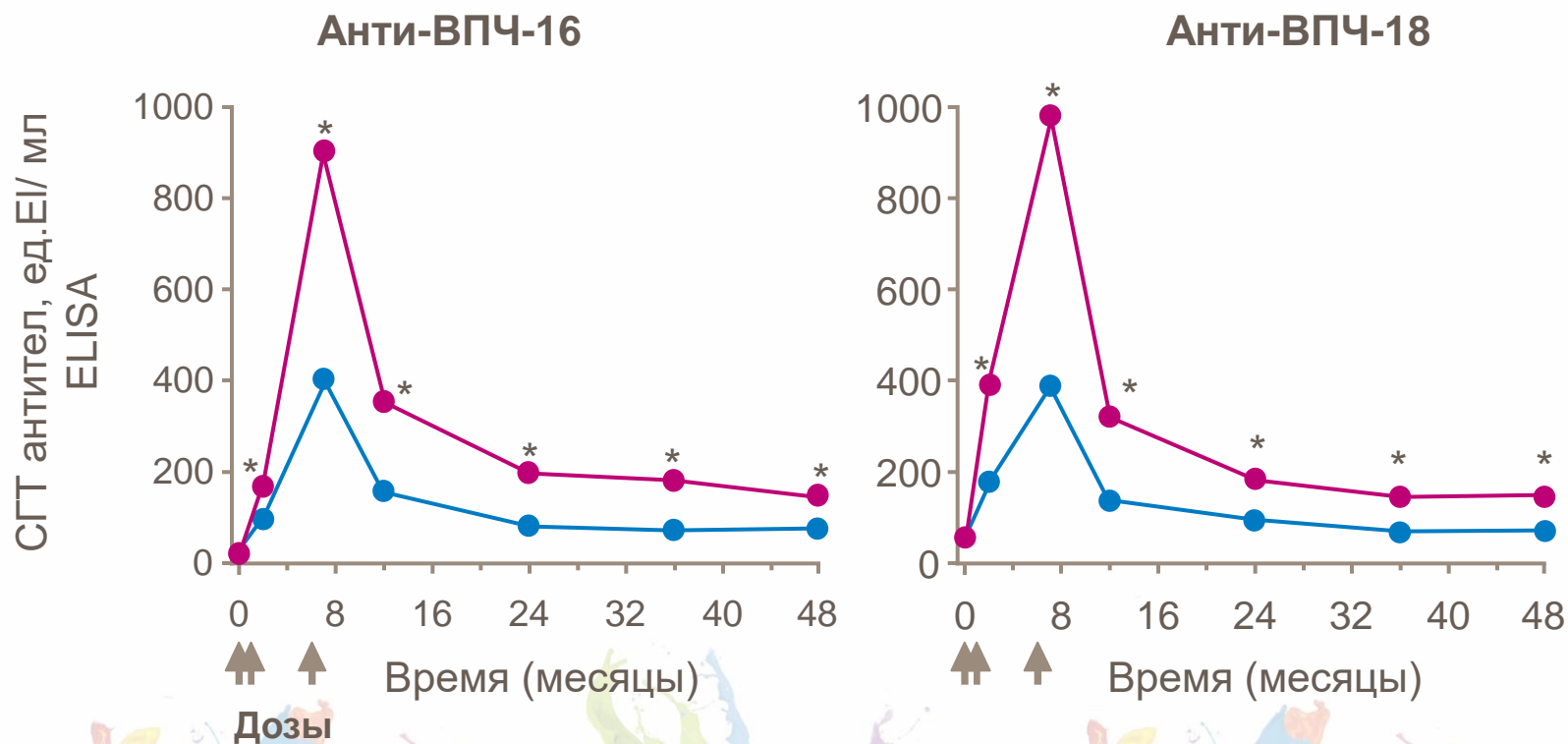
Оптимизированная  
и стабильная  
морфология  
вирусоподобных  
частиц<sup>1</sup>

Выраженный,  
длительный  
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

# Какие дополнительные преимущества дает адъювант AS04?

Формулировка вакцины с AS04 по сравнению с формулировкой той же вакцины, содержащей только Al(OH)<sub>3</sub>

