

## РАЗРАБОТКА НАЦИОНАЛЬНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, КАК ВАЖНЕЙШАЯ ЗАДАЧА В РЕГУЛИРОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ВАКЦИН

© 2019 г. Т. Н. Никитина\*, И. Е. Жук, Д. В. Горенков,  
В. И. Климов

\*E-mail: [nikitina@expmed.ru](mailto:nikitina@expmed.ru)

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Минздрава РФ, Москва, Россия

Поступила: 15.07.2019. Принята: 21.08.2019

Рак шейки матки, вызываемый папилломавирусом, занимает второе место в структуре онкологических заболеваний у женщин. Разработка вакцин против вируса папилломы человека отечественного производства является важным аспектом национальной и биологической безопасности населения. Доклинические исследования, как один из этапов разработки отечественных вакцин против вируса папилломы человека, должны отражать весь спектр требований к безопасности и быть гармонизированными с требованиями ведущих международных организаций.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, вакцины против ВПЧ

DOI: 10.31857/S102872210007075-7

**Адрес:** 127051 Москва, Петровский б-р, д.8, стр. 2, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Никитина Татьяна Николаевна.

Тел.: +7 (965) 132-38-95 (моб.)

E-mail: [nikitina@expmed.ru](mailto:nikitina@expmed.ru)

**Авторы:**

**Никитина Т. Н.**, к.м.н., главный эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Жук И. Е.**, ведущий эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Горенков Д. В.**, эксперт 1 категории ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Климов В. И.**, к.м.н., заместитель директора Центра планирования и координации научно исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава РФ, Москва, Россия.

Папилломавирусная инфекция относится к наиболее распространенным вирусным инфекциям, передаваемым половым путем, вызывает рак шейки матки (РШМ), который занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Отмечается рост за-

болеваемости и смертности в молодом возрасте от РШМ, который протекает особенно агрессивно, имеет склонность к раннему метастазированию и рецидивированию.

В настоящее время в мире зарегистрированы три вакцины для профилактики заболеваний, вызываемых папилломавирусом: Gardasil® (Нидерланды); Cervarix® (Бельгия), а также разработанная компанией Merck вакцина Gardasil-9 (США), которая в Российской Федерации еще не зарегистрирована. Разработка вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ) отечественного производства является важным аспектом национальной и биологической безопасности населения. Необходимым этапом в разработке новых вакцин против ВПЧ является проведение доклинических исследований (ДКИ), отражающих весь спектр требований к безопасности и гармонизированных с требованиями ведущих международных организаций [1].

**Цель исследований** состояла в анализе требований к проведению ДКИ вакцин, применяемых для профилактики предраковых заболеваний и РШМ. Для решения поставленной задачи

были проанализированы документы и данные ведущих зарубежных и отечественных медицинских организаций, а также данные ДКИ и научной литературы. При доклинической оценке эффективности и безопасности вирусных вакцин, как и других иммунобиологических лекарственных препаратов, в целях регистрации в Российской Федерации, предъявляется ряд общих требований: изучение физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата; подтверждение специфической активности; токсикологические исследования (острая и хроническая токсичность, местное действие, патоморфологические исследования, влияние на гематологические показатели и биохимические показатели сыворотки крови; пирогенность, влияние на ЦНС, репродуктивная токсичность). Изучение иммунологической безопасности проводят с помощью функциональных методов иммунологического исследования, включая морфологические и гистологические исследования как дополнение. В зависимости от природы (состава препарата) допускается использование других адекватных или дополнительных методик [2]. В 2017 году ВОЗ выпустил Рекомендации по обеспечению качества, безопасности и эффективности рекомбинантных вакцин против вируса папилломы человека, содержащих вирусоподобные частицы. Дополнительные рекомендации к дизайну, проведению, анализу и оценке ДКИ изложены в Руководстве ВОЗ по доклинической оценке вакцин. Рекомендации по общим принципам доклинической оценки адъювантов в составе вакцин и самим адъювантным вакцинам содержатся в отдельном руководстве ВОЗ [3]. Перед клиническими исследованиями на людях любой новой ВПЧ-вакцины, она должна быть максимально подробно охарактеризована, также необходимо провести предварительные исследования иммуногенности и безопасности на животных. Объем ДКИ зависит от сложности технологического процесса изготовления, состава вакцины и определяются индивидуально для каждого случая. В настоящее время не существует соответствующей адекватной животной модели для ВПЧ-инфекции ввиду видоспецифичности папилломавирусов. Рекомендуется, чтобы фармакодинамические свойства ВПЧ-вакцин оценивались в ходе исследований иммуногенности (например, на грызунах, кроликах и/или приматах). В соответствии с руководством ВОЗ в токсикологических исследованиях следует использовать окончательный состав

вакцины. Исследования необходимо проводить на соответствующих моделях животных, учитывая предполагаемое клиническое использование вакцины. Они могут включать введение вакцины до и во время беременности. 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 ВОЗ. Если для производства ВПЧ-вакцины, содержащей вирусоподобные частицы, используется новый клеточный субстрат, то следует исследовать соответствующие аспекты безопасности, такие как потенциальный иммунный ответ, вызванный остаточными белками клетки-хозяина, на подходящей модели животных. Подробные исследования необходимо проводить, если окончательный продукт содержит адъювант, который может повысить иммунный ответ в отношении низких концентраций остаточных белков [4].

Проведенный анализ требований к ДКИ вакцин в Российской Федерации и зарубежных странах выявил необходимость разработки и внедрения национальных требований к проведению ДКИ, учитывающих международный опыт проведения ДКИ и рекомендаций ВОЗ. Это позволит в дальнейшем при разработке и регистрации отечественных вакцин против ВПЧ использовать национальные требования, методы и подходы к проведению качественных доклинических исследований.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Key facts. 2019 Jan 24, 2019. Retrieved from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer), accessed 04 Feb 2019.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2013. — 536 с.

3. Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 2; WHO Technical Report Series, 987. Retrieved from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS\\_987\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/129494/1/TRS_987_eng.pdf?ua=1&ua=1), accessed 04 Feb 2019).
4. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2005: Annex 1; WHO Technical Report Series, No. 927. Retrieved from: [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical\\_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1), accessed 04 Feb 2019).

## DEVELOPMENT OF NATIONAL REQUIREMENTS FOR NONCLINICAL EVALUATION OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES AS AN IMPORTANT TASK IN THE REGULATION OF DOMESTIC VACCINES RESEARCH

© 2019 T. N. Nikitina\*, I. E. Zhuk, D. V. Gorenkov,  
V. I. Klimov

\*E-mail: [nikitina@expmed.ru](mailto:nikitina@expmed.ru)

*The Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

**Received:** 15.07.2019. **Accepted:** 21.08.2019

Cervical cancer caused by human papillomavirus is the second most common cancer in women. The development of domestic HPV vaccines is an important aspect of the national and biological security of the population. Nonclinical evaluation is one of the stages in national HPV vaccines development process and should reflect the full range of safety requirements and be harmonized with the requirements of leading international agencies.

*Key words:* cervical cancer, human papillomavirus, HPV vaccines

### Authors:

**Nikitina T. N.**, ✉ PhD, Main Expert, FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Moscow, Russia.

**E-mail:** [nikitina@expmed.ru](mailto:nikitina@expmed.ru);

**Zhuk I. E.**, Leading Expert, FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Moscow, Russia;

**Gorenkov D. V.**, Category 1 Expert, FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Moscow, Russia;

**Klimov V. I.**, PhD, Deputy Director of Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities of FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Moscow, Russia.