

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«4» июля 2023 года (протокол № 5)

Методические рекомендации
«Особенности оценки основных показателей качества, эффективности и
безопасности вакцин против папилломавирусной инфекции»

Москва, 2023

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Главный эксперт Управления экспертизы аллергенов,
цитокинов и других иммуномодуляторов
Центра экспертизы и контроля МИБП,
кандидат медицинских наук

Т.Н. Никитина

Исполнители:

Главный эксперт Управления экспертизы
противовирусных МИБП

Д.В. Горенков

Ведущий эксперт Управления экспертизы
противовирусных МИБП

Т.Ю. Козлова

Эксперт 2 категории Управления экспертизы
аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов
Центра экспертизы и контроля МИБП,
кандидат биологических наук

Н.М. Раевская

Директор Центра экспертизы и контроля МИБП,
кандидат медицинских наук

А.С. Коровкин

Заместитель директора Центра экспертизы и
контроля МИБП, кандидат медицинских наук

А.Р. Волгин

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	410
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	411
ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	412
ВВЕДЕНИЕ.....	413
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	414
1 Область применения.....	414
2 Правовая основа.....	414
3 Оценка показателей качества.....	414
4 Доклинические исследования.....	422
4.1 Фармакодинамические исследования.....	422
4.2 Фармакокинетические исследования.....	425
4.3 Токсикологические исследования.....	425
5 Клинические исследования.....	426
5.1 Исследования иммуногенности.....	427
5.2 Оценка вирусологических и гистологических данных.....	435
5.3 Исследования протективной эффективности.....	438
5.4 Клинические исследования безопасности.....	441
5.5 Пострегистрационные исследования.....	441
6 План фармаконадзора.....	443
7 Экстраполяция показаний к применению.....	445
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	447

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие Методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере проведения доклинических и клинических исследований рекомбинантных вакцин для профилактики вакцин против вируса папилломы человека различной валентности (далее - ВПЧ-вакцин).

Основная цель Методических рекомендаций состоит в том, чтобы установить требования к оценке качества, эффективности и безопасности ВПЧ-вакцин, вновь регистрируемых на территории РФ и ЕАЭС.

В разделе «Качество» приведен перечень критических показателей качества для ВПЧ-вакцин и предложены методы оценки и нормы.

В разделе «Доклинические исследования» приведена информация об оценке фармако-токсикологических свойств препаратов. В разделе клинических исследований рассматриваются требования к фармакокинетическим, фармакодинамическим исследованиям, исследованиям эффективности и безопасности, а также план управления рисками. Обсуждаются критерии экстраполяции клинических данных на другие показания, одобренные для оригинального (референтного) лекарственного препарата.

Отклонение от положений Методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»
- Integrated Addendum to E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2). International Council For Harmonisation Of Technical Requirements For Pharmaceuticals For Human Use (ICH), 2016.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. WHO Expert Committee on Biological Standardization. World Health Organ Tech Rep Ser. 2016.
- Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical product. WHO Technical Report Series, No. 850, 1995. Annex 3.

ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

CIN	– цервикальная интраэпителиальная неоплазия
SEC–ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ВПЧ	– вирус(ы) папилломы человека
ВЧ	– вирусоподобные частицы
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
ИФА	– иммуноферментный анализ
КРС	– крупный рогатый скот
МФЛ	– монофосфорильный липид А (3-О-дезацил-4-монофосфориллипид)
НРО	– национальный регуляторный орган
ПААГ	– полиакриламидный гель
ПЭМ	– просвечивающая электронная микроскопия
РШМ	– рак шейки матки

ВВЕДЕНИЕ

ВПЧ представляет собой группу вирусов, чрезвычайно широко распространенную во всем мире. К настоящему времени описано свыше 190 типов ВПЧ. Различают варианты вируса высокого онкогенного риска и низкого онкогенного риска.

В настоящее время в типам высокого онкогенного риска относят 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59 и 59, и один тип - 68 - считают вероятно онкогенным. Два типа - 16 и 18 - ответственны за развитие примерно 70 % случаев РШМ в мире. Из типов низкого онкогенного риска варианты 6 и 11 ответственны за развитие свыше 90 % случаев аногенитальных кондилом, а также за 9-12 % случаев цервикальной дисплазии низкого онкогенного риска.

Вирусный геном представлен двухцепочечной кольцевой ДНК, размером около 8 килобаз. Геном кодирует шесть последовательностей "ранних" белков, ответственных за репликацию вируса, и два поздних белка (L1 и L2), которые являются структурными капсидными вирусными белками. Белок L1 является основным структурным вирусным белком. Мономеры L1 протеина соединяются между собой с образованием пентамерных структур, называемых капсомерами. Малый капсидный белок L2 присутствует в количестве 72 молекул на зрелую вирусную частицу. Белок L2 не требуется для образования частиц, но играет роль в инкапсулировании вирусного генома. Заражение ВПЧ, репликация и созревание частиц происходят в многослойном плоском эпителии кожи и слизистых оболочек.

Рекомбинантный белок L1 является основой существующих в настоящее время вакцин для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

В настоящее время зарегистрированные на территории РФ и ЕАЭС вакцины производят путем получения L1 белка в системах экспрессии генно-модифицированных дрожжевых клеток, либо клеток насекомых с использованием рекомбинантных векторов, несущих ДНК вирусов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Область применения

В Руководстве по иммунобиологическим лекарственным препаратам изложены общие требования по оценке качества, безопасности и эффективности.

Данные методические рекомендации по конкретным препаратам являются Приложением к вышеуказанному Руководству и отражают современное представление на применение рекомендаций данного Руководства для экспертизы качества и соотношения польза-риск в отношении рекомбинантных вакцин вируса папилломы человека.

Методические рекомендации следует рассматривать в сочетании с требованиями, изложенными в Фармацевтическом законодательстве Союза и законодательстве Российской Федерации.

2 Правовая основа

Данное Руководство следует рассматривать в сочетании с руководством «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза» и другими соответствующими руководствами Союза.

3 Оценка показателей качества

Рекомбинантная белковая ВПЧ-вакцина состоит из белков (антигенов) L1 или L2 ВПЧ, полученных биотехнологическим способом на основе рекомбинантных векторов, несущих гены белков вирусов (типы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 и др.) в культурах эукариотических или прокариотических клеток (дрожжи, бактерии, клетки насекомых и др.), объединенных в вирусоподобные частицы, действие которых усилено присутствием вспомогательных веществ (например, гидроксид алюминия, 3-О-дезацил-4-монофосфориллипид (МФЛ), натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат и др.).

Препарат рекомбинантной белковой ВПЧ-вакцины должен быть охарактеризован по основным параметрам, включенным в спецификацию. Исследования параметров качества должно быть проведено с использованием стандартных образцов (международные стандартные образцы, стандартные

образцы отечественных или зарубежных Фармакопей, отраслевые стандартные образцы). В случае их отсутствия должны быть разработаны и использованы стандартные образцы фирмы-изготовителя.

В спецификации на готовый препарат ВПЧ-вакцины должны быть предусмотрены следующие требования:

Описание

Внешний вид препарата, наличие/отсутствие механических включений определяется визуальным способом, согласно Фармакопее ЕАЭС (раздел 2.1.2.1.). В норме готовые препараты вакцины в жидкой или восстановленной лиофилизированной лекарственной форме должны представлять собой гомогенную непрозрачную суспензию белого или опалесцирующего цвета, без посторонних включений (видимых частиц), разделяющуюся на 2 слоя: верхний – прозрачная бесцветная жидкость; нижний – белый осадок.

Идентификация

В препарате должно быть подтверждено присутствие специфических антигенов ВПЧ-типов (например, типы 6, 1, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Для этого используются методы, определяемые разделом 2.1.9.10 Фармакопеи ЕАЭС (например, метод иммуноферментного анализа (ИФА)). В качестве стандартного образца используется референтный стандартный образец. Метод ИФА также используется по показателю «Специфическая активность».

Подлинность

Готовый препарат рекомбинантной ВПЧ-вакцины должен быть идентифицирован как соответствующий норме и отвечать требованиям частной фармакопейной статьи. Так, например, подлинность белка (ВПЧ-антигена) должна быть определена методом ИФА с использованием стандартных образцов. В норме должно быть подтверждено наличие в суспензии соответствующих ВПЧ-антигенов (в зависимости от вида вакцины).