● AS04: ● Al(OH)<sub>3</sub>

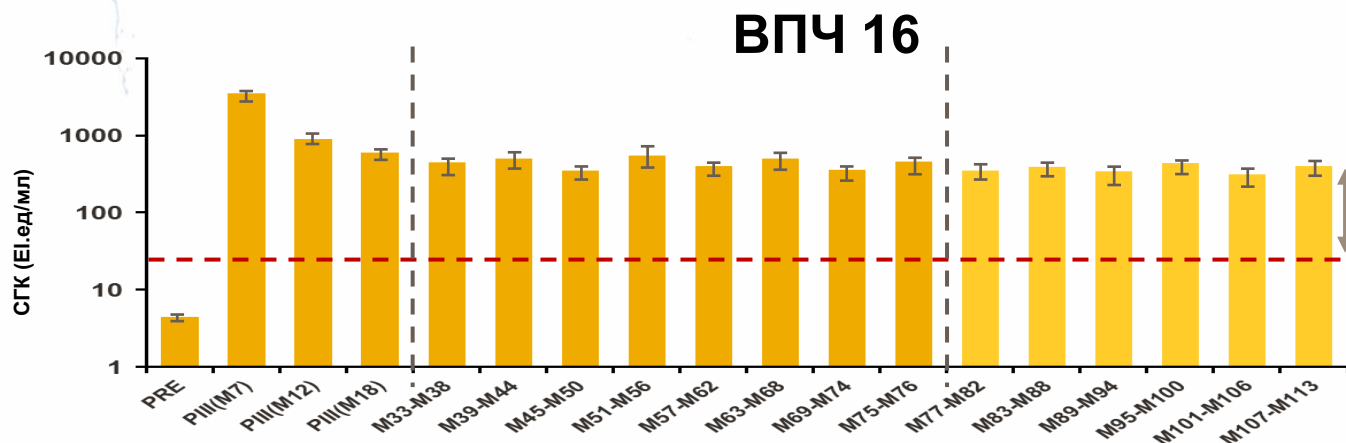


\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); СГТ- средние геометрические титры; Al(OH)<sub>3</sub>, гидроксид алюминия; ELISA- Твердофазный иммуноферментный метод



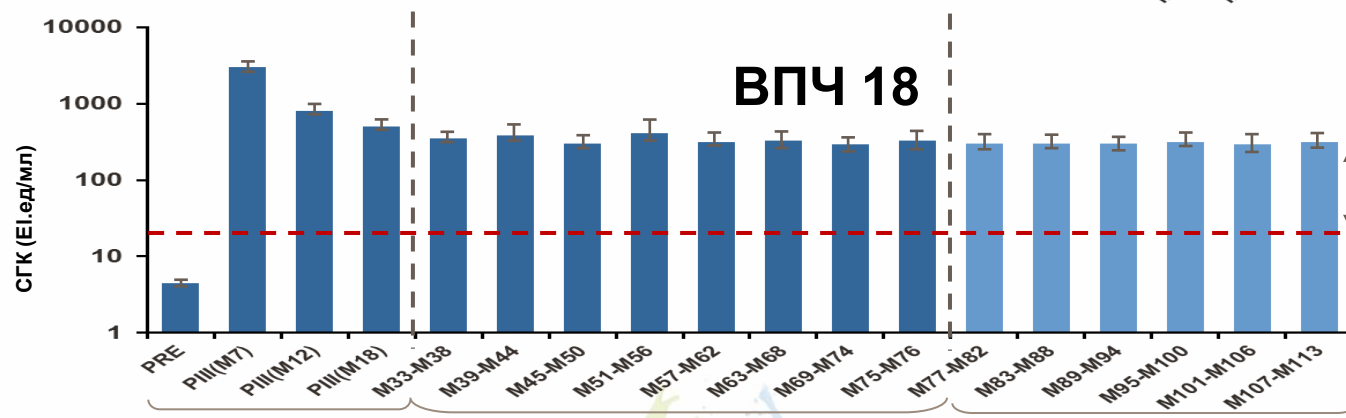
# Высокие и стабильные титры анти-ВПЧ 16 и 18 антител вплоть до 9,4 лет после вакцинации

Исследование HPV-001/007/023



100% серопозитивность

≥ 10 раз выше, чем при естественной инфекции



100% серопозитивность

≥ 10 раз выше, чем при естественной инфекции

Исследование 001

Исследование 007

Исследование 023

— = уровень антител при естественной инфекции

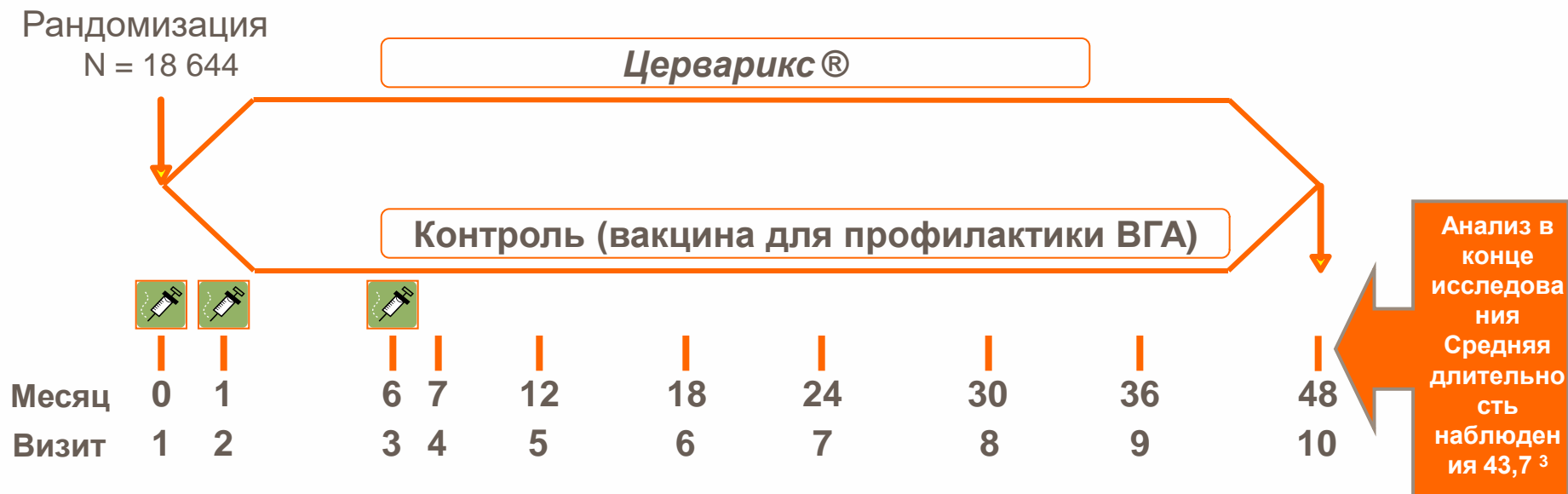
PRE = до вакцинации;

