



**Образовательный семинар:
"Иммунопрофилактика рака
шейки матки–диалог врача и
родителей»**

*«Мероприятие проводится при финансовой
поддержке компании ГлаксоСмитКляйн»*

«Вакцинопрофилактика предрака и рака шейки матки»

Наталья Ефимовна Беляева

К.м.н.,
Региональный медицинский советник
«ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг

**Г. Хабаровск
16 июня 2016**

Содержание



1. Почему проблема РШМ актуальна?
2. Какова связь между РШМ и ВПЧ- инфекцией?
3. Как работает вакцина против ВПЧ- инфекции?
4. Какова эффективность вакцинации против РШМ?
5. Безопасна ли вакцинация против РШМ?
6. Достаточно ли длительность поствакцинального иммунитета?
7. Кому показана вакцинация против РШМ?

Рак шейки матки (РШМ) в России

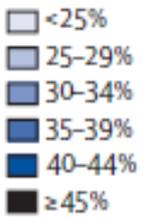


Статистика 2013г

- РШМ – это **31%** злокачественных новообразований женских половых органов и **5%** всех злокачественных опухолей
- Прирост заболеваемости за прошедшие 10 лет составил **25%**
- **15 427** случаев РШМ диагностировано
- **6 522** женщины в России умерло от РШМ
- РШМ – **главная причина смерти** женщин с онкологической патологией в **15-39 лет**

Каждый день в России 17 женщин умирают от рака шейки матки

Доля запущенных (III/IV) стадий РШМ



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



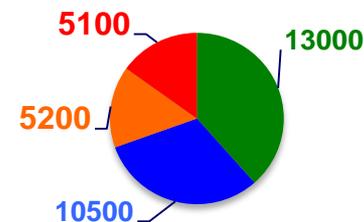
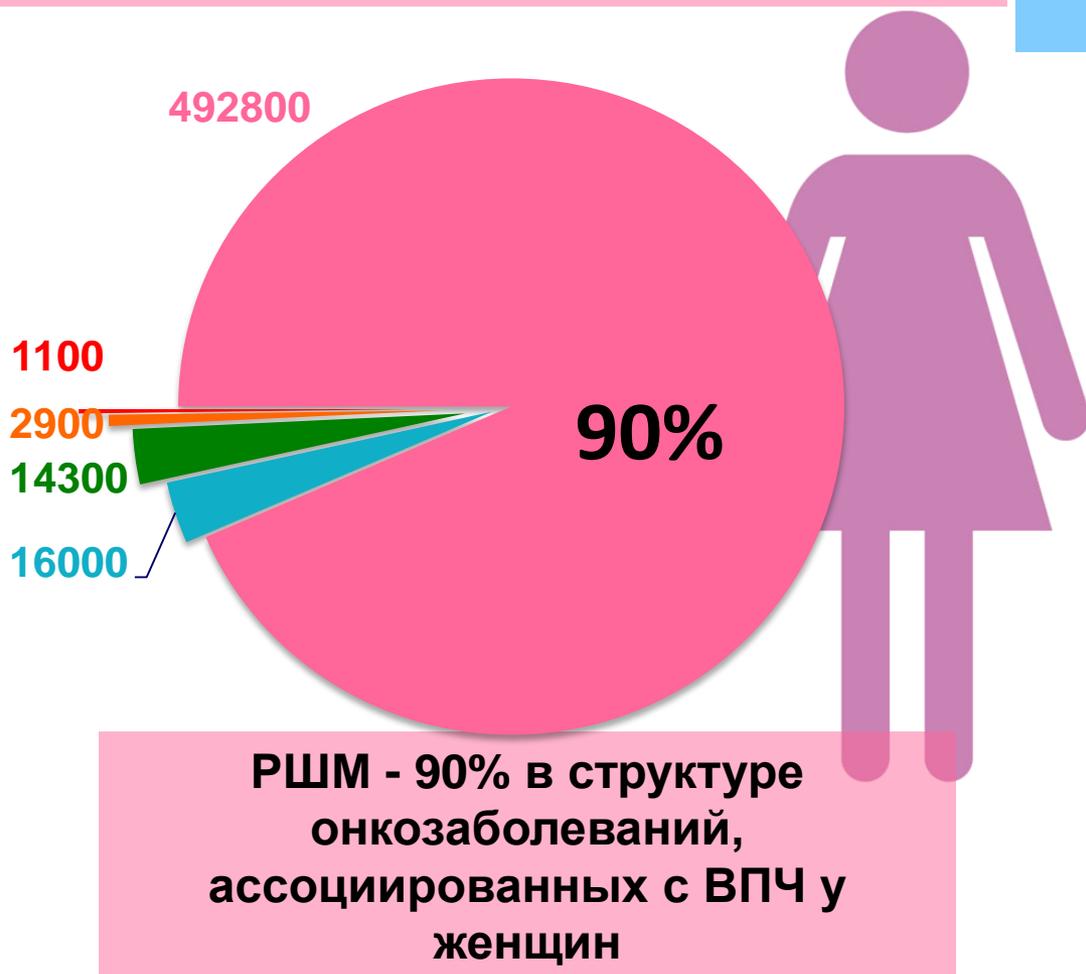
1 Ставрополь	5 Липетск	9 Рязань	13 Москва	17 Мордовия	21 кострома	25 Ульяновск	29 Татарстан	33 Челябинск
2 Воронеж	6 Тамбов	10 Новгород	14 Ярославль	18 Пенза	22 Н Новгород	26 Самара	30 Пермь	34 Тюмень
3 Волгоград	7 Калуга	11 Тверь	15 Иваново	19 Саратов	23 Марий Эл	27 Киров	31 Башкортостан	35 Кемерово
4 Орел	8 Тула	12 Моск обл	16 Владимир	20 Вологда	24 Чувашия	28 Удмуртия	32 Екатеринбург	36 Хакасия

Paul E Goss, et al. The Lancet, April 2014: Vol 15.

РШМ - наиболее частое онкологическое заболевание, ассоциированное 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



- РШМ
- Вульва / Влагалище
- Анус
- Ротовая полость
- Ротоглотка
- Половой член

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

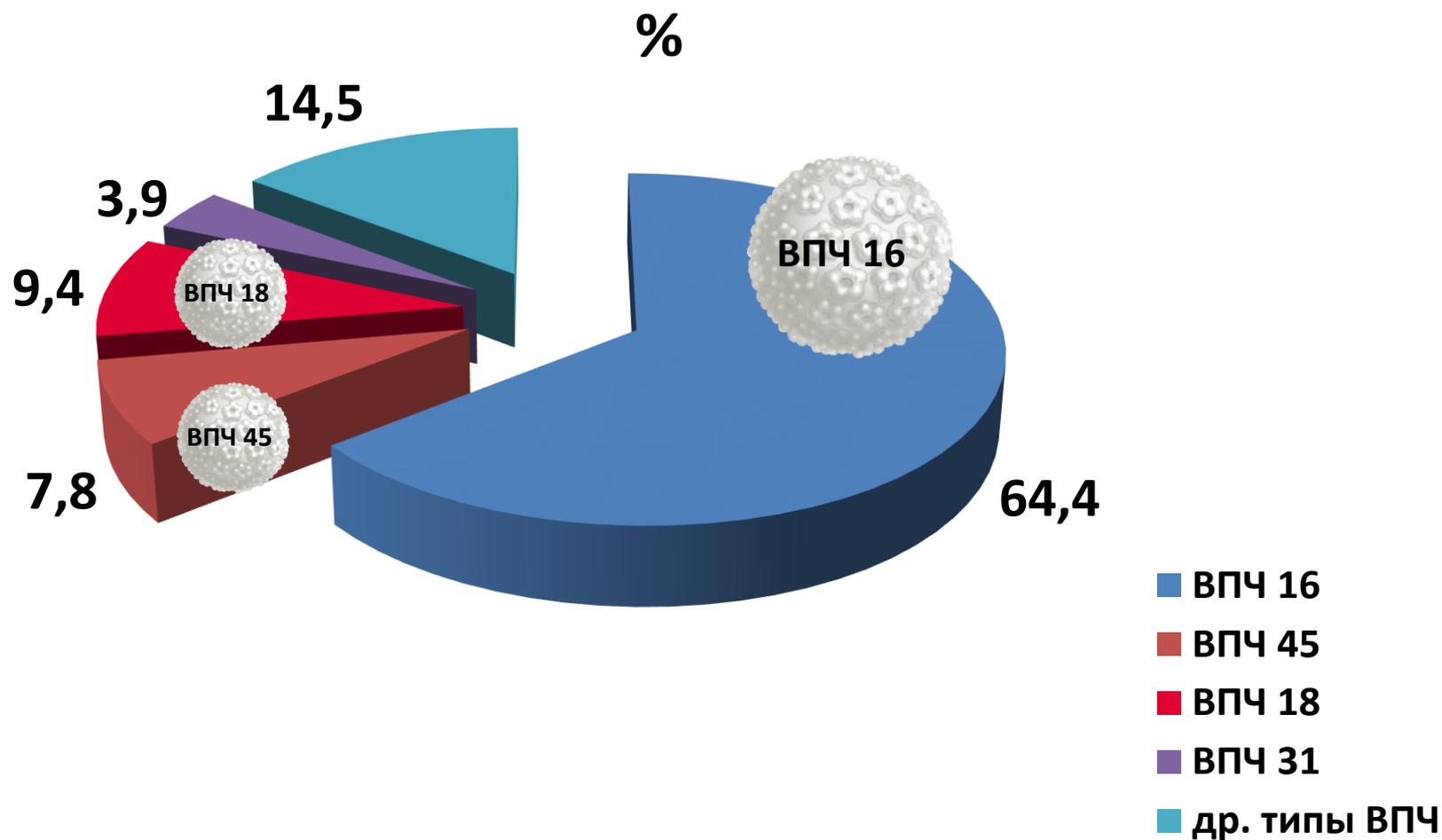


Харальд цур Хаузен



1. Walboomers JM, et al. *J Pathol.* 1999; **189**: 12–19.
2 H. Trottier, E.L. Franco / *Vaccine* 24S1 (2006) S1/4–S1/15

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.