Тест на содержание ВПЧ-антигена также может служить в качестве теста на идентичность вакцины.

Время седиментационной устойчивости препарата ВПЧ-вакцины определяется в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи

Фармакопеи ЕАЭС является сроком, в течение которого суспензия не расслаивается (обычно не более 5 мин).

Примечание: Для оценки подлинности ВПЧ-вакцины может использоваться метод определения специфической активности.

Растворимость

Препарат в лиофилизированной форме должен полностью растворяться в указанном объеме восстанавливающей жидкости в течение заданного времени. Объем, состав восстанавливающей жидкости, время растворения указывают в частной фармакопейной статье. Восстановленный раствор представляет собой белую или слегка опалесцирующую жидкость без видимых частиц.

pH

Значение pH массы суспензии ВПЧ-антигенов в составе препарата должно варьировать в определенных пределах (например, от 5,7 до 7,0) и контролироваться до тех пор, пока не будет продемонстрирована стабильность суспензии. Для оценки pH используются методы, определяемые разделом 2.1.2.3. Фармакопеи ЕАЭС (например, потенциометрический).

Вода

В случае, если препарат ВПЧ-вакцины представляет собой лиофилизированную форму, методику и предельно допустимое содержание воды в указывают в частной фармакопейной статье.

Осмоляльность (концентрация веществ в килограмме сухого вещества)

Допускается проверка осмоляльности конечного объема препарата ВПЧ-вакцины. Тест на осмоляльность может быть пропущен, если он проводится на конечной партии препарата вакцины.

Альтернативные тесты (например, определение температуры замерзания) могут использоваться в качестве суррогатных показателей ионной силы/осмоляльности.

Проверка работы шприца

Однородность суспензии ВПЧ-вакцины определяется ее способностью проходить через иглу шприца назначенного диаметра (например, игла № 0840 или типы игл, определяемые фирмой-изготовителем). Жидкость должна проходить ровной струей, без блокировки иглы. Для этого используются методики, описанные

в частной фармакопейной статье или разработанные фирмой-изготовителем. Анализ проводят одновременно с показателем «Извлекаемый объем».

Извлекаемый объем

В норме, объем, извлекаемый из каждого флакона/шприца должен быть не менее номинального (например, флакон – не менее 0,5 мл; шприц – не менее 0,5 мл) и обеспечивать дозу ВПЧ-вакцины, соответствующую требованиям частной фармакопейной статьи. Одним из вариантов испытания является заполнение упаковок небольшим избытком от номинального объема. Итоговый объем должен быть таким, чтобы обеспечивать дозу не менее заявленной. Для определения используются методы, описанные в разделе 2.1.9.9. Фармакопеи ЕАЭС.

Размер и структура вирусоподобных частиц (ВЧ)

Размер и структура ВЧ должны быть установлены и контролироваться с помощью соответствующих методов, описанных в частной фармакопейной статье (Фармакопея ЕАЭС).

Подходящими методами оценки размера и структуры ВЧ являются – динамическое рассеяние света, хроматография с исключением размера: высокоэффективная жидкостная хроматография (SEC–ВЭЖХ) и просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ).

При выпуске обычной партии препарата данное тестирование может быть пропущено, если установлена стабильность производства, что подтверждается резолюцией национального регуляторного органа (НРО).

Общее содержание белка и белка-антигена

Общее содержание белка в препарате рекомбинантной белковой ВПЧ-вакцины может быть протестировано с помощью подходящих валидационных методов (например, хемиллюминесцентный метод, спектрофотометрия с реактивом Несслера и др.). В норме, содержание общего белка в препарате вакцины может варьировать от 60 до 100 мкг на 1 мл препарата. Методики, значение и допустимые пределы определяют согласно условиям Фармакопеи ЕАЭС (раздел 2.1.9.9. «Общий белок»). Также содержание белка может быть рассчитано на основе измерения количества более раннего (промежуточного) продукта.

Содержание белка-антигена следует измерять в объеме очищенного препарата рекомбинантной белковой ВПЧ-вакцины соответствующим методом,

специфичным для данного типа вакцины и в соответствии с условиями частной фармакопейной статьи.

Необходимо рассчитать отношение содержания антигена к содержанию общего белка, данная величина должна подвергаться контролю для каждой очищенной массы (одновалентного) антигена. Международные стандарты и эталонные реагенты для контроля содержания антигена вакцины против ВПЧ отсутствуют. В качестве контроля могут быть использованы эталонные препараты, относящиеся к конкретному препарату.

Содержание адьюванта

Очищенные антигены рекомбинантной ВПЧ вакцины могут быть адсорбированы на соответствующем адьюванте (например, соль алюминия и др.). Для определения концентрации соли алюминия используется атомно-эмиссионная спектрофотометрия, описанная Фармакопеей ЕАЭС (раздел 2.1.2.21.). Концентрация солей алюминия в норме должна находиться в пределах 225 мкг/мл. Тип используемого адьюванта и его концентрация, стандарт, а также альтернативный или дополнительный адьювант (например, МФЛ) должны быть описаны в Фармакопее ЕАЭС. Для определения концентрации МФЛ используется газовая хроматография, раздел 2.1.2.27. Фармакопее ЕАЭС. В норме, содержание МФЛ может варьировать от 80 до 120 мкг/мл. Содержание неадсорбированного МФЛ должно составлять не более 15% от номинального значения. Если используется новый адьювант, который не предполагает адсорбцию ВЧ на адьюванте, в этом случае используется термин «объем адьювантного одновалентного антигена». Анализ адьюванта на содержание проводится до тех пор, пока не будет определена точная концентрация продукта.

Полнота адсорбции антигена

Необходимо оценить степень адсорбции (полноту адсорбции объема) каждого адсорбированного ВПЧ-антигена, если это применимо. Содержание адсорбированного антигена в норме должно быть не менее 95%. Для определения полноты адсорбции ВПЧ-антигенов используется метод ИФА, раздел 2.1.6.10 Фармакопее ЕАЭС. Данный тест может быть пропущен, если это согласовано с НРО. Если тестирование объема адсорбированного одновалентного антигена

является нецелесообразным, следует провести тестирование на очищенном объеме антигена непосредственно перед адсорбцией.

Чистота

Степень чистоты препарата рекомбинантной ВПЧ-вакцины и содержание остаточного белка клетки-хозяина должны быть оценены подходящими методами, утвержденными в частной фармакопейной статье. Одним из методов анализа доли потенциально загрязняющих белков по отношению к общему белку препарата является разделение белков с помощью электрофореза в ПААГ в присутствии натрия додецилсульфата в восстанавливающих денатурирующих условиях, раздел 2.1.2.30 Фармакопеи ЕАЭС. Белковые полосы внутри геля должны быть идентифицированы с помощью чувствительных методов окрашивания. Белок в каждой полосе должен быть определен количественно с помощью денситометрического анализа с соответствующим уровнем чувствительности, чтобы измерить степень чистоты. К другим используемым методам относятся: метод капиллярного электрофореза или метод обращенно-фазовой хроматографии с использованием стандартных образцов; соответствующие разделы 2.1.2.37 и 2.1.2.39. Специфические и неспецифические примеси оценивают на стадии получения очищенного белка. Препараты должны быть охарактеризованы по содержанию модифицированных форм белка (окисленных, деаминированных, укороченных) и должны выдерживать испытание на содержание остаточной ДНК (например, не более 10 нг на дозу) и белков штаммов-продуцентов (например, не более 0,1% общего белка) по методикам, приведенным в частной фармакопейной статье.

Альтернативно, определение чистоты белка клетки-хозяина может быть разработано с помощью специфичных к экспрессии и чувствительных методов ИФА (раздел 2.1.6.10).

Специфическая активность

Для определения специфической активности препаратов рекомбинантных белковых ВПЧ-вакцин используются информативные лабораторные методы, позволяющие получать данные, коррелирующие с результатами применения этих препаратов у людей. Такие методы описаны в частной фармакопейной статье и предполагают использование стандартных образцов.

Для определения специфической активности рекомбинантной белковой ВПЧ вакцины, чаще всего, используется ИФА, либо его неконкурентный вариант: сэндвич-метод (раздел 2.1.6.10 Фармакопеи ЕАЭС). Величина активности разных типов ВПЧ-белков-антигенов в составе вакцин может варьировать (например, от 15 до 70 ЕД/мл), либо измеряться в диапазоне (например, от 0,78 до 1,45) по отношению к референтному стандартному образцу.