СГТ=среднегеометрический титр антител, метод ELISA

Adapted from Roteli-Martins et al. Hum Vaccin Immunother 2012;8:390–397; Cervarix® Summary of Product Characteristics 2014

# Исследование эффективности III фазы (PATRICIA\*)

Включено **18644** женщин (в возрасте **15-25 лет**), двойное-слепое, рандомизированное 1:1, вакцина сравнивалась с контролем (вакцина против гепатита А)



ВПЧ=вирус папилломы человека

1. Paavonen *et al. Lancet* 2007;369:2161–170; 2. Paavonen *et al. Lancet* 2009;374:301–04;
3. Lehtinen *et al. Lancet Oncol* 2012;13:89–99.

\*PATRICIA, Papilloma TRIal against Cancer In young Adults

# PATRICIA: Результаты эффективности в отношении поражений высокой степени, связанных с ВПЧ-16/18

## ВПЧ-наивные женщины

- Получили  $\geq 1$  дозу
- Регистрация случаев  $\geq 1$  дня после дозы 1
- Исходно:
  - Нормальная цитология
  - Негативны в отношении ДНК 14 типов ВПЧ\*
  - Серонегативны по ВПЧ-16 и -18

ВПЧ-наивные: напоминает популяцию молодых девушек до начала половой жизни (основная целевая группа для программ вакцинации)

Конечная точка	Случаи в группе получивших вакцину N = 5 466	Случаи в контрольной группе N = 5 452	Эффективность вакцины, %	95% ДИ
ЦИН 2+	1	97	99,0	94,2-100,0
ЦИН 3+	0	27	100,0	85,5-100,0

ВПЧ=вирус папилломы человека; ЦИН=цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

# **PATRICIA: Профилактическая эффективность в отношении поражений высокой степени, независимо от типа ВПЧ в поражении**

## **ВПЧ-наивные женщины\***

<b>Конечная точка</b>	<b>Случаи в группе получивших вакцину N = 5 466</b>	<b>Случаи в контрольной группе N = 5 452</b>	<b>Эффективность вакцины, %</b>	<b>95% ДИ</b>
<b>ЦИН 2+ вне зависимости от типа ВПЧ в поражении *</b>	61	172	64,9	52,7-74,2
<b>ЦИН 3+ вне зависимости от типа ВПЧ в поражении</b>	3	44	93,2	78,9-98,7

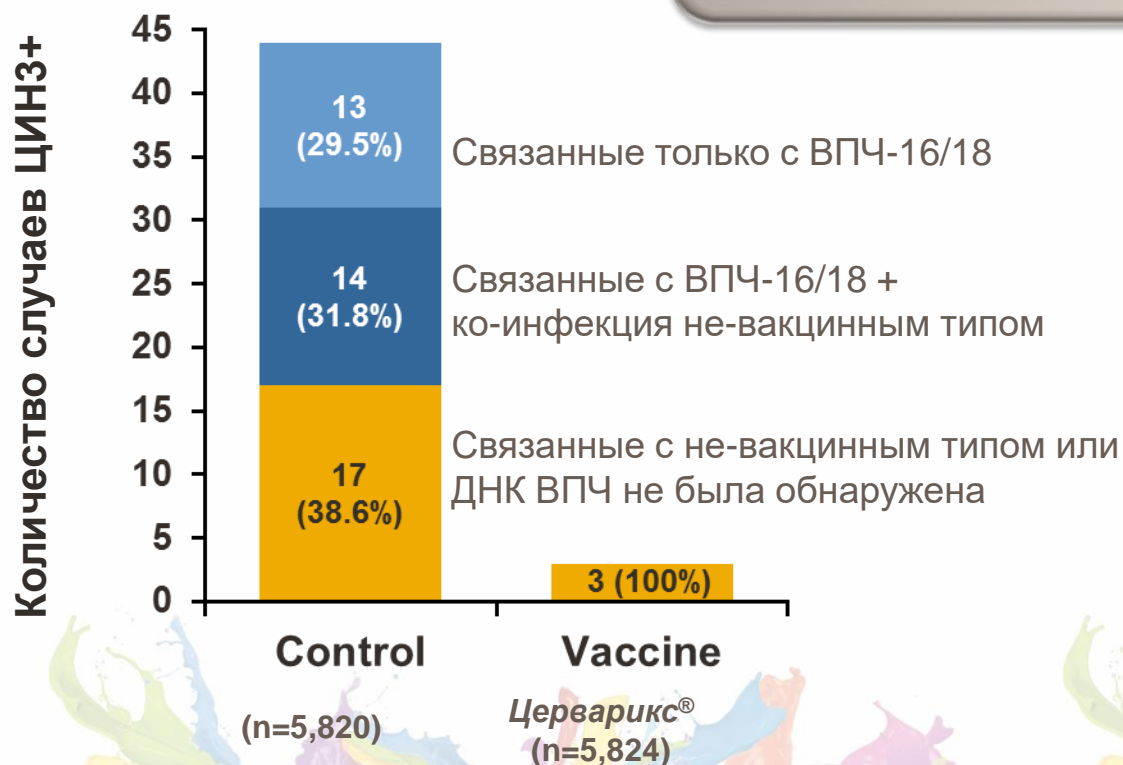
\* ВПЧ-наивные когорта: женщины (15-25 лет), исходно без признаков ВПЧ-инфекции высокоонкогенными типами, получившие  $\geq 1$  дозы вакцины, исходно с нормальной цитологией, и исходно негативные в отношении ДНК ВПЧ 14 высокоонкогенных типов ВПЧ и серонегативных по ВПЧ 16/18