Пути передачи ВПЧ

- Аногенитальная ВПЧ - инфекция в большинстве случаев передаётся **половым путем**¹⁻³
 - Если один партнер инфицирован ВПЧ, то риск инфицирования другого партнера тем же типом ВПЧ возрастает **в > 50 раз**¹
- Возможен и чрескожный генитальный путь передачи аногенитальной ВПЧ – инфекции²⁻³
- **Использование презервативов не обеспечивает полной защиты**³
- Возможно самозаражение с инфицированных участков ВПЧ – инфицированного^{2,3}
- Считается, что инфекция проникает через микроскопические трещины или разрывы эпителия³
- **Возможны :**
 - Передача от матери к ребенку (вертикальная передача)²
 - В одном исследовании из 172 ВПЧ-позитивных матерей, только одна пара мать-ребенок имели один и тот же тип ВПЧ²
 - Через контакт пальцев с половыми органами (пальце-генитальный контакт)¹
 - Передача через предметы и поверхности, которые могут быть инфицированы^{3,5}

1. Burchell AN, et al. *Sex Transm Dis* 2010; **37**:34–40;

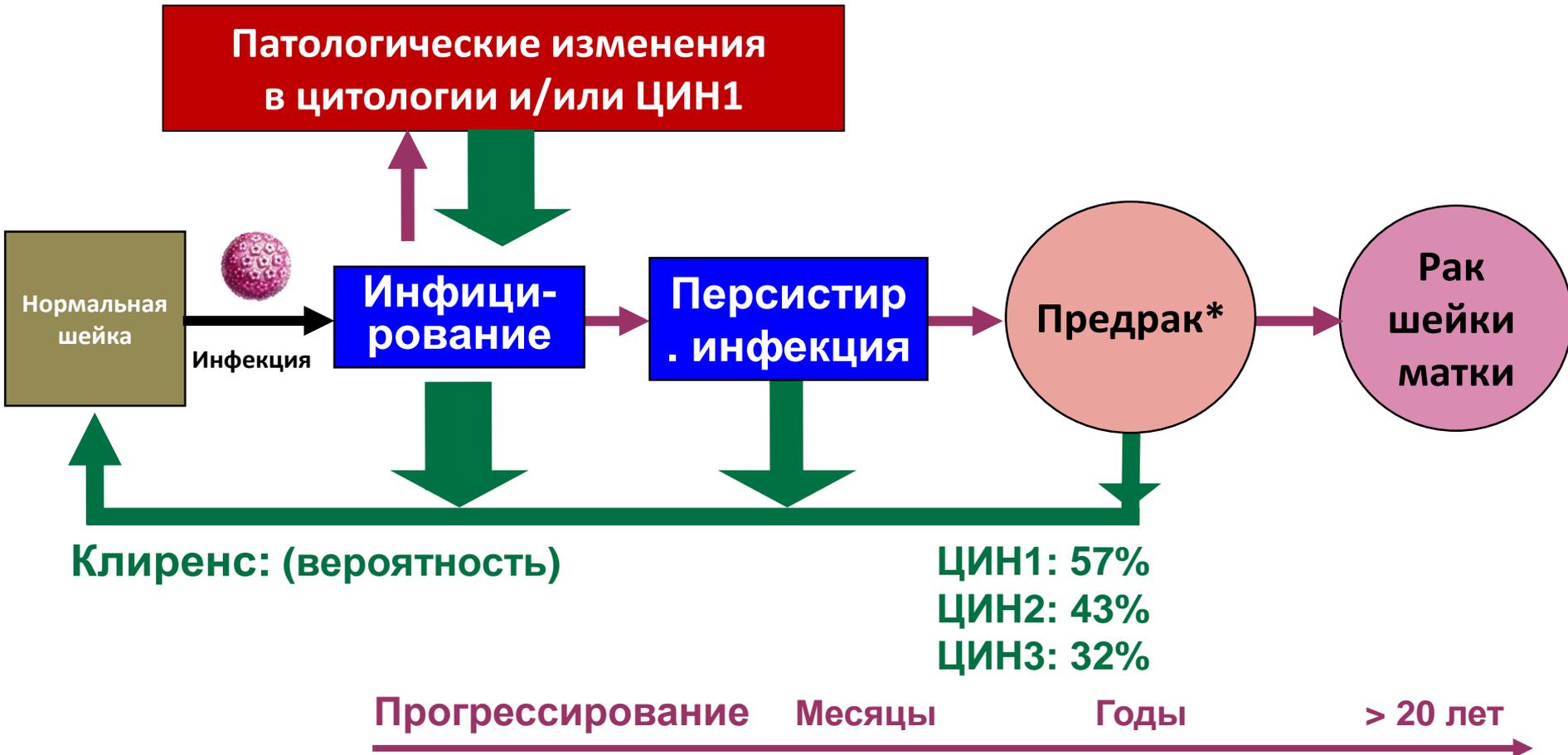
2. Hernandez BY, et al. *Emerg Infect Dis* 2008; **14**:888–894;

3. Schiffman M & Kjaer SK. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; **31**:14–19.

Заражение ВПЧ

- **Каждая сексуально активная женщина рискует инфицироваться ВПЧ,¹ что может привести к развитию РШМ²**
- **Сексуальный дебют – стартовая точка для риска инфицирования; затем риск сохраняется в течение всей жизни³**
- **До 80% женщин могут быть инфицированы вирусом папилломы человека в течение жизни^{4,5}**
- **Во всем мире >80 % случаев рака шейки матки вызваны пятью онкогенными типами ВПЧ: 16,18, 31, 33, 45^{6,7}**

Стадии развития РШМ^{1,2}



*«Предрак» является эквивалентом ЦИН2/3

Адаптировано из:

1. Schiffman M & Kruger Kjaer S. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:14–19;

2.. Syrjänen KJ. *Morphological Diagnosis. In: Emerging Issues on HPV Infections: From Science to Practice.* 157–164. Karger, 2006.

Прогрессирование заболевания

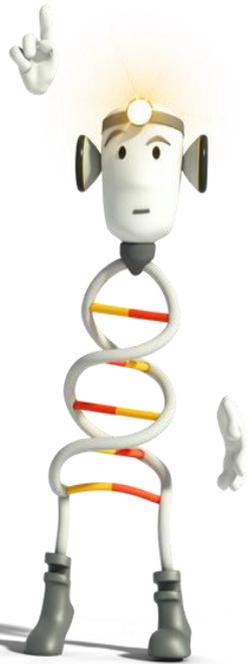
- РШМ **относительно редкий** исход инфекции онкогенным ВПЧ генотипом¹
- **Более 80%** случаев ВПЧ-инфекции - транзиторные, бессимптомные и приводят к спонтанному клиренсу²⁻⁵

1. Bosch FX, et al. *J Clin Pathol* 2002; 55:244–265;

2. Ho GY, et al. *N Engl J Med* 1998; 338:423–428; 3. Moscicki AB, et al. *J Pediatr* 1998; 132:277–284;

4. Giuliano AR, et al. *J Infect Dis* 2002; 186:462–469; 5. Franco EL, et al. *J Infect Dis* 1999; 180:1415–1423.

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

1. Viscidi R, et al. Cancer epidemiol Biomarkers Prev 2004; **13**:324–327.

2. Safaeian M, et al. J Natl Cancer Inst 2010; **102**:1–10.

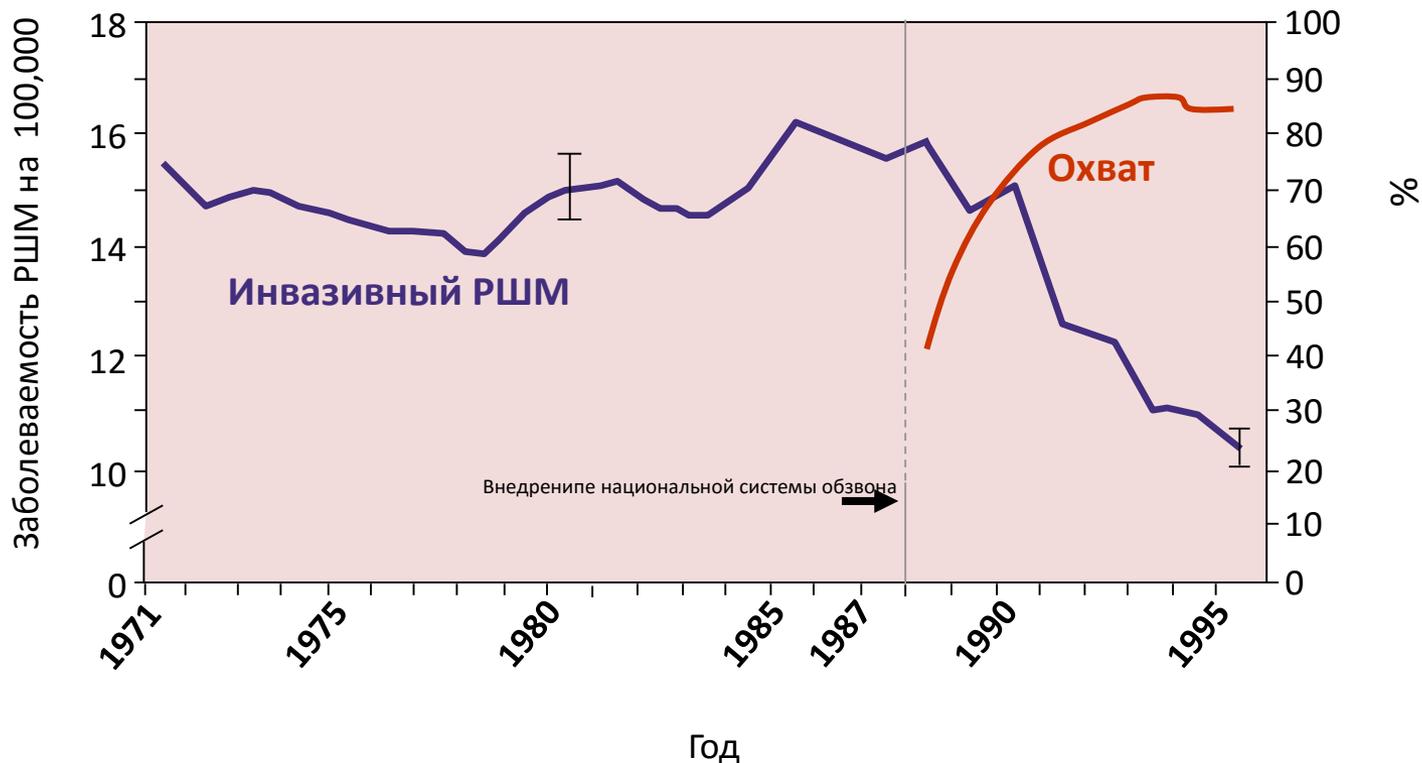
**Существующие
скрининговые программы
в РФ выявляют только
7% РШМ ¹**