Стерильность

Готовый препарат рекомбинантной ВПЧ-вакцины должен быть стерильным, т.е. должно быть подтверждено отсутствие контаминации суспензии различными микроорганизмами. Для этого проводят тестирование вакцины на бактериальную и грибковую стерильность, с помощью методов, определяемых частной фармакопейной статьей (например, метод прямого посева или метод мембранной фильтрации, описанные в разделе 2.1.6.1 Фармакопеи ЕАЭС) или как указано в разделе 5.2 Общих требований ВОЗ к стерильности биологических веществ, или другим альтернативным методом, одобренным Фармакопеей ЕАЭС. Контроль методики определяется частной фармакопейной статьей. Тестирование на стерильность может быть проведено с использованием различных объемов препарата ВПЧ-вакцины.

Бактериальные эндотоксины и аномальная токсичность

Каждый отдельный препарат рекомбинантной белковой ВПЧ-вакцины, должен быть протестирован на наличие бактериальных эндотоксинов с использованием методов, описанных в разделе 2.1.6.8 Фармакопеи ЕАЭС (например, качественный гель-тромб тест, хромогенный кинетический тест и др.). Препарат вакцины должен быть нетоксичным. В норме содержание бактериальных эндотоксинов не должно превышать 10 ЕЭ/мл.

Для определения аномальной токсичности, согласно разделу 2.1.6.3 Фармакопеи ЕАЭС, могут быть использованы испытания на лабораторных животных.

Пирогенность

Методику и предельно допустимое содержание эндотоксинов указывают в частной фармакопейной статье. Препарат ВПЧ-вакцины должен быть апиrogenным, т.е. не обладать способностью вызывать лихорадочную ответную

реакцию. Для оценки показателя могут быть использованы методы, описанные в разделе 2.1.6.2 Фармакопеи ЕАЭС (например, испытания на лабораторных животных и др.). В качестве альтернативных методов анализа пирогенности, могут быть предложены такие методы как, физико-химический, основанный на хроматографическом анализе продуктов кислотного гидролиза эндотоксинов (раздел 2.1.2.28).

Вспомогательные вещества

При наличии в составе препарата вспомогательных веществ (натрия хлорид, полисорбат 80, L-гистидин, натрия борат, натрия дигидрофосфата дигидрат и др.), методику определения и допустимые пределы указывают в частной фармакопейной статье, соответствующей требованиям Фармакопеи ЕАЭС (разделы 2.3.1.2 и 2.3.7.0).

Маркировка

Оформление первичной (внутренней) и вторичной упаковки проводят в соответствии с требованиями раздела 2.1.7.1 Фармакопеи ЕАЭС к маркировке. Упаковка должна обеспечивать пригодность пробы для проведения последующих испытаний, пробы должны соответствующим образом идентифицироваться, с использованием единой маркировки. На упаковке обязательно должно быть указано содержание белка-антигена или его активность в международных единицах.

На вторичной упаковке должна быть нанесена предупредительная надпись: «препарат получен методами генной инженерии». Допускается отсутствие данного указания на упаковке в том случае, если данный метод изготовления указан в названии лекарственного средства. Стерильные лекарственные препараты для парентерального введения должны иметь надпись «Стерильно».

Хранение

Условия хранения препарата вакцины проводятся в соответствии с требованиями частной фармакопейной статьи или нормативного документа по качеству и должны обеспечивать сохранение активности препарата в течение заявленного срока годности, в защищенном от света месте. Жидкие вакцины, адсорбированные на адьювантах, хранят в условиях, исключающих замораживание.

Срок годности

Дата начала срока годности препарата должна определяться с момента проведения стерилизующей фильтрации и розлива для жидких лекарственных форм или датой лиофилизации для лиофилизированных лекарственных форм. Дата истечения срока годности должна быть определена на основе установленного срока годности, подтвержденного данными о стабильности препарата и одобрена НРО.

4 Доклинические исследования

Доклинические исследования вакцин против ВПЧ необходимо проводить, руководствуясь требованиями правил надлежащей лабораторной практики. Частичное несоответствие правилам надлежащей лабораторной практики не может являться препятствием к проведению клинических исследований и последующей регистрации лекарственного препарата. При формировании регистрационного досье необходимо указать области несоответствия и оценить степень их значимости по отношению к общей оценке безопасности.

Доклинические исследования проводятся обычно в условиях *in vitro* и *in vivo* на животных. Это дает возможность определить показания и противопоказания к применению препаратов, побочные эффекты, чтобы в дальнейшем определиться с объемом клинических исследований и самой возможностью их проведения.

В рамках процесса доклинической разработки можно выделить три основных направления: изучение фармакологической активности (фармакодинамики), фармакокинетических и токсикологических свойств исследуемой вакцины и веществ, входящих в ее состав.

4.1 Фармакодинамические исследования

В настоящее время не существует адекватной животной модели для ВПЧ-инфекции. Для оценки потенциальных вакцин выбор релевантной модели имеет серьезные ограничения, так как семейство вирусов *Papillomaviridae* обладает выраженной видовой и тканевой специфичностью. Для оценки специфической активности вакцин против ВПЧ можно использовать модельные системы, основанные на индукции папилломатоза видоспецифическими типами папилломавирусов у кроликов, собак, мышей и крупного рогатого скота (КРС).

Наиболее часто используемая модель для тестирования специфической активности лекарственных средств для профилактики и терапии заболеваний, вызываемых ВПЧ – инфицирование некоторых линий кроликов вирусом папилломы американского кролика (CRPV) с развитием клинической картины папилломатоза Шоупа.

Для исследования профилактических вакцин, направленных против структурных (капсидных) белков, применение модельных систем CRPV/ кролики и ROPV/кролики возможно в большей степени, чем для оценки специфической активности (иммуногенности) терапевтических вакцин.

Так как имеется достаточный объем данных, подтверждающих иммуногенные свойства белка L1, дополнительных исследований вакцин на основе L1-протеинов с моделированием папилломатозной инфекции на животных моделях не требуется. Такие исследования необходимы только при разработке новых вакцин, направленных на индукцию антительного ответа в отношении белков, отличных от L1.

Моделирование папилломатоза у собак

Для разработки вакцин против мукозальных ВПЧ низкого онкогенного риска можно применять модельную систему «вирус орального папилломатоза собак (COPV)/собаки».

Моделирование ВПЧ-ассоциированных инфекций у мышей

Моделирование карцином у мышей C57BL/6 основано на трансплантации им экспериментальных перевиваемых опухолевых клеточных линий С3 и ТС-1. Модель ТС-1/C57BL/6 широко используется для оценки ВПЧ-вакцин против карциномы шейки матки, тем не менее, следует учитывать, что рост опухоли происходит быстрее, чем развивается иммунный ответ на вакцинацию.

Как наиболее релевантный и информативный способ оценки специфической активности терапевтических ВПЧ-вакцин против карциномы шейки матки, ассоциированной с ВПЧ высокого онкогенного риска может рассматриваться метод индукции опухоли у мышей линии C57BL/6 путем прививания клеточной линии ТС-1, экспрессирующей ранние онкобелки ВПЧ. Возможно использование мышей других линий, при должном обосновании.

Моделирование папилломатоза у КРС

Возможны исследования с применением модельной системы КРС на основе белка Е7 вируса ВРV (ВРV – Bovine papillomavirus) 4 типа, однако различия в патогенезе заболевания, аутбредность животных и сложности при мониторинговании экспериментальных повреждений значительно ограничивают применение данной модельной системы для экспериментальных исследований терапевтических вакцин.

Моделирование папилломатоза у обезьян

Модельные системы RhPV/макак-резус и MfPva/яванская макака могут рассматриваться в качестве высокорелевантной модели для исследований папилломавирусной инфекции, патогенеза CIN и оценки эффективности профилактических и терапевтических вакцин против ВПЧ. При этом необходимо учитывать ряд факторов – этические моменты, высокая стоимость животных и их содержания, которые ограничивают применение данной модели для оценки новых препаратов в рамках доклинических исследований.

Рекомендуется проводить оценку фармакодинамических свойств L1 ВЧ-вакцин в ходе исследований иммуногенности (например, на грызунах, кроликах и/или нечеловекообразных приматах), при этом необходимо принимать во внимание следующие соображения.