# Для вакцины Церварикс® была показана 93% профилактическая эффективность в отношении ЦИН3+ вне зависимости от типа ДНК в поражении

## ВПЧ-наивные женщины \*

Данные исследования  
PATRICIA §

снижение на 93.2%



ВПЧ=вирус папилломы человека;  
ЦИН=цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

§Средняя длительность наблюдения 43,7 месяца  
\*ВПЧ-наивные женщины (15-25 лет), исходно без признаков ВПЧ-инфекции высокоонкогенными типами, получившие ≥ 1 дозы вакцины, исходно с нормальной цитологией, и исходно негативные в отношении ДНК ВПЧ 14 высокоонкогенных типов ВПЧ и серонегативных по ВПЧ 16/18.

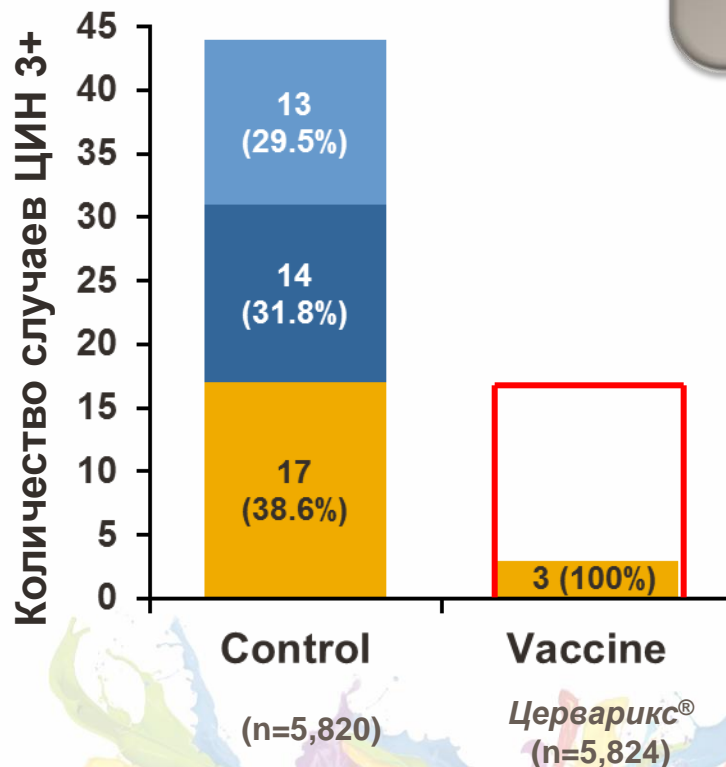
# Для вакцины Церварикс® была показана 93% профилактическая эффективность в отношении ЦИН3+ вне зависимости от типа ДНК в поражении

Вакцина Церварикс® обеспечивает защиту шире, чем только против ВПЧ-16 и -18

снижение на 93.2%

## ВПЧ-наивные женщины\*

Исследование  
PATRICIA §



ВПЧ=вирус папилломы человека;  
ЦИН=цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

§Средняя длительность наблюдения 43,7 месяца  
\* ВПЧ-наивные женщины (15-25 лет), исходно без признаков ВПЧ-инфекции высокоонкогенными типами, получившие ≥ 1 дозы вакцины, исходно с нормальной цитологией, и исходно негативные в отношении ДНК ВПЧ 14 высокоонкогенных типов ВПЧ и серонегативных по ВПЧ 16/18.