Повышение охвата скринингом значительно снизило заболеваемость РШМ в Великобритании¹

- Увеличение охвата цервикальным скринингом привело к 35%-снижению заболеваемости РШМ в течение менее чем 10-и лет в Англии¹

Стандартизованная по возрасту заболеваемость инвазивным РШМ и охват скринингом в Англии в 1971–1995 гг.



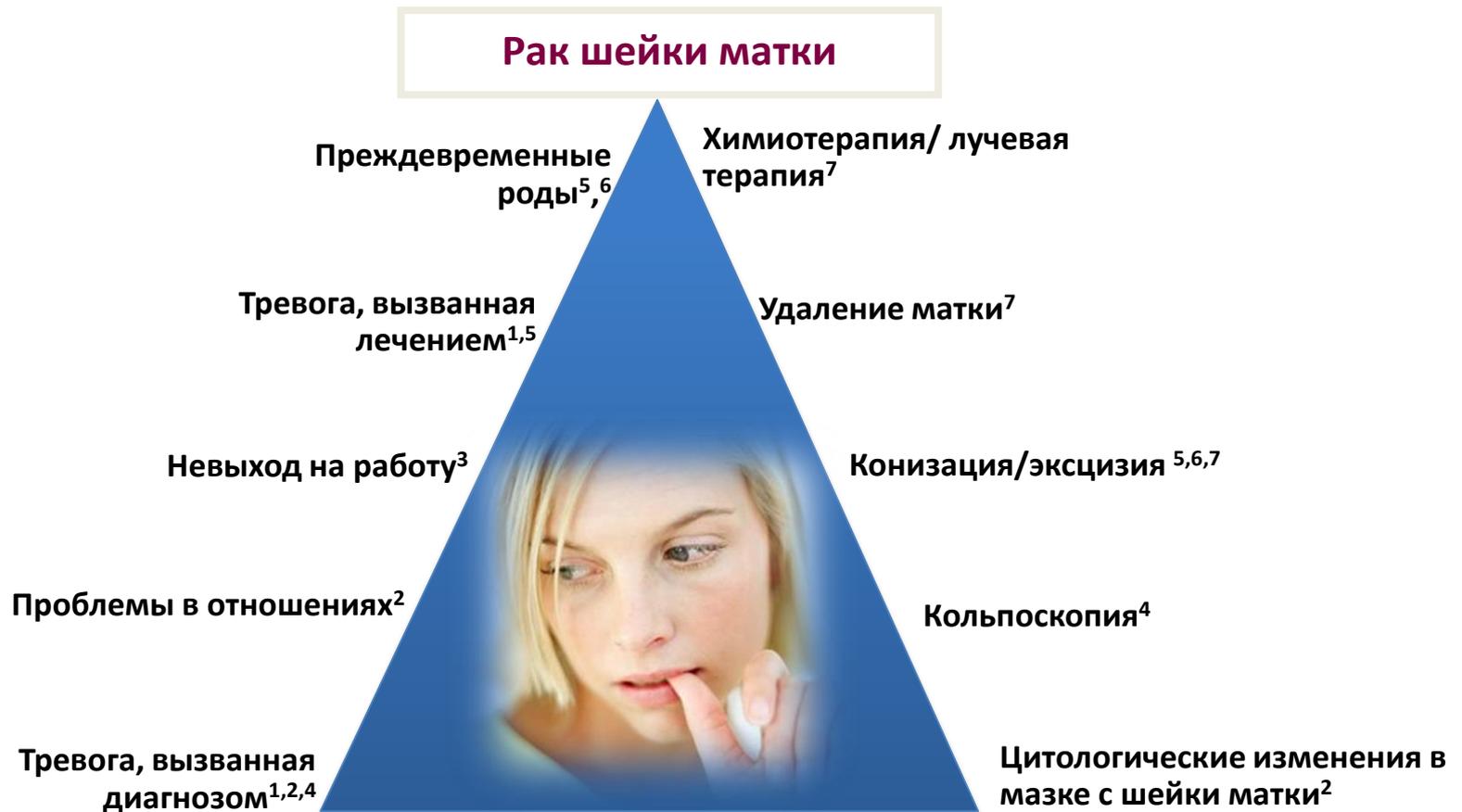
ВПЧ- это опасная инфекция!

1. Большинство инфицированных *не знают о том, что они инфицированы.*
2. Пациенты могут непреднамеренно быть *источником вируса и инфицировать других* членов семьи и партнеров.¹
3. Использование презервативов *не обеспечивает полной защиты*²
4. *Каждая сексуально активная женщина* рискует инфицироваться ВПЧ,³ что может привести к развитию РШМ⁴
5. *Сексуальный дебют* – стартовая точка для риска *инфицирования*, затем риск сохраняется в течение всей жизни⁵
6. Страдает *качество жизни*- тревога, вызванная диагнозом ^{8,9} проблемы в отношениях⁹



¹Anhang R, Goodman A, Goldie SJ. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:248–259 . ² Schiffman M & Kjaer SK. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; **31**:14–19. ³Gravitt PE et al. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439–58; ⁴. Bosch FX et al. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65; ⁵. Burk RD. *Hosp Pract (Off Ed)* 1999; 34: 103–11; ⁶. Baseman JG et al. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16–24; ⁷. Brown DR et al. *J Infect Dis* 2005; 191: 182–92; ⁸. McCaffery K, et al. *Sex Transm Infect* 2006; **82**:169–174. ⁹. Rogers NM and Cantu AG. *J Community Health* 2009; **34**:135–143.

ВПЧ также оказывает влияние на женщину с эмоциональной, социальной и экономической точек зрения



1. McCaffery K, et al. *Sex Transm Infect* 2006; **82**:169–174.

2. Rogers NM and Cantu AG. *J Community Health* 2009; **34**:135–143.

3. SOGC Policy Statement on Wait Times in Obstetrics and Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; **30**(3):248–257.

4. Galaal K, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. First published online: July 18, 2007.

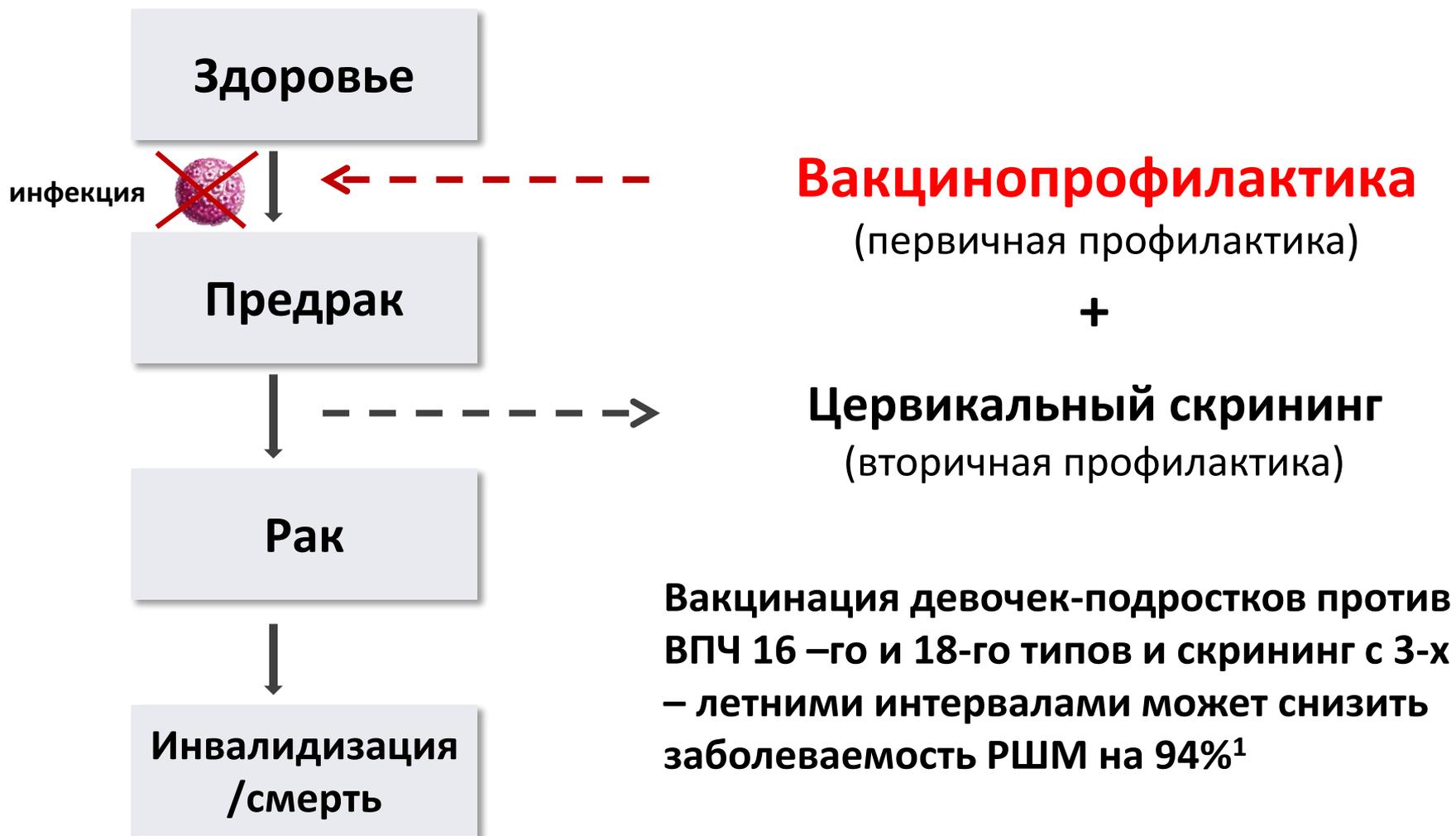
5. Albrechtsen S, et al. *BMJ* 2008; **337**:a1343.