В случае если ВПЧ-вакцина содержит новые типы в дополнение к имеющимся в составе уже зарегистрированной вакцины, или была разработана новая лекарственная форма, включение в дизайн исследования дополнительной группы (групп) животных может позволить получить подтверждающие данные при оценке и установлении характеристик индуцированных сывороточных нейтрализующих антител к каждому типу ВПЧ-вирусоподобных частиц, содержащих белок L1, включенных в состав предлагаемой вакцины.

При включении в состав вакцины специфического адъюванта, необходимо изучить дополнительную пользу, которую предполагается получить в результате планируемого увеличения иммунного ответа (гуморального и/или клеточного – например, вовлечение в него Т-хелперов или индукция клеток специфической памяти), на одном или более видах соответствующих животных. Требуется получение подтверждающих данных, касающихся выбранного соотношения антигена и адъюванта, включенных в состав вакцины.

Возможна, но не обязательна, оценка сывороточных кросс-нейтрализующих антител к широкому спектру типов ВПЧ, не включенных в состав кандидатной вакцины, но связанных с имеющимися в ее составе.

4.2 Фармакокинетические исследования

Фармакокинетические исследования (т.е. исследования с определением концентрации антигена в сыворотке крови) не требуются. Однако в случаях, когда в составе вакцины используется новый, ранее не зарегистрированный адъювант, фармакокинетические исследования могут иметь значение для понимания механизма адъювантного действия.

4.3 Токсикологические исследования

В токсикологических исследованиях следует использовать финальный состав вакцины, в соответствии с Руководством ВОЗ по доклинической оценке вакцин. Такие исследования необходимо проводить на соответствующих животных моделях, обязательно учитывая предполагаемое клиническое использование вакцины. Они могут включать введение вакцины до и во время беременности.

Токсикологические исследования проводятся при изучении токсичности при однократном и многократном введении. Полученные результаты исследований при однократном введении могут быть использованы для выбора доз при исследовании токсичности при многократном введении.

Ввиду того, что целевая популяция для ВПЧ-вакцин включает в себя женщин детородного возраста, исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности являются обязательными.

Исследования токсичности с многократным введением и онтогенетической токсичности должны включать оценку иммунного ответа в группе вакцинированных животных, в дополнение к необходимым токсикологическим клиническим точкам, с учетом существующих руководств.

Если для производства ВПЧ-вакцины, содержащей вирусоподобные частицы, используется новый клеточный субстрат (то есть, субстрат, который ранее не использовался для производства зарегистрированных вакцин для человека или биологических препаратов), то следует исследовать соответствующие аспекты безопасности, такие, как потенциальный иммунный ответ, вызванный остаточными белками клетки-хозяина, на подходящей животной модели. В особенности

подобные исследования необходимо проводить, если финальный продукт содержит адъювант, который может повысить иммунный ответ в отношении низких концентраций остаточных белков.

Важно учитывать возможность токсичности веществ, входящих в состав препарата, как по отдельности, так и при их сочетании и взаимодействии между собой.

Местная переносимость

При изучении местной переносимости необходимо использовать препарат, который имеет состав для использования у человека и в дальнейшем будет представлен к регистрации. Оценку местного действия осуществляют на основании данных осмотра, проводимого в течение срока введения препарата и последующих 7 суток, а также результатов гистологического исследования (в месте введения и регионарных лимфатических узлов). Местная переносимость исследуемого препарата может быть оценена в рамках исследований токсичности при однократном или многократном введении.

Иммуногенность

Проведение исследований по изучению иммуногенных свойств вакцины на доклиническом этапе включает необходимость изучения типа и интенсивности иммунного ответа с указанием титра антител, количества животных, у которых зарегистрирована выработка антител, свойства индуцированных антител (нейтрализующая активность или отсутствие такой активности).

Канцерогенность

Исследования на канцерогенность проводятся только в случае, если существуют опасения относительно канцерогенного потенциала.

Другие исследования токсичности, такие как исследование ингаляционной токсичности, могут потребоваться, если вакцина разрабатывается для введения в форме аэрозоля.

5 Клинические исследования

Проводимые клинические исследования должны соответствовать принципам, изложенным в Правилах надлежащей клинической практики (GCP), основополагающим этическим принципам Хельсинской декларации (ВМА),

отраженным в настоящих правилах и действующим нормативным требованиям.

Настоящие требования применимы к L1 ВПЧ-вакцинам, содержащим в своем составе, по крайней мере, типы ВПЧ 16 и 18, и рассматривают клинические данные, которые могут быть получены как до первоначальной регистрации, так и в пострегистрационный период.

Серии вакцин, используемых для проведения всех фаз клинических исследований, должны быть промышленными и подвергаться лабораторной экспертизе качества с последующим документальным оформлением результатов контроля.

Сведения о способности кандидатной вакцины против ВПЧ предотвращать аногенитальные поражения могут предоставить три типа клинических данных: иммунологические, вирусологические и гистологические.

Гистологические первичные конечные точки эффективности могут быть менее осуществимы ввиду влияния вакцин против ВПЧ на распространенность инфекционных заболеваний, вызываемых типами 16 и 18 и меньшую распространенность других онкогенных типов ВПЧ при интраэпителиальной неоплазии высокой степени и раке.

Мировой опыт, полученный при применении первых двух вакцин против ВПЧ, подтверждает использование типоспецифичной персистенции вируса в качестве альтернативной первичной конечной точки эффективности в регионах, где не проводилась рутинная вакцинация против ВПЧ или где ее внедрение находилось на низком уровне.

Как гистологические конечные точки, так и конечные точки, основанные на персистенции вируса, не могут быть применены для подтверждения эффективности против других типов ВПЧ, которые гораздо реже ассоциируются с предраковыми поражениями. Поэтому, при определенных условиях, оценка вакцинной эффективности может основываться только на иммунологических данных.

5.1 Исследования иммуногенности

При вакцинации L1 ВПЧ-вакцинами оценка иммунного ответа должна быть основана в первую очередь на определении нейтрализующих антител в сыворотке крови с использованием псевдовироионов. L1 вакцины против ВПЧ, как

предполагается, защищают от персистирующей вирусной инфекции путем выработки нейтрализующих антител, концентрация которых может быть определена в сыворотке крови. Исследования, проведенные с использованием L1 вакцин против ВПЧ показали, общую взаимосвязь между концентрацией антител в сыворотке крови и в слизистой оболочке шейки матки. Однако концентрация антител в сыворотке или в месте инфекции, которая необходима для защиты, неизвестна, в связи с чем для ВПЧ-вакцин не установлено иммунного коррелята защиты. Кроме того, в настоящее время не существует стандартизированной методики измерения уровня нейтрализующих анти-ВПЧ антител. Методологии, используемые в клинических исследованиях двухвалентной и четырехвалентной вакцин, существенно различаются, делая невозможным прямое сравнение антительного ответа к соответствующим вакцинам.

Описание иммунного ответа

При проведении первой фазы клинической разработки рекомендуется, чтобы для каждого типа ВПЧ в кандидатной вакцине были задокументированы:

- иммунные ответы на введение вакцины, с уделением особого внимания показателям сероконверсии у серонегативных до вакцинации субъектов;
- изменения среднегеометрических титров до и после вакцинации и обратное кумулятивное распределение, которое должно быть отдельно представлено для серонегативных и серопозитивных до вакцинации субъектов.

В клинических исследованиях необходимо оценить следующие показатели (в случае если заявитель не продемонстрирует, что вакцина-кандидат является подобной зарегистрированной вакцине, в связи с чем могут применяться те же режимы отбора проб сывороток и введения доз вакцины):

- кинетика иммунного ответа (то есть, изменения в концентрациях антител при последовательном введении доз) – должна быть определена для обоснования сроков при проведении оценки поствакцинальной серологической конечной первичной точки;
- надлежащее исследование иммунных ответов – для обоснования количества доз и выбранного интервала между их введением для различных возрастных групп.

Включение адъюванта, как нового, так и уже входящего в состав

зарегистрированной вакцины (вакцин), должно быть обосновано предоставлением данных, показывающих увеличение иммунного ответа на один или более тип ВПЧ, а также путем оценки потенциальной клинической значимости, достигнутой концентрации антител в целевой возрастной группе.

Так как нет установленного иммунного коррелята защиты для ВПЧ-вакцин, потенциальная клиническая значимость применения адъюванта может быть оценена по сравнению концентрации антител после введения кандидатной вакцины с адъювантом и без него с концентрацией антител после введения зарегистрированной вакцины, для которой была установлена протективная эффективность.