# Вакцинация против рака шейки матки: схема назначения вакцины Церварикс

Возраст 15 лет и старше (до 55 лет):

- 3 дозы по 0,5 мл по схеме 0, 1, 6 месяцев\*

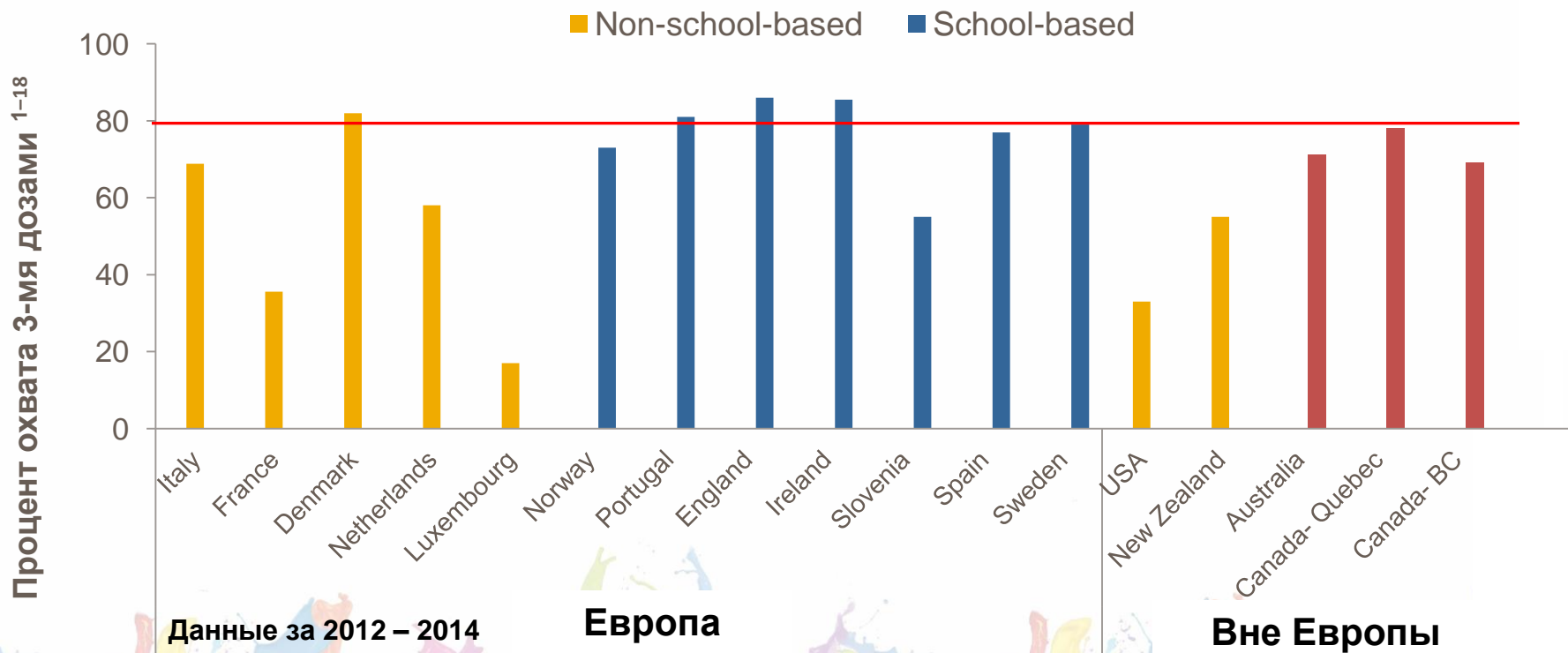
Возраст от 9 до 14 лет включительно:

- 3 дозы по 0,5 мл по схеме 0, 1, 6 месяцев
- **2 дозы по 0,5 мл по схеме 0, месяцев (между 5-м и 7-м месяцами после первой дозы)**

\*При необходимости вторая доза может быть введена между 1-м и 2,5 месяцами после введения первой дозы, третья доза – между 5-м и 12-м месяцами после введения первой дозы.