6. Treating Cervical Cancer – A Quick Guide. Cancer Research UK.

Доступно на http://www.cancerresearchuk.org/prod_consump/groups/cr_common/@cah/@gen/documents/generalcontent/treating-abnormal-smears.pdf

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

Стратегия профилактики РШМ сегодня



Ограничение ВПЧ- вакцинации:

ОТСУТСТВИЕ ЗНАНИЙ О ВПЧ У НАСЕЛЕНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ЭТО ЗАБОЛЕВАНИЕ НИКОГДА НЕ РАССМАТРИВАЛОСЬ, КАК ИНФЕКЦИЯ

« Участковый педиатр никогда мне не говорил об этой прививке»

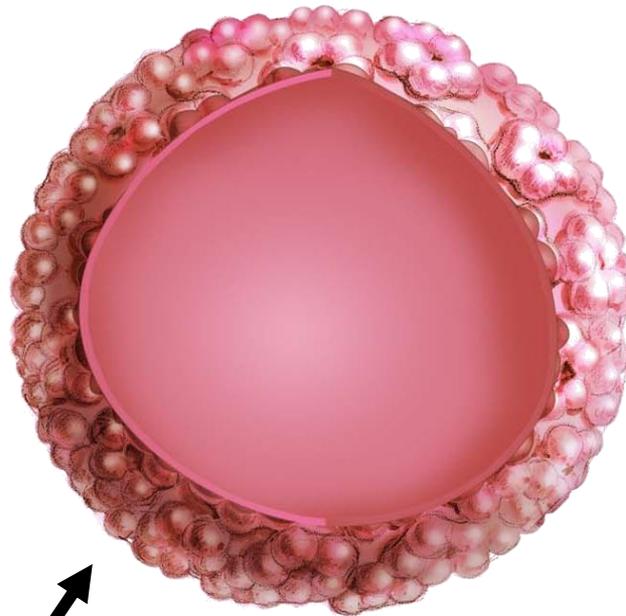
«Мой гинеколог не советует делать эту прививку»

Основа ВПЧ вакцин: вирусоподобная частица = АНТИГЕН¹

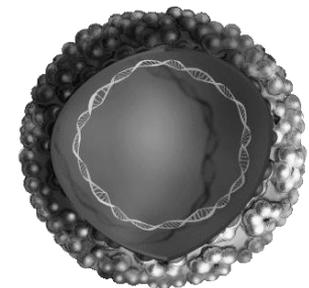
Схема строения вирусоподобной частицы ВПЧ (VLP)

Не обладает
инфицирующими
свойствами

- Не содержит
ДНК



Пентамер L1



Вирион ВПЧ – содержит
двуцепочечную ДНК

Художник: Florence Gendre

Вирусоподобные частицы имитируют инфекцию организма



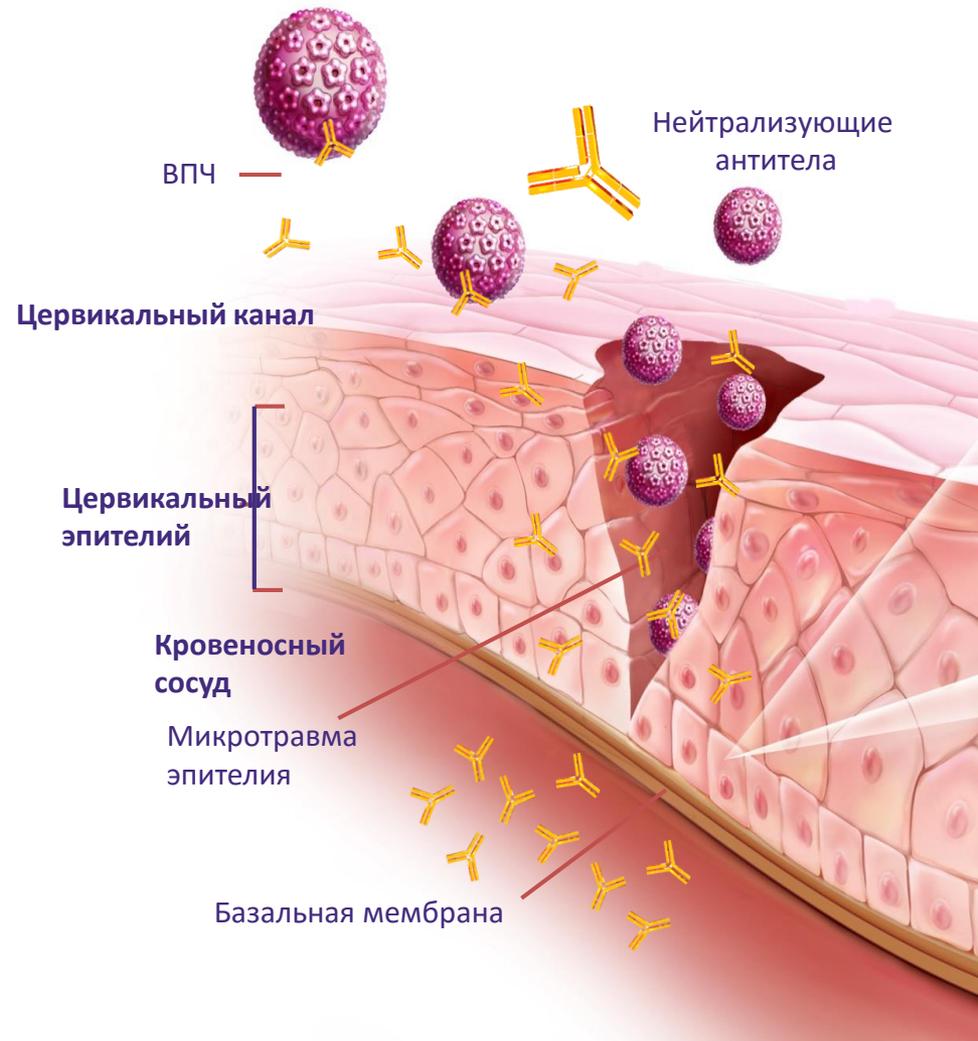
Вирус



Вакцина

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.

Вакцины против ВПЧ - инфекции, зарегистрированные в РФ

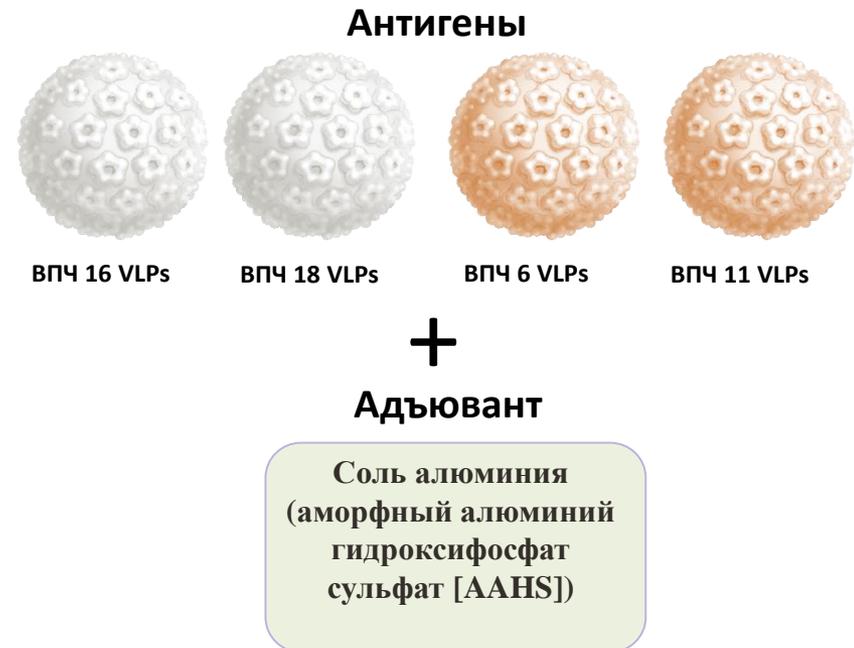
AS04-адъювантная бивалентная ВПЧ вакцина



AS04 адъювант

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

Квадривалентная ВПЧ вакцина



Зарегистрирована в 2006 г. –
ЛС-002293

Концепция адъюванта

1. Адъюванты - это вещества, усиливающие иммунный ответ на антигены вакцины¹
1. Наиболее широко распространены вакцины, в которых антиген сорбирован на алюминии¹
1. Новые адъюванты, такие как AS04, разработаны для того, чтобы индуцировать более сильный иммунный ответ по сравнению с такими традиционными адъювантами как $Al(OH)_3$ ³
1. 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.