Если адъювант в кандидатной вакцине отличается от адъюванта, применяемого в любом типе зарегистрированной вакцины, то следует подробно описать его действие на гуморальный и клеточный иммунные ответы (например, участие Т-хелперов или индукция клеток специфической памяти).

Дополнительно можно рассмотреть вопрос о предварительной оценке иммунного ответа на ревакцинацию в относительно небольших подгруппах субъектов в запланированные интервалы времени после завершения первичной серии вакцинации. Предоставить указанные данные можно после первичной регистрации.

Важно, чтобы концентрация антител определялась в нескольких заранее запланированных временных точках после последнего введения вакцины. Это необходимо для построения кривых снижения концентрации антител, которые будут достаточными для документального отражения достижения ими плато. Эти данные могут быть собраны в пострегистрационный период во время долгосрочного последующего наблюдения по продолжительности циркуляции антител у вакцинированных в выбранных когортах. В пред- и послерегистрационный период необходимо исследовать возможность иммунной интерференции между ВПЧ-вакцинами на основе вирусоподобных частиц и другими вакцинами, которые могут вводиться одновременно с ними.

Анализ иммунных ответов в сравнительных исследованиях

Иммунный ответ при введении кандидатной вакцины в различных исследованиях или в рамках одного исследования может сравниваться с одним или

несколькими из вариантов:

- другая ВПЧ-вакцина; в этом случае отдельные типы ВПЧ могут совпадать, а некоторые присутствовать только в одной вакцине (отличающиеся типы);
- та же самая кандидатная вакцина, но вводимая в другой дозе, по другой схеме или в другой популяции;
- другой состав кандидатной вакцины (например, с адьювантом или без, или с различным количеством типов ВПЧ);
- данные, полученные в группе, не получавшей ВПЧ-вакцину (группа, получавшая плацебо или не-ВПЧ вакцину).

В каждом случае рекомендуется следующее.

Ввиду их клинической значимости, сравнение иммунных ответов должно полностью подтверждать заключение о том, что профилактическая эффективность вакцины в отношении ВПЧ типов 16 и 18 является сопоставимой с эффективностью, наблюдаемой для двух изначально разработанных ВПЧ-вакцин (двухвалентной и четырехвалентной).

Первичный анализ популяции по иммунному ответу на каждый ВПЧ-тип ограничивается изначально серонегативными субъектами к определенному типу ВПЧ. Следовательно, при расчете выборки следует учитывать ожидаемый уровень ВПЧ-типоспецифичных серопозитивных лиц в исследовании.

Первичные сравнения должны основываться на титрах сывороточных антител через 1 месяц после введения последней дозы при предполагаемом режиме введения, если данные по кинетике антител не предполагают иного. Если тестовый режим состоит из введения отличного от контрольного режима количества доз (например, 2 дозы вместо 3) или если последняя доза вводится в другой временной промежуток, например, через 4 месяца после первой дозы (вместо 6 месяцев), то первичное сравнение все равно следует проводить на образцах сыворотки, полученных через 1 месяц после введения последней дозы вакцины (или в иной временной точке, основанной на данных по кинетике). При вторичных анализах следует сравнивать титры антител, измеренные в определенные моменты времени после введения первой дозы, включая сравнение титров антител после достижения ими фазы плато.

Сравнение с группами лиц, не получавших вакцину против ВПЧ

Сравнение с группой, не получающей вакцину, возможно при краткосрочных исследованиях иммуногенности, в которых оцениваемый риск ВПЧ-инфицирования для субъектов является низким или отсутствует (например, у детей и подростков до начала половой жизни) и в которых все субъекты, в конечном счете, будут вакцинированы ВПЧ-вакциной через определенный протоколом промежутков времени. Однако, прежде чем выбрать данный тип дизайна, необходимо тщательно рассмотреть необходимость и пользу от подобного сравнения кандидатной вакцины с контрольной группой, не получающей ВПЧ-вакцину. При этом необходимо соблюдать должный баланс с этическими аспектами, касающимися более позднего введения безопасной и эффективной вакцины в контрольной группе.

Поствакцинальная доля серопозитивных лиц и показатели сероконверсии у изначально серонегативных субъектов были очень высокими при введении первых ВПЧ-вакцин. Данные показатели являются чувствительными конечными точками для исследований, в которых группы вакцинируемых сравниваются с контрольной группой, не получающей ВПЧ-вакцину. Следовательно, целью этих исследований должна являться демонстрация превосходства в показателях сероконверсии к каждому типу ВПЧ в группе исследуемой вакцины по сравнению с контрольной группой, не получающей ВПЧ-вакцину. Установленные критерии, позволяющие сделать заключение о превосходстве, должны учитывать показатели сероконверсии к каждому типу ВПЧ, которые наблюдались для первых ВПЧ-вакцин, для которых профилактическая эффективность была продемонстрирована на основе гистологических и вирусологических данных.

Тот же самый подход применим во всех случаях при сравнении иммунных ответов на типы ВПЧ, включенные в кандидатную вакцину, но отсутствующие в контрольной ВПЧ-вакцине (то есть, отличающиеся типы), так как субъекты контрольной группы являются невакцинированными в отношении данных типов ВПЧ.

Сравнение между группами вакцинированных

В связи с ожиданием того, что поствакцинальные показатели серопозитивных лиц и сероконверсии будут очень высокими у ранее

серонегативных субъектов, они не являются чувствительными конечными точками для установления различий между иммунными ответами в группах вакцинированных. Поэтому для первичного сравнения между вакцинированными группами обычно используются соотношения среднегеометрических титров для иммунных ответов на каждый тип ВПЧ, включенный в кандидатную вакцину и контрольную ВПЧ-вакцину. Типоспецифичные показатели сероконверсии должны быть включены во вторичные конечные точки исследования.

Как правило, с целью установления не меньшей эффективности между вакцинированными группами, основанной на соотношении среднегеометрических титров для антител к отдельным типам ВПЧ, предполагается, что нижняя граница 95 % доверительного интервала в отношении соотношения среднегеометрических титров (для исследуемой вакцины к референтной вакцине) не должна быть менее 0,67. При определенных обстоятельствах, уполномоченные органы могут рассмотреть возможность ее снижения до 0,5. В будущем, особенно если будет установлен иммунный коррелят защиты, или если заявитель сможет предоставить весомое обоснование, может оказаться целесообразным пересмотреть указанные критерии приемлемости.

Иммунобриджинговые исследования

Хотя иммунный коррелят защиты для ВПЧ-вакцин отсутствует, в некоторых случаях уместно или необходимо использовать сопоставление иммунологических данных для оценки профилактической эффективности в отношении аногенитальных карцином, интраэпителиальных поражений и аногенитальных кондилом.

Сравнение иммунологических данных предполагает демонстрацию сопоставимых иммунных ответов между кандидатной и зарегистрированной вакцинами, таким образом:

- ВПЧ-типоспецифичная протективная эффективность одной ВПЧ-вакцины может быть приведена к альтернативному режиму введения (например, уменьшение количества доз или отсрочка во введении конечной дозы) или популяции (например, дети до начала половой жизни, у которых профилактическая эффективность не может быть оценена), или к расширенному составу той же самой вакцины (т.е., добавление новых типов ВПЧ);

- протективная эффективность определенной зарегистрированной ВПЧ-вакцины может быть приведена к кандидатной вакцине для всех типов, общих между двумя вакцинами.

Сравнение иммунных ответов должно проводиться в соответствии с рекомендациями, изложенными выше (см. раздел "Сравнение между группами вакцинированных"). Успешная демонстрация не меньшей эффективности в каждой возрастной и гендерной подгруппе, соотносящейся с показаниями, одобренными для контрольной вакцины может обосновывать те же показания к применению для кандидатной вакцины, включая профилактику цервикальных, анальных и вульво-вагинальных поражений. Однако, когда заключение о профилактической эффективности вакцины основано только на сопоставлении иммунологических данных, уполномоченным органом может быть принято решение об ограничении показаний к применению кандидатных вакцин по сравнению с показаниями для зарегистрированных вакцин.