# Опыт программ ВПЧ-вакцинации девочек-подростков с использованием 3-дозовой схемы

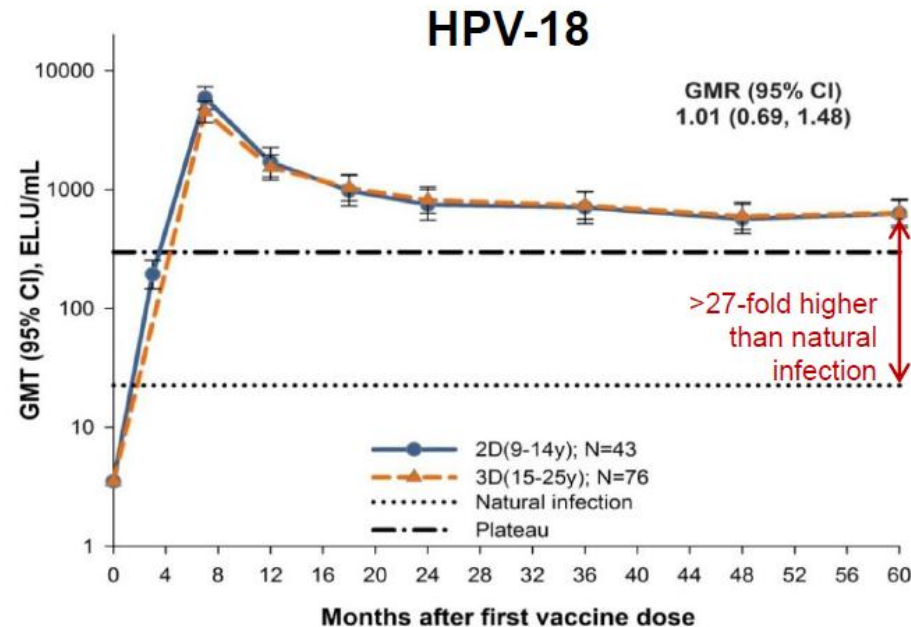
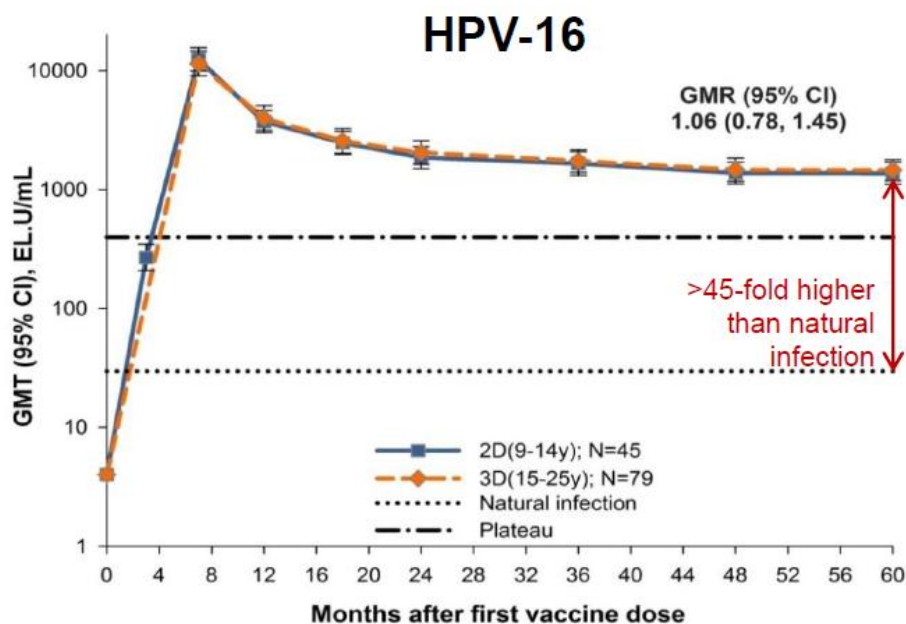
- Наиболее высокий охват прививками обычно достигается в школьных программах вакцинации
- В большинстве национальных программ иммунизации не достигается достаточный охват чтобы достичь значительного снижения заболеваемости



Istituto Superiore di Sanità (ISS). 2013; 2. Institut de Veille Sanitaire. 2013; 3. Statens Serum Institut. 2012; 4. RIVM report. 2013; 5. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012; 6. Norwegian Institute for Public Health. 2013; 7,11,18. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. HPV and related diseases reports. 2014; 8. Gov.uk. Annual HPV vaccine coverage in England: 2012/2013. 2013; 9. Health Service Executive. HPV vaccine uptake in Ireland: 2011/2012. 2013; 10. Seme K, et al. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2013; 22:21–25; 11. Smittskyddsinstitutet. 2013; 12. CDC. *MMWR* 2013; 62:591–595; 13. New Zealand Ministry of Health. 2013; 14. Department of Health and Ageing. 2013; 15. Bulletin FlashVigie Août 2013; 16. BCCDC. 2013.