Вакцинация против РШМ

Международный опыт применения:



С момента регистрации обеих вакцин для профилактики рака шейки матки в мире, было применено приблизительно **131 млн. доз²**

К августу 2014 года 58 стран (30%) включили ВПЧ- вакцину в свои национальные программы иммунизации¹.

Только в Великобритании в ходе рутинной (девочки 12-13 лет) и «наверстывающей» (девушки до 18 лет) вакцинации в период с 2008 по 2011 год использовано более 5 миллионов доз бивалентной вакцины ³

В Россию с 2007 по 2013 гг. поставлено около **540 тыс. доз** вакцин²

1. ВОЗ: Еженедельный эпидемиологический бюллетень -Вакцины против папилломавирусной инфекции человека; 24 октября 2014 года № 43, 2014,89, 465-492 Доступно: <http://www.who.int/wer>

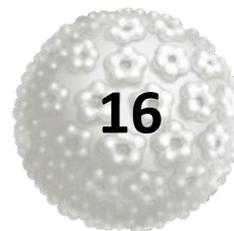
2. 2. аналитические отчеты компаний PharmAnalytic Pro (2007-2010); PharmExpert (2011-2013)

3. House of Commons Hansard Written Answers for 06 July 2011

<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201011/cmhansrd/cm110706/text/110706w0003.htm> Accessed: August 2012

Церварикс® : эффективность в профилактике CIN3+ связанных с ВПЧ 16/18¹

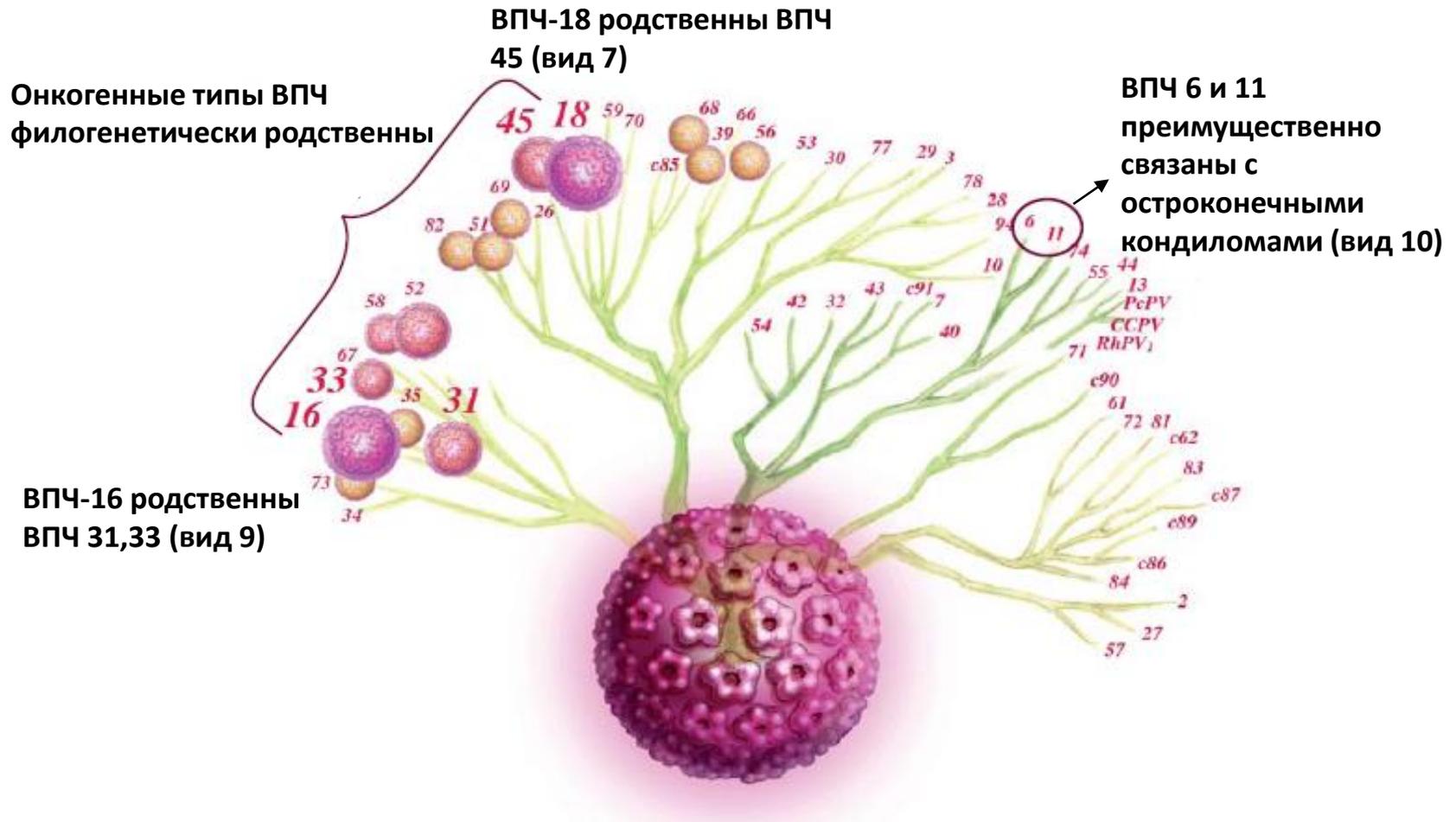
Когорта	CIN3+ Эффективность, % (95 % ДИ)
TVC-наивные	100 (85,5 – 100)



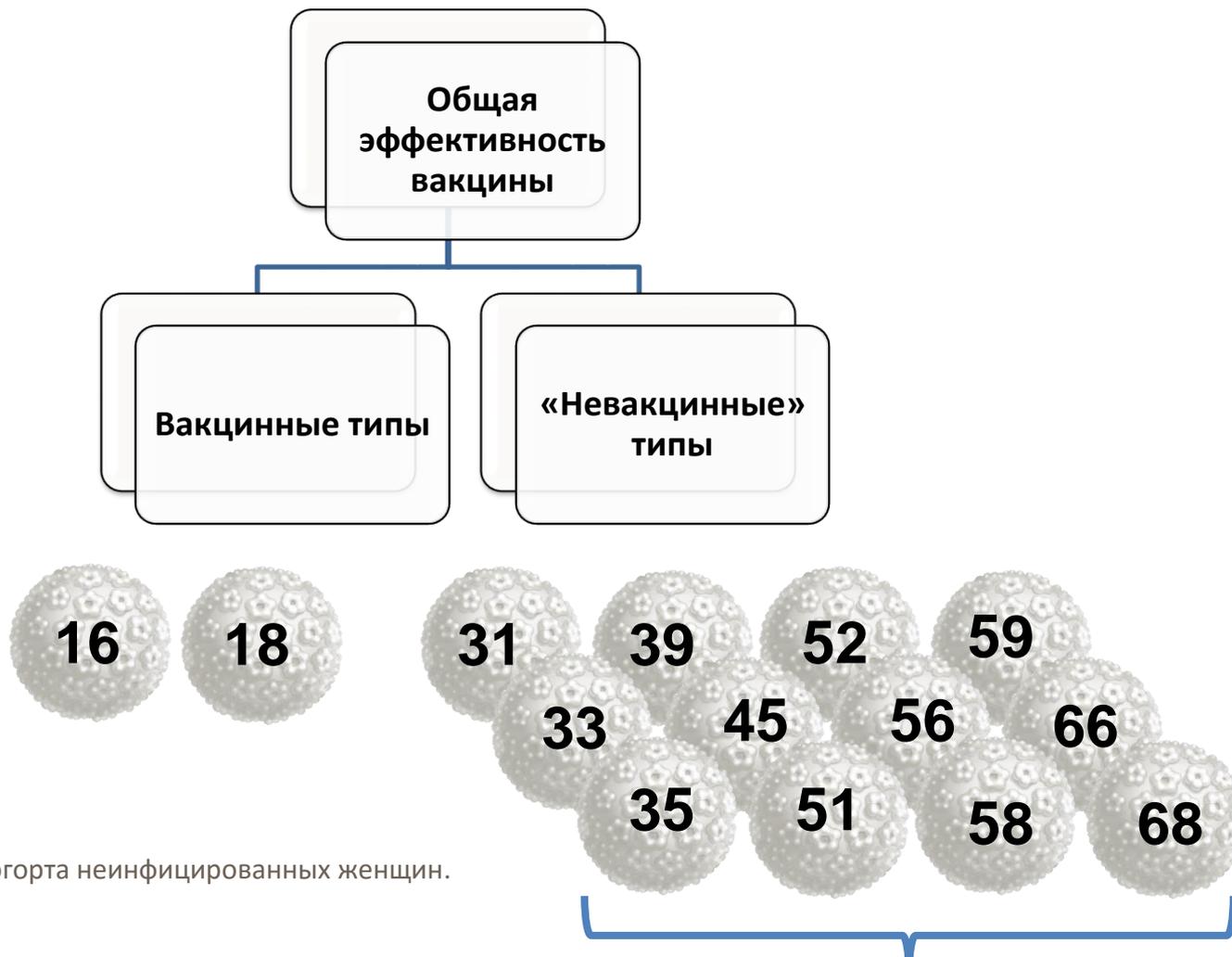
TVC-наивные: общая вакцинированная когорта
неинфицированных женщин. Возраст 15-25 лет.

Что такое перекрестная защита?

Каковы филогенетические взаимоотношения между различными типами ВПЧ?