Могут встречаться ситуации, при которых заранее определенная граница не меньшей эффективности не достигнута для одного или нескольких типов ВПЧ. Так как влияние данных результатов на клиническую эффективность не может быть определено, возможный эффект на протективную эффективность и эффективность в реальных условиях применения должен быть рассмотрен с учетом каждого конкретного случая, принимая во внимание любые возможные преимущества кандидатной вакцины и/или исследуемого режима введения (например, сокращенная или более удобная схема вакцинации, или применение в особых возрастных группах, которое облегчает включение в существующие рутинные схемы вакцинации). При этом также необходимо учитывать относительную важность типа (типов) ВПЧ, для которого (которых) не достигнута граница не меньшей эффективности.

Если не меньшая эффективность на основе иммунных ответов, определенных через короткое время после введения последней дозы, не была продемонстрирована для одного или более типов ВПЧ, в качестве альтернативы может быть рассмотрен заранее определенный анализ, который будет демонстрировать не меньшую эффективность в более поздние временные промежутки. Например, сравнение через 18-30 месяцев после введения последней

дозы вакцины, когда, на основе имеющегося опыта, можно предполагать начало эффекта плато на кривых снижения концентрации антител. Однако, после введения последней дозы вакцины, с течением времени следует ожидать уменьшения разницы между среднегеометрическими титров, что снижает аналитическую чувствительность.

Выбор вакцины сравнения

Вакцина сравнения должна быть зарегистрирована на основе гистологических или, по крайней мере, вирусологических первичных конечных точек. В большинстве случаев будет целесообразным сравнивать вакцину-кандидат с зарегистрированной вакциной, содержащей те же типы ВПЧ или максимально возможное количество общих типов ВПЧ.

Возможны такие ситуации, при которых иммунный ответ на введение кандидатной вакцины не может напрямую сравниваться с иммунным ответом на вакцину, которая ранее показала профилактическую эффективность в отношении конечных точек, связанных с заболеваемостью, по причине снятия ее с производства и отсутствия в обращении. Например, первоначальный вариант вакцины, который был зарегистрирован на основе гистологических и/или вирусологических данных, мог быть заменен измененным вариантом (например, с введением дополнительных типов ВПЧ). При этом использование измененной версии вакцины в сравнительных исследованиях иммуногенности становится проблематичным, если она не вызывает максимально схожие иммунные ответы к типам ВПЧ в первоначальной версии вакцины. В результате существует риск того, что измененные версии могут быть менее иммуногенными и потенциально менее протективными, чем первоначальные версии разработанных вакцин. Это подчеркивает исключительную важность пострегистрационного исследования эффективности вакцины в реальных условиях применения.

Сравнительные исследования иммуногенности при особых обстоятельствах

Использование сравнительных исследований иммуногенности для обоснования применения у иммунокомпрометированных лиц осложняется вероятностью того, что наблюдаемые иммунные ответы у них будут ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. Влияние более низкого иммунного ответа на профилактическую эффективность ВПЧ-вакцин неясно, так как для них

не установлен иммунный коррелят защиты. Уполномоченным органам необходимо будет рассмотреть вопрос о том, достаточна ли ожидаемая польза от применения в популяции иммунокомпрометированных лиц для обоснования заключения о благоприятном соотношении «польза-риск».

5.2 Оценка вирусологических и гистологических данных

Необходимо использовать тщательно контролируемых и стандартизированных методов отбора и обработки проб для выявления ВПЧ-инфицирования и определения персистенции вируса в аногенитальной области. Пробы следует отбирать отдельно из каждой специфичной анатомической области, представляющей интерес и они должны содержать клеточный материал.

Рекомендуется использовать валидированные в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях методы отбора проб. При использовании иного специфического метода (например, относительно количества оборотов и глубины введения устройства) следует его стандартизировать и придерживаться при каждом исследовании. По возможности, не следует вносить изменения в метод, как в процессе отдельного исследования, так и на протяжении всей программы клинической разработки. Если избежать изменений не представляется возможным, необходима должная перекрестная валидация для обоснования сведения воедино результатов, полученных разными методами.

От среды, в которую будут помещены взятые образцы, будет зависеть объем проб для извлечения, а также метод извлечения. Вода или чистая среда для образцов должна обрабатываться и анализироваться параллельно с пробами для гарантирования отсутствия перекрестной контаминации в процессе обработки.

Стандартным подходом к контролю за ВПЧ-инфекцией в шейке матки является сбор экзо- и эндоцервикальных проб клиническими врачами после визуализации шейки матки при исследовании с помощью зеркал. Альтернативные методы (такие, как отбор только экзоцервикальных или эндоцервикальных проб, или сбор образцов самими участниками исследования) могут рассматриваться только при наличии соответствующей валидации.

Анализы, используемые для определения вирусологических конечных точек в исследованиях с целью обоснования регистрации, должны обеспечивать типоспецифичность результатов с высокой чувствительностью и специфичностью

и должны включать внутренний контроль для проверки качества образцов.

Персистенция вируса

Исследования протективной (профилактической) эффективности, которые проводились в отношении первых ВПЧ-вакцин у молодых женщин, ведущих половую жизнь, продемонстрировали тесную взаимосвязь между такой первичной гистологической конечной точкой как злокачественные цервикальные изменения высокой степени и 6-месячное персистирование ВПЧ-инфекции в шейке матки. На основе этих данных и принимая во внимание схожесть патогенеза и развития поражений в шейке матки и анальной области, обнаружение персистенции вируса в, по меньшей мере, двух последовательно полученных образцах на протяжении 6 месяцев, является допустимой альтернативой гистологическим конечным точкам для данных анатомических областей. Однако выбор персистенции типоспецифичной ВПЧ-инфекции в качестве первичной конечной точки возможен только при достаточно высоких показателях персистирующей инфекции у ВПЧ-негативных, которые позволяют проводить исследования с не очень большой численностью добровольцев.

Вирусная персистенция не может использоваться в качестве первичной конечной точки в исследованиях с участием популяций, в которых ВПЧ-вакцины были введены в программы рутинной иммунизации, с высоким охватом ВПЧ-вакцинацией в данных популяциях. Ее также не представляется возможным использовать в качестве конечной точки для редких типов ВПЧ, независимо от охвата вакцинацией.

Наличие вирусной персистенции демонстрируют на основе положительных последовательных образцов типоспецифичной вирусной ДНК, полученных из той же анатомической области не менее, чем через 6 месяцев после первого позитивного результата. Поскольку заранее нельзя предсказать время возникновения инфекции после завершения курса вакцинации, обычно используют анализ «случай-контроль». Таким образом, первичный анализ проводится, когда набирается определенное протоколом общее количество случаев вирусной персистенции (на основе ВПЧ 16 и 18 типов или иным образом определенных типов). Расчетное общее число случаев должно обеспечивать достаточную статистическую мощность для выявления значимых различий между

исследуемыми группами. При первичном анализе, случаи персистенции ВПЧ следует учитывать после заранее определенного периода времени (например, не менее, чем через 2 недели) с момента введения последней дозы в курсе вакцинации. Вторичный анализ может основываться на подсчете всех случаев с момента введения первой дозы. В протоколе следует рассмотреть то, каким образом необходимо учитывать последовательные результаты, при которых, по крайней мере, один из серии образцов является негативным на наличие вирусной ДНК, но при этом последующие один или несколько образцов дали позитивные результаты.

Сравнение с группой, которая не получала ВПЧ-вакцину

Сравнение с группой лиц, которая не получала ВПЧ-вакцину в большинстве случаев неприемлемо. Если, все же, подобный дизайн рассматривается в качестве допустимого и если показатели заболеваемости достаточно высоки, чтобы сделать исследование возможным (по причине недостаточного широкого внедрения ВПЧ-вакцинации в регионах, где будет проводиться исследование), тогда может быть использован дизайн превосходства для исследуемой вакцины.

Могут рассматриваться отдельные или комбинированные исследования для цервикальной и анальной областей и/или исследования с учетом пола добровольцев.

Контрольной группе вводится другая ВПЧ-вакцина, содержащая ВПЧ-типы 16 и 18, с дополнительными или без дополнительных типов.

Сравнение между ВПЧ-вакцинами

Если среди конечных точек исследования фигурирует вирусная персистенция, следует использовать следующие подходы:

- Персистенция ВПЧ 16 и 18 типов может использоваться в качестве первичной конечной точки, если у кандидатной вакцины будет непредвиденно низкая эффективность (например, может иметься негативное влияние дополнительных типов ВПЧ на протективность в отношении 16 и 18 типов ВПЧ в поливалентной кандидатной вакцине с большим количеством антигенов).