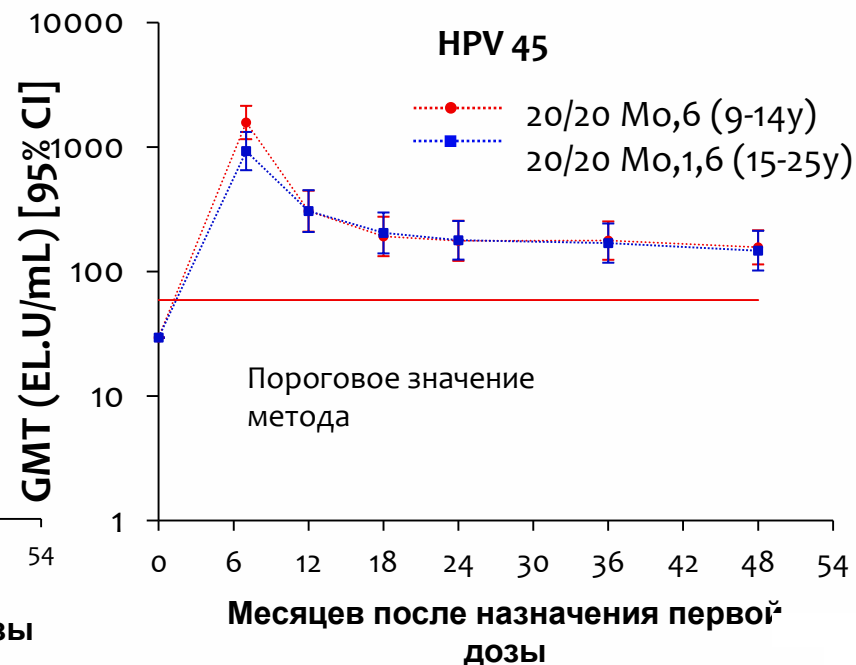
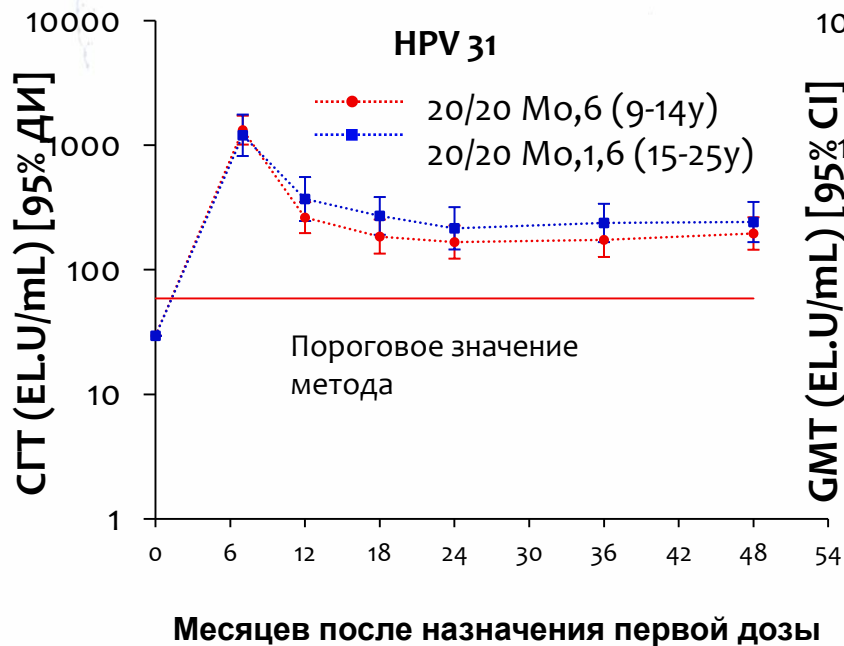
# Двудозовая схема применения Церварикс®: иммунный ответ на ВПЧ-16/18 не ниже, чем при назначении 3 доз (исследование HPV-048, 60 месяцев наблюдения)



- Кинетика антител сходна между двумя группами (9-14 vs 15-25 лет, ELISA)
- Концентрации антител выше, чем после естественной инфекции
- Все участницы серопозитивны начиная с месяца 7 и до конца наблюдения (60 месяцев)

CI: доверительный интервал; ELISA: твердофазный иммуноферментный метод. Уровень естественной инфекции = серопозитивные участницы, но с отрицательным ПЦР, с титрами антител 29.8 (ВПЧ-16) и 22.6 EL.U./mL (ВПЧ-18) в исследовании HPV-008 [Paavonen J *et al. Lancet* 2007;369:2161–70]. Plateau = GMTs at the plateau level in Study HPV-007 (Month 45–50 time point, females aged 15–25 years) were 397.8 (HPV-16) and 297.3 EL.U./mL (HPV-18) [HPV-007 Study Group *et al. Lancet* 2009;374:1975–85]. Romanowski *et al., Hum Vac Immunoth* 2014;10:5, 1–11

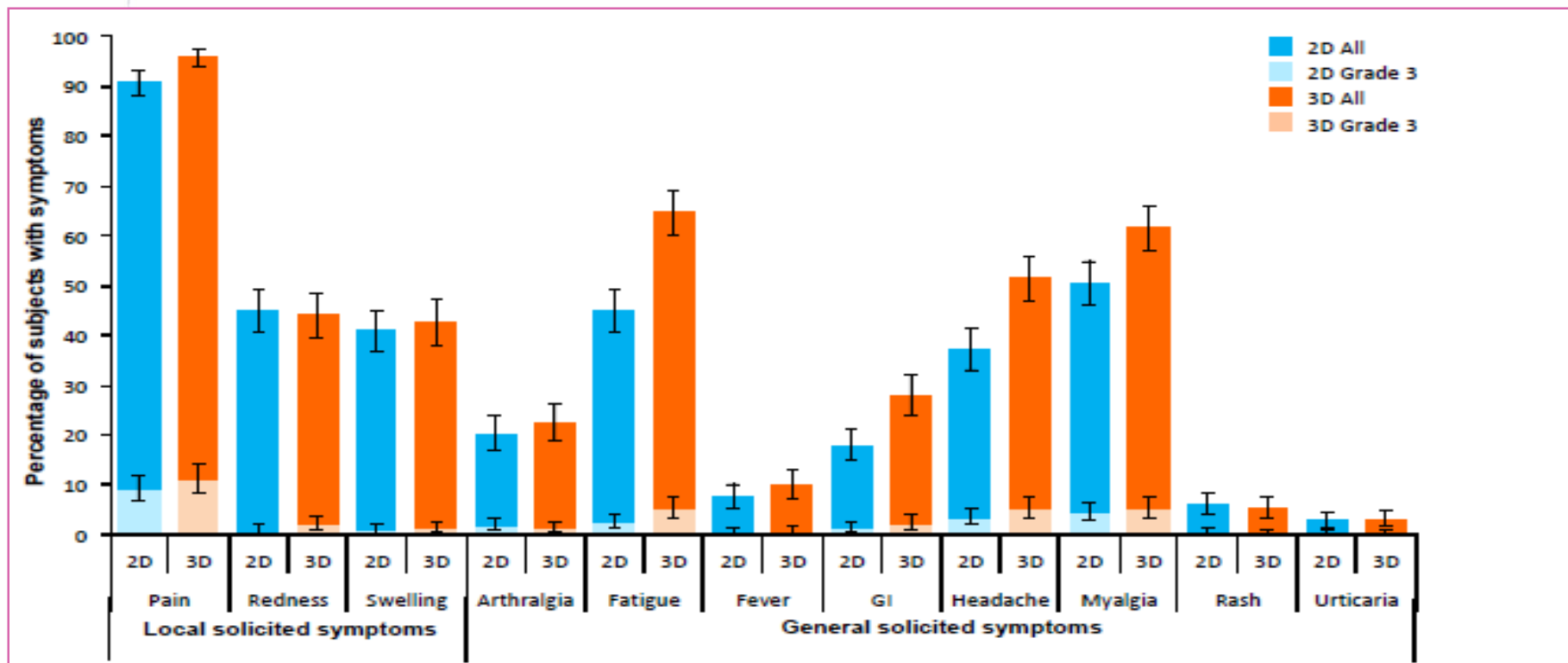
# Двухдозовая схема применения Церварикс®: персистирование антител для типов ВПЧ, не входящих в состав вакцины – 31 и 45 (исследование HPV-048 48 месяцев)