Оценка эффективности вакцины Церварикс® перекрёстная защита

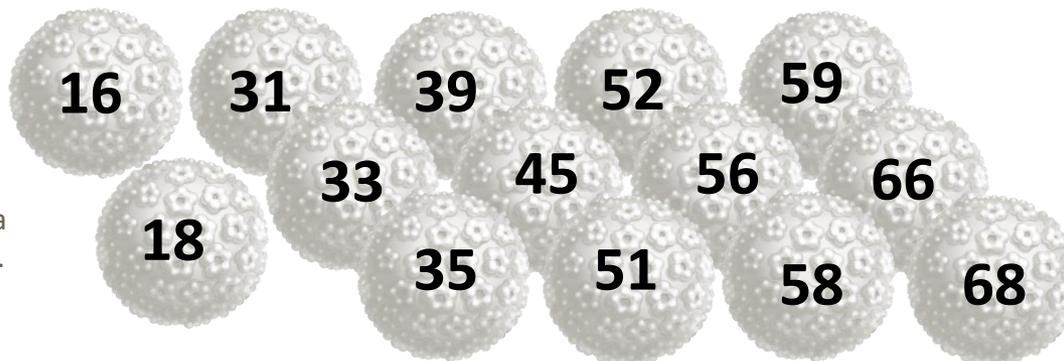


Общая вакцинированная когорта неинфицированных женщин.
Возраст 15-25 лет.

дополнительно 12 типов ВПЧ

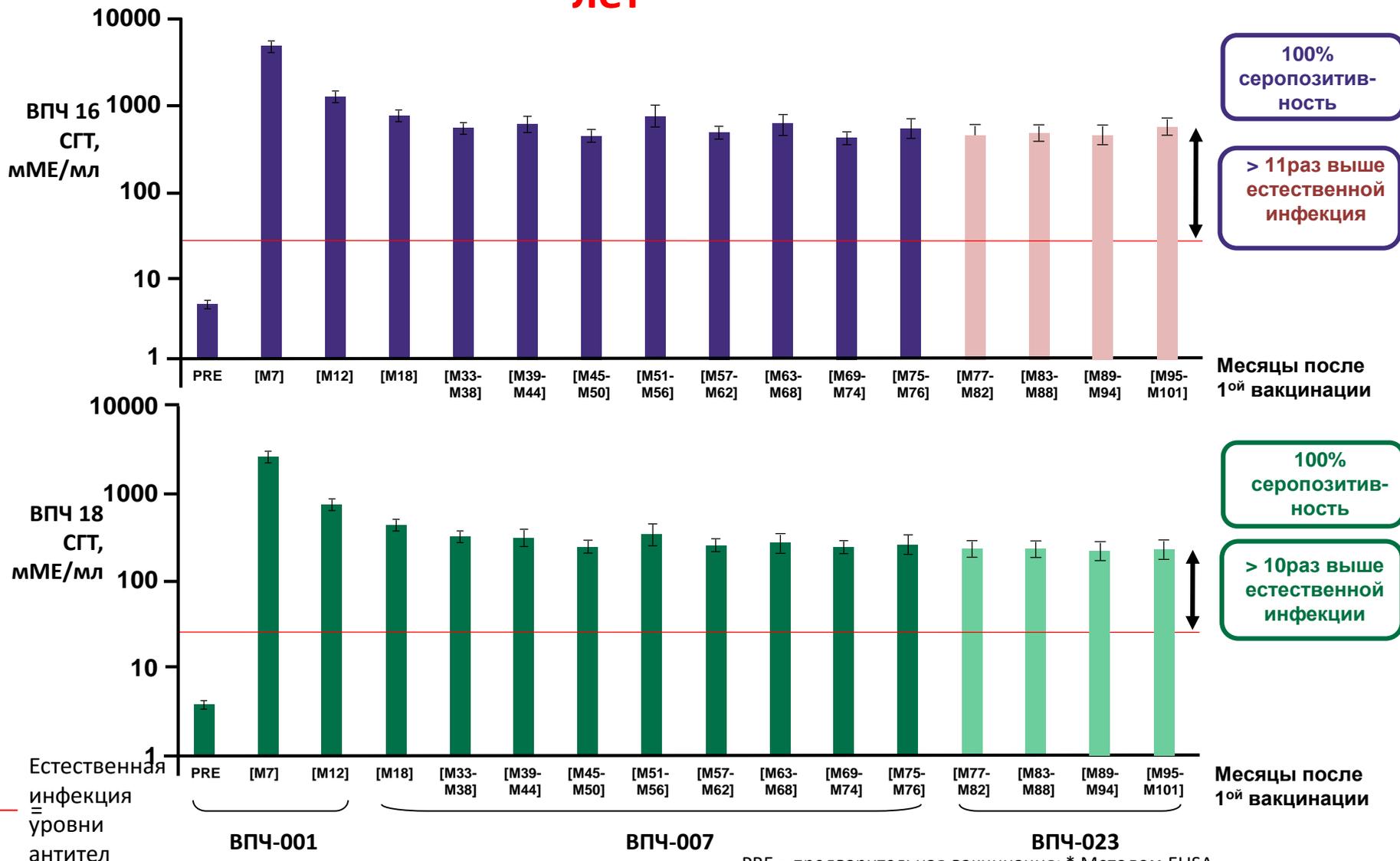
Вакцина Церварикс®: эффективность в профилактике CIN3+ независимо от типа ВПЧ в очаге поражения¹

Когорта	CIN3+ Эффективность, % (95 % ДИ)
TVC-наивные	93.2 (78.9, 98.7)



TVC-наивные: Общая вакцинированная когорта неинфицированных женщин. Возраст 15-25 лет.

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

Продолжительный иммунный ответ: моделирование^{1,2}

Прогнозируемая длительность персистенции антител выше естественных инфекционных уровней у 95% женщин

Антиген	Фрагментарная модель		Модифицированная степенная модель	
	2д (9-14 лет)	3д (15-25 лет)	2д (9-14 лет)	3д (15-25 лет)
ВПЧ-16	24,4 года	22,0 года	Постоянно	Постоянно
ВПЧ-18	27,3 года	21,5 года	Постоянно	Постоянно

Статистическое моделирование прогнозировало аналогичную длительность защитного эффекта при 2-D и 3-D схемах введения

Объединенные исследования ASO4 адьювантной бивалентной ВПЧ вакцины: анализ безопасности

Анализ объединенных данных клинических исследований

(29,953 девочек и женщин от 10 до 72 лет)

- Наиболее частой побочной реакцией была **боль в месте инъекции**: в большинстве случаев она была легкой и средней тяжести и непродолжительной
- **Усталость, головная боль и боль в мышцах** были наиболее распространенными ожидаемыми общими симптомами
- В мета-анализе не было обнаружено **существенного** увеличения относительного риска потенциальных **аутоиммунных событий**
- Схожие общие показатели исходов беременности

Одиннадцать исследований со сходным графиком вакцинации и одинаковой методологией оценки безопасности



СНЯ = серьезное нежелательное явление.

Безопасность и исходы беременности, PATRICIA (TVC)

Результаты по безопасности	Вакцинация, n (%) N = 9,319 субъекты, сообщившие не менее 1 раза о симптоме	Контроль, n (%) N = 9,325 субъекты, сообщившие не менее 1 раза о симптоме
Серьезное нежелательное явление	835 (9,0)	829 (8,9)
Серьезное нежелательное явление, связанное с вакциной	10 (0,1)	5 (0,1)
Важное медицинское явление*	3298 (35,4)	3378 (36,2)
Впервые выявленное хроническое заболевание	285 (3,1)	307 (3,3)
Впервые выявленное аутоиммунное заболевание	99 (1,1)	95 (1,0)
Смерть†	10 (0,1)	13 (0,1)
Исходы беременности	N = 2257	N = 2257
Нормальный новорожденный	1642 (72,8)	1671 (74,0)
Новорожденный с отклонениями	26 (1,2)	22 (1,0)
Спонтанный аборт	205 (9,1)	195 (8,6)

* Важные медицинские явления определялись как неблагоприятные события, потребовавшие либо посещения отделения скорой помощи, либо посещения врача, которое не было плановым или связанным с общими заболеваниями, или серьезные неблагоприятные события, не связанные с общими заболеваниями;

† Ни одна из смертей не была расценена как возможно связанная с вакцинацией.

Применение при беременности и лактации¹

- Контролируемых исследований по применению вакцины рекомбинантной адсорбированной против вируса папилломы человека, содержащей адъювант AS04 во время беременности и в период кормления грудью не проводилось.
- В эксперименте не было получено данных о возможном негативном влиянии вакцины на формирование плода или постнатальное развитие.
- Тем не менее, вакцинацию во время беременности рекомендуется отложить и проводить ее после родов.
- Применение вакцины в период лактации возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском.

Позиция ВОЗ в отношении возраста начала вакцинации для профилактики ВПЧ-инфекции¹

«Вакцины желателно вводить до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда реципиенты могут подвергнуться воздействию ВПЧ»

Вакцина Церварикс®¹

Показания:

Профилактика:

- персистирующей инфекции, предраковых поражений шейки матки, вульвы и влагалища, рака шейки матки, вульвы, влагалища (плоскоклеточного и аденокарциномы)
у девочек и женщин **от 9 до 45 лет**, обусловленных вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска.