- Для каждого дополнительного типа ВПЧ, общего между кандидатной вакциной и вакциной сравнения, следует предусмотреть сравнительный вспомогательный анализ совокупности данных по персистенции всех общих типов

вирусов, а также для каждого вида в отдельности.

- Для каждого типа ВПЧ, который содержится только в кандидатной вакцине, данные по вирусной персистенции могут объединяться по всем дополнительным типам, но при этом следует обеспечить проведение вспомогательного анализа для каждого вида в отдельности.

Оценка гистологических данных

Возможность использования гистологических конечных точек зависит от тех же ограничений, которые затрагивают конечные точки, основанные на персистенции вируса, а именно, снижение количества случаев из-за широкого применения вакцинации и очень низкие показатели поражений, ассоциированных с отдельными типами ВПЧ, независимо от распространенности вакцинации.

Если в исследовании предполагается сбор гистологических данных, рекомендуется использование тех же конечных точек, что и использовавшиеся в опорных исследованиях эффективности, а именно, случаи аногенитальных поражений высокой степени, ассоциированных с положительными анализами на онкогенные типы ВПЧ.

5.3 Исследования протективной эффективности

Протективная эффективность в отношении ВПЧ типов 16 и 18

Протективная эффективность может быть оценена с использованием одного из следующих подходов:

- по вирусной персистенции с учетом обстоятельств, описанных в разделе «Сравнение с группой, которая не получала ВПЧ-вакцин»;
- в сравнительных иммунологических исследованиях с зарегистрированной вакциной, как описано в разделе «Сопоставление иммунологических данных по профилактической эффективности вакцин».

Протективная эффективность в отношении других типов ВПЧ

Оценка профилактической эффективности в отношении других типов ВПЧ, ассоциируемых с аногенитальными карциномами, необходима в следующих ситуациях:

- Включение в состав зарегистрированной вакцины, содержащей, по крайней мере, ВПЧ типы 16 и 18 на основе L1- вирусоподобных частиц, одного или нескольких типов ВПЧ, ассоциируемых с аногенитальными карциномами. В этом

случае следует провести сравнение с референтной зарегистрированной вакциной и/или с другой зарегистрированной вакциной, содержащей максимально возможное количество общих типов ВПЧ.

- Новая вакцина, содержащая ВПЧ-типы 16 и 18 с дополнительными типами; при этом все дополнительные типы уже могут быть включены в состав зарегистрированной вакцины или один или несколько из дополнительных типов может быть не представлен в зарегистрированной вакцине. Сравнение может проводиться по одному или нескольким следующим пунктам: а) с группой, не получающей ВПЧ-вакцину, если это допустимо; б) с зарегистрированной вакциной, содержащей ВПЧ-типы 16 и 18, но в состав которой не входят дополнительные типы, содержащиеся в кандидатной вакцине; в) с зарегистрированной вакциной, содержащей максимально возможное количество общих типов ВПЧ.

Общие типы ВПЧ

Протективную эффективность можно оценить с использованием одного из следующих подходов:

- по вирусной персистенции, как описано выше в разделе «Сравнение между ВПЧ-вакцинами»;
- демонстрацией не меньших иммунных ответов к типам ВПЧ, общим для кандидатной вакцины и вакцины сравнения, как описано выше в разделе «Сравнение между группами вакцинированных».

Отличающиеся типы ВПЧ

Для типов ВПЧ, имеющих в составе кандидатной вакцины, но отсутствующих в вакцине сравнения, существует возможность демонстрации превосходства кандидатной вакцины на основе составной конечной точки, включающей вирусную персистенцию (для всех дополнительных типов или для всех типов), как описано в разделе «Сравнение с группой, которая не получала ВПЧ-вакцину». На практике, случаи вирусной персистенции по причине отличающихся типов могут быть настолько редкими, что это исключает данный подход ввиду слишком большого количества необходимых образцов.

Если описанный выше подход неосуществим, оценка протективной эффективности для отличающихся типов может основываться только на

иммунологических данных. При этом не существует научно обоснованных интерпретационных критериев, которые могли бы быть рекомендованы для того, чтобы сделать вывод о протективной эффективности ВПЧ-вакцины. Тем не менее, может быть применен подход, позволяющий продемонстрировать, что показатель сероконверсии для каждого отличающегося типа не ниже наименьшего из показателей сероконверсии для ВПЧ типов 16 и 18 в группе зарегистрированной вакцины. Неприемлемо основывать сравнительный анализ на отношении среднегеометрических титров, так как известно, что они могут сильно различаться для каждого типа вируса.

Изменения в способе применения

Сравнение иммунологических данных может использоваться для обоснования регистрации при следующих условиях:

- изменения в схеме вакцинации или возрасте вакцинируемых для зарегистрированной вакцины;
- изменения в составе и/или пути введения вакцины, которая включает L1 вирусоподобные частицы, производимые идентичным образом, что и в оригинальной версии зарегистрированной вакцины;
- новая кандидатная вакцина, предназначенная для применения в отличном от зарегистрированных ВПЧ-вакцин возрастном диапазоне, или с отличной от них схемой вакцинации, или имеющая специально подобранный состав для иного пути введения, отличного от зарегистрированных ВПЧ-вакцин.

Дополнительные пояснения относительно возможных специфических ситуаций, представлены ниже.

Снижение возраста применения при иммунизации ВПЧ-вакцинами

Использование ВПЧ-вакцин с 9-летнего возраста было подкреплено сравнительными иммунологическими исследованиями. Предполагается, что вакцинация с указанного возраста будет обеспечивать защиту на протяжении нескольких лет после начала половой жизни, исходя из наблюдений, показавших, что титры первичных поствакцинальных антител после снижения до фазы плато поддерживаются на этом уровне на протяжении, по крайней мере, нескольких лет.

Если вакцина, предлагается для использования в возрастной группе младше 9 лет, то рекомендуется, чтобы возможная польза от вакцинации в более раннем

возрасте обсуждалась с уполномоченными органами. Если подобный подход будет одобрен, рекомендуется, чтобы иммунные ответы у мальчиков и девочек в новом целевом возрастном диапазоне (например, от 6 до 9 лет), напрямую сравнивались с иммунными ответами у мужчин и женщин 15-26 лет, то есть, с той возрастной группой, в которой протективная эффективность была продемонстрирована на основе гистологических и вирусологических конечных точек. Для обоснования регистрации не может использоваться сравнение детей в возрасте младше 9 лет и детей в возрасте от 9 до 15 лет, так как в последней возрастной группе протективная эффективность не установлена.

Повышение возраста применения при иммунизации ВПЧ-вакцинами

Исследования, использовавшие гистологические конечные точки и конечные точки, представляющие собой вирусную персистенцию, проводились у женщин в возрасте 26-45 лет. Интерпретация доступных данных разными уполномоченными органами различается, поэтому вопрос о необходимости дополнительных данных для включения лиц более старшего возраста в показания к применению, должен решаться в индивидуальном порядке.

5.4 Клинические исследования безопасности

Необходимо, чтобы база данных по безопасности должным образом охватывала весь целевой возрастной диапазон обоих полов применительно к зарегистрированным показаниям.

Количество вакцинированных в каждой половозрастной подгруппе должно быть обосновано путем обсуждения любых ожидаемых различий, которые могли бы исключить предположения о схожих профилях безопасности согласно характеристикам вакцин (например, если профиль реактогенности представляется сильно различающимся у мужчин и женщин или между взрослыми и молодыми субъектами исследования).

Проведение специальных исследований у беременных настоящее время не рекомендовано. В случае беременности необходимо оценивать стадии гестации по отношению к введенным дозам вакцины и документировать исход беременности.

5.5 Пострегистрационные исследования

Продолжительность периода последующего наблюдения для получения иммунологических данных с целью регистрации персистенции антител к моменту

первичной регистрации вакцины может быть очень ограничена. Ко времени подачи документов на регистрацию должны быть разработаны планы по регистрации персистенции антител к каждому типу ВПЧ, представленному в вакцине, в долгосрочном периоде. Указанные данные необходимо получить в подгруппах первоначально вакцинированных субъектов обоего пола для всех возрастов, в которых вакцина применяется. Окончательная продолжительность последующего наблюдения должна основываться на данных по кривым снижения концентрации антител и по величине первичного ответа на вакцинацию.

Так как в настоящее время нет полных данных о необходимости ревакцинации после завершения курса первичной вакцинации для обеспечения продолжительной защиты, необходимо проводить оценку иммунных ответов к бустерным дозам вакцины в запланированные периоды времени после завершения введения первичных доз вакцины.