- 88.9% (3D) и 92.5% (2D) участниц серопозитивны в отношении ВПЧ-31 в М48
- 78.9% (3D) и 91.9% (2D) участниц серопозитивны в отношении ВПЧ- 45 в М48
- Одинаковый гуморальный ответ (ELISA) в обеих группах (9-14 vs 15-25 лет) для ВПЧ-31 и ВПЧ-45

# Профиль безопасности для 2-дозовой и 3-дозовой схем назначения (исследование HPV-070)

Частота возникновения местных опрашиваемых симптомов в течение 7-дневного периода наблюдения после вакцинации (на участника, общая когорта вакцинированных)



2D=2-дозы; 3D=3-дозы; GI=желудочно-кишечные; M=месяц. Лихорадка определялась как измеренная во рту или в подмышечной впадине  $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ; Лихорадка 3 степени  $>39^{\circ}\text{C}$ ; покраснение/припухлость 3 степени – реакция в месте инъекции в диаметре  $>50\text{ mm}$ ; для других симптомов, степень 3 расценивалась, если симптомы мешали обычной деятельности. Границы означают 95% доверительные интервалы

## 2-дозовая схема назначения: резюме

При сравнении иммуногенности и безопасности 2-дозной схемы (у 9-14 летних) со стандартной 3-дозной схемой (у 15-25 летних):

- **2 дозы вакцины Церварикс** обеспечивают формирование иммунитета против ВПЧ-16 и 18, не хуже чем **3 дозы**
- Наблюдается сходная кинетика антител для **ВПЧ-16 и 18**, а также не входящих в состав вакцины **ВПЧ-31 и 45**
- 2-дозовая схема индуцирует **Т- и В-клеточный иммунный ответ**, сопоставимый с 3-дозовой схемой.
- **Иммунный ответ является стойким, по крайней мере на протяжении 5 лет после вакцинации**
- **Приемлемый профиль безопасности как при 2-дозовой, так и при 3-дозовой схеме**

# Выводы



## Эпидемиология

- 70% РШМ вызваны ВПЧ типами 16 и 18, 30% оставшихся случаев вызваны другими высокоонкогенными типами <sup>1</sup>

## Конструкция вакцины Церварикс

- Вакцина Церварикс<sup>®</sup>, содержащая адъювантную систему AS04, индуцирует стойкий иммунный ответ <sup>2</sup>

## Результаты клинического исследования

- Для 3-дозовой схемы назначения вакцины Церварикс<sup>®</sup> было показано:
  - формирование выраженного и стойкого иммунитета против ВПЧ-16 и 18 вплоть до 9.4 лет <sup>3,4</sup> и стойкий перекрестный иммунитет против ВПЧ-31 и 45 вплоть до  $\approx 7$  лет<sup>5</sup>
  - 100% профилактическая эффективность в отношении ЦИН3+, связанных с ВПЧ 16 и 18\* <sup>6,7</sup>
  - 93.2% профилактическая эффективность в отношении ЦИН3+ вне зависимости от типа ВПЧ в когорте ВПЧ-наивных<sup>7</sup>
- У девочек 9-14 лет 2 дозы вакцины Церварикс обеспечивают формирование иммунитета против ВПЧ-16 и 18, **не хуже чем при 3 дозах**<sup>3</sup>

# Выводы

**Безопасность  
вакцины  
Церварикс®**

- Вакцина Церварикс® имеет приемлемый профиль безопасности<sup>5</sup> и положительное соотношение польза-риск<sup>6,7</sup>, что было подтверждено различными организациями (FIGO, WHO, EMA...) <sup>8-11</sup>

**Эффективность  
в реальной  
практике**

- Вакцина Церварикс® используется в национальных программах иммунизации в Нидерландах, Великобритании, Мексике, Аргентине, Южной Корее, Испании, Италии и др.