Схемы вакцинации¹

Разовая доза вакцины Церварикс® для всех возрастов составляет 0,5 мл



Выбор схемы вакцинации зависит от возраста вакцинируемого на момент введения первой дозы вакцины

**Возраст от 9 до 14 лет
включительно**

Возраст 15 лет и старше

**2 дозы вакцины
Схема: 0-5 (-13)**

**3 дозы вакцины
Схема: 0–1–6 месяцев**

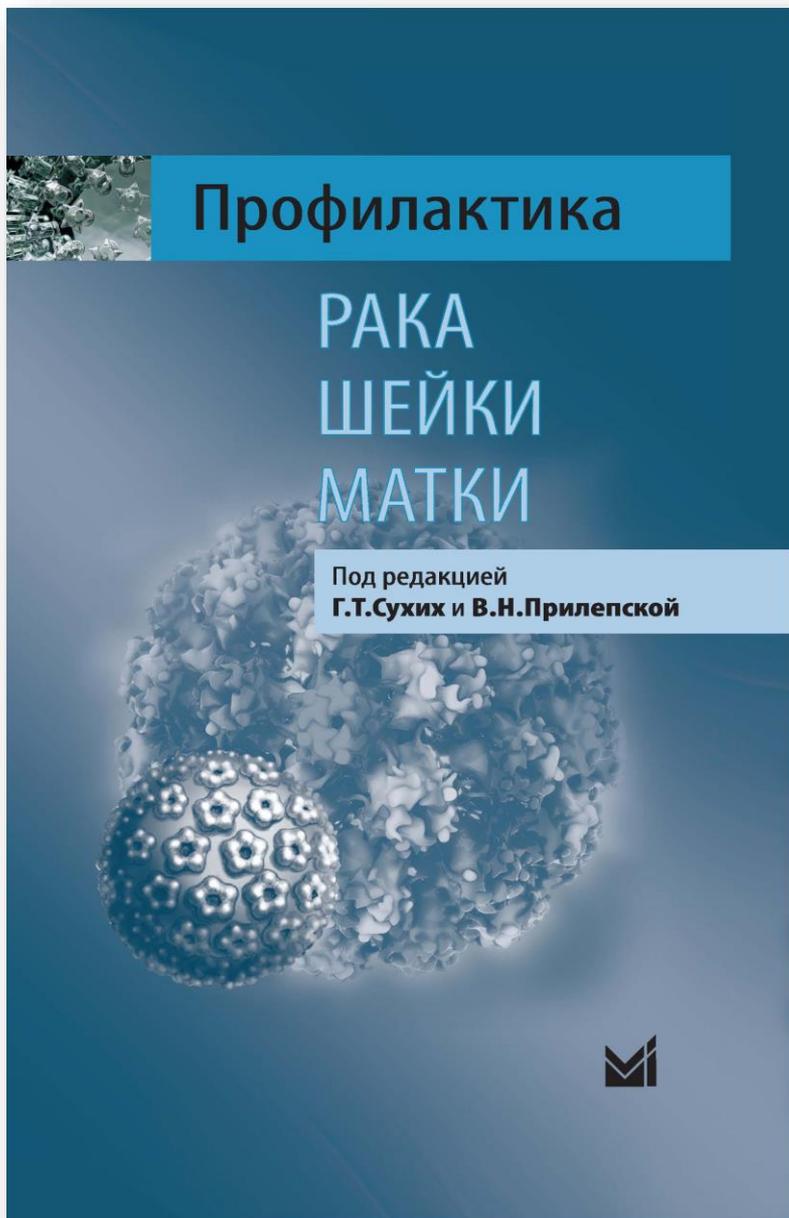
Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена

Позиция ВОЗ¹: Комплексный подход к профилактике и борьбе с раком шейки матки

1. Первичная профилактика: вакцинация против ВПЧ девочек в возрасте 9–13 лет до начала половой жизни.
2. просвещение в отношении безопасной сексуальной практики, включая отсроченное начало сексуальной активности;
3. продвижение и предоставление презервативов для тех, кто уже сексуально активен;
4. предупреждения в отношении употребления табака, которое часто начинается в подростковом возрасте и является одним из важных факторов риска развития рака шейки матки и других онкологических заболеваний; и
5. мужское обрезание.

ВОЗ: Необходима ли когортная вакцинация мальчиков¹?

- Включение мальчиков в программу иммунизации не рентабельно до тех пор, пока охват вакцинацией девочек низкий...¹¹⁰
- В Бразилии: При охвате в 90% вакцинация только девочек ведет к снижению риска возникновения рака на 63%; включение мальчиков при этом уровне охвата обеспечивает только 4% дальнейшего снижения частоты возникновения рака.



**Российский и
международный опыт
профилактики РШМ
систематизирован и
представлен в книге:**

**«Профилактика рака
шейки матки.
Руководство для врачей
(2012г.)»**

ВПЧ вакцинация: наиболее частые вопросы

Как происходит заражение ВПЧ¹?

- Вирус папилломы человека поражает и мужчин и женщин. Основной путь заражения половой.
- Вы можете заразиться вирусом при любом кожном и половом контакте с инфицированным человеком. Презервативы не гарантируют 100% защиты, но снижают риск передачи ВПЧ-вируса.
- Вирус годами может находиться в организме не вызывая болезни. РШМ может развиваться через 10-20 лет после заражения.

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, с. 154-161.

Как можно защитить себя и близких от РШМ¹?

- Первичная профилактика: вакцинация.
- Вторичная профилактика: **регулярное посещение гинеколога и обследование** на наличие вируса папилломы человека, начиная с 25 летнего возраста, каждые 3 года у женщин моложе 50 лет и каждые 5 лет у женщин 50-65 лет.

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, с. 154-161.

Как и от каких вирусов сможет защитить та или иная вакцина? Как долго продлится защита¹?

- Вакцина может защитить вакцинированных девочек и женщин на 93,2 % от вне зависимости от типа ВПЧ вызвавшего поражение (бивалентная вакцина, данные ВОЗ, 2014).
- Наблюдения за вакцинированными женщинами свидетельствуют о сохраняющейся защите в течение более 9 лет (бивалентная вакцина).
- Данные математического моделирования предполагают защиту в течение более 20 лет (бивалентная вакцина).

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, с. 154-161.

Насколько безопасны прививки от ВПЧ¹?

- Имеющиеся на сегодня данные по безопасности и реактогенности вакцин против ВПЧ, зарегистрированных в РФ позволяют рекомендовать их для программ массовой иммунизации.
- Беспочвенны опасения о том, что вакцины против ВПЧ могут спровоцировать бесплодие. У десятков тысяч привитых оценивались исходы беременности, при этом ***достоверно доказано, что вакцинация против ВПЧ не несет дополнительных рисков преждевременного прерывания беременности, самопроизвольных выкидышей и т.д.***

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, с. 154-161.

Обладают ли профилактические вакцины против ВПЧ лечебным (терапевтическим) действием¹?

- *Зарегистрированные в РФ профилактические вакцины против ВПЧ не обладают каким – либо лечебным эффектом. Применять их с целью терапии неправильно и необоснованно.*

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, с. 154-161.

Может ли ВПЧ-вакцинация назначаться при наличии интраэпителиальных ВПЧ-обусловленных поражений на шейке матки?

- Вакцина ASO4 адьювантная¹ не обеспечивала защиту от заболеваний, обусловленных генотипами ВПЧ, по которым женщины были ДНК-позитивны на момент включения в исследование.
- Однако *те женщины, которые были уже инфицированы одним типом ВПЧ до вакцинации, были защищены от заболеваний, обусловленных другим вакцинным типом.*
- Вакцина¹ обеспечивала *эффективную защиту против инфицирования и предраковых состояний, обусловленных генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (ВПЧ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68)*

1. Инструкция по применению: ЦЕРВАРИКС® /CERVARIX® - Вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека, содержащая адьювант ASO4

Есть ли необходимость регулярно посещать гинеколога у вакцинированных женщин?

- Вакцинация является методом первичной профилактики и не отменяет необходимость проведения регулярных обследований у врача (вторичной профилактики)¹.

Какова длительность защиты против ВПЧ-инфекции после иммунизации - нужна ли ревакцинация?

Длительность защитного иммунитета пока окончательно не установлена.

Эффективная защита была зарегистрирована в течение как минимум 9,4 лет после введения первой дозы вакцины. Исследования по изучению длительности защитного иммунитета продолжаются.

Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена.

*Моделирование позволяет предсказать длительность защиты¹ Средние титры антител к ВПЧ 16 и 18 должны оставаться значительно выше титров, демонстрируемых после естественного инфицирования, в течение по крайней мере **20 лет¹**.*

1. . Адаптировано из: David MP, et al. *Gynecol Oncol* 2009; **115**:S1–S6.

Излечима ли ВПЧ инфекция?

*В настоящее время **нет специфического лечения онкогенной ВПЧ инфекции**, поэтому вакцина, предупреждающая инфекцию, является наилучшим способом защиты от развития патологических изменений клеток и РШМ.*

ВОЗ: лечение ВПЧ инфекции¹

- **Специфического антивирусного лечения ВПЧ-инфекции нет.**
- Используются **деструктивные методы лечения.**
- В странах с низкими доходами населения предраковые поражения шейки матки наиболее часто подвергаются **криотерапии.**
- **Хирургическое удаление пораженной ткани** также эффективно (электрохирургическое иссечение) и необходимо при большом размере поражения.
- Иссечение методом **конизации** используется при более запущенных случаях и рецидивах, особенно когда в процесс заболевания вовлечен эндоцервикальный канал.
- **Скрининг и лечение преинвазивного заболевания шейки матки является крайне успешным в плане предотвращения последующего развития рака шейки матки.**

1. Еженедельный эпидемиологический бюллетень 24 октября 2014 года № 43, 2014, 89, 465-492 <http://www.who.int/wer>
Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014

Какова иммуногенность и клиническая эффективность вакцин против папилломавирусной инфекции человека?¹

- **Данные ВОЗ¹:**
- **Для бивалентной вакцины** иммуногенность и действенность при использовании трехдозового календаря прививок в отношении инфекции и поражений шейки матки, обусловленных **ВПЧ-16/18**, были продемонстрированы в течение **до 8.4 и 9.4 лет соответственно⁸²**.
- **Для четырехвалентной вакцины** при использовании трехдозового календаря прививок данные по иммуногенности **за период до 8 лет** показывают, что титры антител в отношении **ВПЧ-18 снижаются примерно через 4 года**, в то время как действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, обусловленных **ВПЧ-16/18**, как было показано, **сохраняется до 8 лет^{51,52}**.