Эффективность в реальных условиях применения

В пострегистрационный период важно получить данные по эффективности вакцины в реальных условиях применения и риску возникновения феномена типозамещения ВПЧ. Получение достоверных данных необходимого объема обычно требует привлечения ширококомандных инициатив в области здравоохранения на национальном или региональном уровне (например, использование регистров данных онкологическими заболеваниями для выявления влияния ВПЧ-вакцин на уровни заболевания ВПЧ-ассоциированными аногенитальными карциномами). В регионах, где не внедрена рутинная вакцинация против ВПЧ, могут быть относительно часто выявляемые специфические высокоонкогенные типы ВПЧ (выявляемые как вместе с типами 16, 18 и другими, так и по отдельности), ассоциируемые с предраковыми аногенитальными повреждениями и аногенитальными карциномами. Кроме того, для ВПЧ-вакцин, содержащих отдельные специфические типы, могут отсутствовать данные по предрегистрационной оценке протективной эффективности вакцины, основанные на гистологических конечных точках и конечных точках, связанных с вирусной персистенцией. В таких регионах, особенно когда заявляемая протективная эффективность к указанным типам ВПЧ основывается только на иммунологических данных, важным может считаться получить данные по

эффективности в реальных условиях применения.

Если для зарегистрированной вакцины были одобрены сведения по ее кросс-протективности, основанные на относительно краткосрочных гистологических данных и данных по вирусной персистенции, необходимо проведение дальнейшего последующего наблюдения для подтверждения указанных сведений в пострегистрационный период.

6 План фармаконадзора

В состав регистрационного досье должен быть включен план управления рисками в соответствии с правом Союза в сфере обращения лекарственных средств, рекомендациями по фармаконадзору, включая Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 87 (далее - Правила практики фармаконадзора).

Целями фармаконадзора являются:

– предотвращение неблагоприятных последствий нежелательных реакций у человека, развивающихся после применения зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии или не в соответствии с условиями регистрационного удостоверения или в результате воздействия, связанного с профессиональной деятельностью;

– обеспечение безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов, в частности посредством предоставления своевременной информации о безопасности лекарственных средств пациентам, специалистам системы здравоохранения и населению.

Вопросы иммуногенности всегда должны быть предметом рассмотрения в плане по управлению рисками (далее - ПУР) с учетом всех рисков, выявленных во время разработки лекарственного препарата, а также потенциальных рисков и последствий нежелательного иммунного ответа у пациентов.

Оценка иммуногенности основывается на междисциплинарном подходе и требует обязательного участия специалистов по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям (в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 15.07.2022 N 110).

Объем данных об иммуногенности, который необходимо собрать на пострегистрационном этапе, зависит от различных факторов, включая:

факторы, опосредованные заболеванием, такие как распространенность, восприимчивость пациентов, доступность альтернативных способов лечения, продолжительность лечения и др.;

данные по иммуногенности, полученные до регистрации, включая влияние на эффективность и безопасность;

данные об опыте применения аналогичных вакцин с оценкой проявлений иммуногенности, включая иммунобиологические препараты, полученные с помощью аналогичных производственных процессов;

серьезность иммунных реакций.

Мониторинг безопасности

Общие сведения по надзору за безопасностью и по разработке плана по фармаконадзору аналогичны таковым для всех других типов вакцин. Там, где ВПЧ-вакцины были введены в программы рутинной вакцинации, они применяются, главным образом, у детей до начала половой жизни. Однако программы первичной вакцинации могут включать лиц более старшего возраста, что иногда может приводить к вакцинации женщин на ранних сроках беременности. Программы надзора за безопасностью должны регистрировать исходы таких беременностей.

В некоторых случаях могут быть затребованы проведения специальных пострегистрационных исследований безопасности для решения отдельных частных вопросов по безопасности. Дизайн и временные рамки для репортирования результатов таких исследований должны быть согласованы к моменту первичной регистрации.

Поскольку систематический отбор образцов на пострегистрационном этапе затруднителен, необходимо уметь выявлять потенциальные нежелательные иммунные реакции на основании подозрительных сигналов о безопасности и (отсутствии) эффективности. Данное обстоятельство требует заблаговременного отражения в ПУР оценки таких явлений. Держатель регистрационного удостоверения должен разработать стандартизированный алгоритм подробного расследования случаев, подозрительных в отношении иммунного ответа, включая методы подтверждения образования антител.

План по управлению рисками должен включать следующее:

идентификацию и описание рисков (например, описание случаев, методики количественного определения антител);

мониторинг рисков (например, особые модели, выявляющие взаимосвязь между риском и лекарственным препаратом);

стратегии минимизации и ослабления рисков (например, при необходимости - возможность использования только внутривенного введения, мероприятия при обнаружении риска и др.);

оповещение по вопросам рисков (например, сообщение врачам и пациентам о способах минимизации и ослабления рисков, распространение среди врачей информации об аналитических системах и специфичных методах анализа для выявления антител);

мониторинг мероприятий, необходимых для обеспечения эффективной минимизации рисков.

Заявители должны учитывать новые данные об иммуногенности путем принятия соответствующих мер, например, внесения сведений по иммуногенности в информацию о лекарственном препарате, обновления ПУР и других мероприятиями по минимизации риска (например, образовательными программами и т.д.).

При изменении процесса производства последствия влияния такого изменения на иммуногенный потенциал лекарственного препарата необходимо отразить в ПУР.

7 Экстраполяция показаний к применению

Оригинальный (референтный) лекарственный препарат может иметь несколько показаний к применению. Если сопоставимость в рамках оценки биоаналогичности (биоподобия) была подтверждена в отношении одного из них, возможна экстраполяция клинических данных на другие показания к применению оригинального (референтного) лекарственного препарата, но она требует научного обоснования. Если отсутствует определенность в отношении того, что безопасность и эффективность, подтвержденные в отношении одного показания к применению, будут релевантны для другого, потребуются дополнительные данные.

Экстраполяцию следует проводить в совокупности всех данных, то есть данных по качеству, доклинических и клинических данных.

Предполагается, что экстраполяция безопасности и эффективности возможна, когда сопоставимость в рамках оценки биоаналогичности (биоподобия) была подтверждена с помощью доскональных физико-химических и структурных анализов, а также функциональных испытаний *in vitro*, подкрепленных клиническими данными (эффективности и безопасности и (или) ФК-данными (ФД-данными)).

Так как иммуногенность опосредована множеством факторов, включая путь введения, режим дозирования, факторы, опосредованные пациентами, и факторы, опосредованные заболеванием (например, сопутствующая терапия, разновидность заболевания, иммунный статус), экстраполяция иммуногенности с изученного показания или пути введения на другие требует обоснования.

В определенных ситуациях требуются дополнительные данные, например:

- действующее вещество оригинального (референтного) лекарственного препарата взаимодействует с несколькими рецепторами, которые могут оказывать различное влияние при изученных и не изученных показаниях к применению;
- само действующее вещество имеет несколько активных центров, которые могут оказывать различное влияние при различных показаниях к применению;
- изученное показание к применению не релевантно для других с позиций эффективности или безопасности, т.е. не обладает чувствительностью в отношении различий во всех значимых аспектах эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном документе приведены сведения, касающиеся доклинических и клинических исследований вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ), выполняемых в соответствии с требованиями ЕАЭС, приведены международные требования к производству и контролю качества и оценки безопасности и эффективности вакцин против ВПЧ, отражены методы и нормы контроля, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, Фармакопеей ЕАЭС, а также утвержденные в Российской Федерации.

Проведен сравнительный анализ нормативных документов и руководств Всемирной организации здравоохранения и Российской Федерации, касающихся вопросов оценки безопасности и методов определения иммуногенности ВПЧ-вакцин. Установлено, что подход, принятый в Российской Федерации отвечает всем международным требованиям. Более того, в отношении методов для выявления токсичности и специфической безопасности применяют наиболее чувствительные методы и более жесткие критерии приемлемости опыта.

Настоящие рекомендации позволят не только облегчить и упорядочить регистрацию по процедуре ЕАЭС как отечественных, так и зарубежных вакцин против ВПЧ, но и за счет гармонизации с международными подходами, помогут ускорить регистрацию данных вакцин в других странах, а также будут способствовать прохождению процедуры преквалификации ВОЗ.