ВОЗ: Клиническая эффективность четырехвалентной вакцины¹

- Клиническая действенность в отношении инфекции и поражений шейки матки, влагалища и вульвы, ассоциируемых с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, была продемонстрирована относительно четырехвалентной вакцины⁵⁶
- Безотносительно типа ВПЧ **действенность была 43.0%** (95% ДИ: 13.0-63.2) **в отношении CIN 3** среди ИТТ-«наивных» и **16.4%** (95% ДИ: 0.4-30.0) **среди ИТТ⁵⁰.**

ВОЗ: Клиническая эффективность бивалентной вакцины¹

- Оценка бивалентной вакцины проходила в процессе двух исследований в рамках фазы III^{54,55}
- **Высокая действенность** также наблюдалась среди когорты полностью вакцинированных **(TVC) наивных** лиц **безотносительно типа ВПЧ - 93.2%** (95% ДИ: 78.9-98.7) в отношении **CIN 3+**. При анализе TVC действенность была **45.6%** (95% ДИ: 28.8-58.7) в отношении **CIN 3** безотносительно типа ВПЧ.

Какие требуются обследования перед назначением ВПЧ-вакцин?

- *Как и при введении других вакцин, необходима консультация терапевта и термометрия для исключения острого или обострения хронического заболевания*

ВОЗ: ВПЧ-вакцины: возможна ли взаимозаменяемость в течение курса вакцинации¹?

- **Бивалентная и четырехвалентная вакцины имеют разные характеристики, компоненты и показания, и в местах, где они обе могут быть использованы, все усилия должны быть направлены на использование одной и той же вакцины при введении всех доз.**
- *Однако, если вакцина, которая была введена в качестве предыдущей дозы, неизвестна или недоступна, любая из ВПЧ-вакцин может быть использована для завершения рекомендованного календаря прививок.*

Возможно ли развитие бесплодия после вакцинации?

Основные причины бесплодия: последствие перенесенного воспалительного процесса, гормональные нарушения¹⁰.

ВПЧ вакцина не вызывает воспаления (так как не содержит инфекционного компонента)¹⁰, не влияет на гормональный статус .

Данные анализа 11 клинических исследований, в которых приняли участие порядка 30 тысяч девочек и женщин показали, что вакцина Церварикс хорошо переносится , имеет приемлемый профиль безопасности⁸. Нет клинически значимых различий по данным исходов беременностей.

**Вакцины против папилломавирусной инфекции человека:
документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014**

- Еженедельный эпидемиологический бюллетень 24 октября 2014 года № 43, 2014,89, 465-492 <http://www.who.int/wer>

Краткая инструкция по медицинскому применению ЦЕРВАРИКС® / CERVARIX® (1)

Регистрационный номер : ЛСР-006423/08 Торговое наименование препарата: Церварикс® / Cervarix® **Группировочное наименование:** вакцина против вируса папилломы человека рекомбинантная, адсорбированная, содержащая адъювант AS04. Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения **Состав:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные компоненты : L1 протеин вируса папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16L1) - 20 мкг; L1 протеин вируса папилломы человека типа 18 (ВПЧ-18L1) - 20 мкг. **Иммунологические свойства:** Вирусы папилломы человека 16 и 18 типов ответственны за возникновение более 70 % случаев рака шейки матки и 70% случаев низкодифференцированной интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN2/3) и влагалища (VaIN 2/3). Эффективная защита была зарегистрирована в течение как минимум 9,4 лет после введения первой дозы вакцины. Клиническая эффективность: В популяции исходно неинфицированных женщин вакцина Церварикс эффективно предотвращала: персистирующую в течение 6 и 12 месяцев ВПЧ-инфекцию, обусловленную ВПЧ 16/18, в более чем 98% и 97% случаев соответственно; CIN1+, обусловленные ВПЧ 16/18, в 100% случаев; CIN2+, обусловленные ВПЧ 16/18, в 100% случаев; CIN3+, обусловленные ВПЧ 16/18, в 100% случаев; VIN1+ или VaIN1+, обусловленные ВПЧ 16/18, в более чем 75% случаев. В смешанной популяции вакцина Церварикс эффективно предотвращала: персистирующую в течение 6 месяцев ВПЧ-инфекцию, обусловленную ВПЧ 16/18, в более чем 94% случаев; CIN1+, обусловленные ВПЧ 16/18, в 98% случаев; CIN2+, обусловленные ВПЧ 16/18, в более чем 98% случаев. Вакцина Церварикс обеспечивала эффективную защиту против инфицирования и предраковых состояний, обусловленных генотипами ВПЧ, не входящими в состав вакцины (ВПЧ-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68): 54% защита в отношении CIN2+ по 12 онкогенным типам (исключая ВПЧ-16 и 18) в популяции исходно неинфицированных женщин. Профилактическая эффективность вакцины Церварикс против CIN2+ и CIN3+ у женщин с исходно отрицательной ПЦР по 14 онкогенным типам ВПЧ, независимо от типа ДНК в области поражения и независимо от серологического статуса, составила 65% и более 93%, соответственно. Иммуногенность вакцины: полный курс вакцинации (по схеме 0-1-6 месяцев) приводит к образованию специфических антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 более чем у 99% изначально серонегативных женщин. Среди девочек 9-14 лет, вакцинированных по 2- дозовой схеме (0-6 мес.или 0-12 мес.), у всех вакцинированных наблюдалась сероконверсия к ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Показания к применению: Профилактика персистирующей инфекции, предраковых поражений шейки матки, вульвы и влагалища, рака шейки матки, вульвы, влагалища (плоскоклеточного и аденокарциномы) у девочек и женщин от 9 до 45 лет, обусловленных вирусами папилломы человека высокого онкогенного риска. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов вакцины. Реакции повышенной чувствительности на предшествующее введение вакцины Церварикс®. Введение вакцины должно быть отложено у лиц с острым лихорадочным состоянием, в том числе обострением хронических заболеваний. **Меры предосторожности:** Церварикс® следует с осторожностью применять при тромбоцитопении или нарушениях свертывающей системы крови, поскольку во время внутримышечного введения возможно возникновение кровотечений. После вакцинации или перед ней возможны обмороки или выраженная слабость как психологическая реакция на инъекцию. В связи с возможностью развития в редких случаях анафилактической реакции, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Беременным женщинам и женщинам, планирующим беременность, рекомендуется отложить вакцинацию до завершения беременности. Воздействие на детей, находящихся на грудном вскармливании в момент вакцинации их матерей препаратом Церварикс®, в клинических исследованиях не оценивалось. **Способ применения и дозы:** Вакцина Церварикс® вводится внутримышечно, в область дельтовидной мышцы. Вакцину Церварикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрикожно. Данные о подкожном введении отсутствуют.

Краткая инструкция по медицинскому применению ЦЕРВАРИКС® / CERVARIX® (1)

Схемы вакцинации: Разовая доза для всех возрастов составляет 0,5 мл. Выбор схемы вакцинации зависит от возраста вакцинируемого на момент введения первой дозы вакцины. Возраст от 9 до 14 лет включительно Вводят 2 дозы вакцины. Вторую дозу вводят через 5–13 месяцев после введения первой дозы. Если у девочек данной возрастной группы вторая доза была введена ранее, чем через 5 месяцев после введения первой дозы, третья доза должна вводиться обязательно. В этом случае для данной возрастной группы рекомендована схема вакцинации, включающая введение 3 доз вакцины. Начиная с возраста 15 лет и старше, рекомендована схема вакцинации, включающая введение 3 доз вакцины. Схема вакцинации, включающая введение 3 доз вакцины: 0–1–6 месяцев. При необходимости изменения графика вакцинации вторая доза может быть введена через 1–2,5 месяца после введения первой дозы, а третья доза — через 5–12 месяцев после введения первой дозы. Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена. **Побочное действие:** Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто: миалгия, часто: артралгия Со стороны нервной системы: очень часто: головная боль Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: тошнота, рвота, диарея, боли в области живота Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто: зуд, сыпь, крапивница Общие и местные реакции: очень часто: чувство усталости, местные реакции, включающие боль, покраснение, припухлость, часто: лихорадка (≥ 38 °C) Данные пострегистрационного наблюдения: со стороны нервной системы редко: обморочные состояния, вегето-сосудистые реакции, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями Со стороны иммунной системы: редко: аллергические реакции (включая анафилактические и анафилактоидные реакции), отек Квинке Передозировка: До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Не допускается смешивать вакцину с другими препаратами в одном шприце! Вакцина Церварикс® может применяться одновременно с другими вакцинами, такими как: инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита, вакцина для профилактики гепатита А, вакцина для профилактики гепатита В. В этом случае вакцины должны вводиться в разные участки тела разными шприцами. Отсутствуют данные об отрицательном влиянии пероральных контрацептивов на эффективность вакцины Церварикс®. **Особые указания:** Вакцина Церварикс® не обеспечивает защиту от всех онкогенных вирусов папилломы человека. Маловероятно, что вакцина Церварикс® может вызвать регрессию поражений, а также предотвратить прогрессирование заболевания, вызванного ВПЧ- 16 и/или ВПЧ- 18, имевшегося до начала вакцинации, в связи с чем применение вакцины с этой целью не показано. Клинические данные свидетельствуют, что вакцина Церварикс® безопасна и иммуногена при назначении не только серонегативным лицам, но и лицам, серопозитивным в отношении ВПЧ- 16 и/или ВПЧ- 18 типов. Вакцинация не отменяет необходимость проведения регулярных обследований у врача, а также не предупреждает экспозицию вируса папилломы человека и не защищает от заболеваний, передаваемых половым путем. Как и для любой другой вакцины, иммунный ответ может быть достигнут не у всех вакцинированных лиц. Подтвержденная длительность профилактической эффективности вакцины Церварикс® в настоящее время составляет 9,4 года. **Форма выпуска:** по 0,5 мл во флаконах. По 0,5 мл в шприцах без иглы или в комплекте с одной или двумя иглами. **Условия отпуска:** по рецепту врача. **Срок годности:** 4 года. Датой окончания срока годности является последний день месяца, указанного на упаковке. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com.

ВРЕМЯ ОТВЕТОВ НА ВОПРОСЫ



Благодарю за внимание!

