

# Dobrodošli



**[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]**



MERCK SHARP&DOHME IDEA INC., AG\*  
Predstavništvo Beograd  
Bul. Mihajla Pupina 10A, 11070 Novi Beograd  
tel: 011/311 0589; 311 0152; fax: 011/ 213 15 17  
\*Filijala Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

# AGENDA

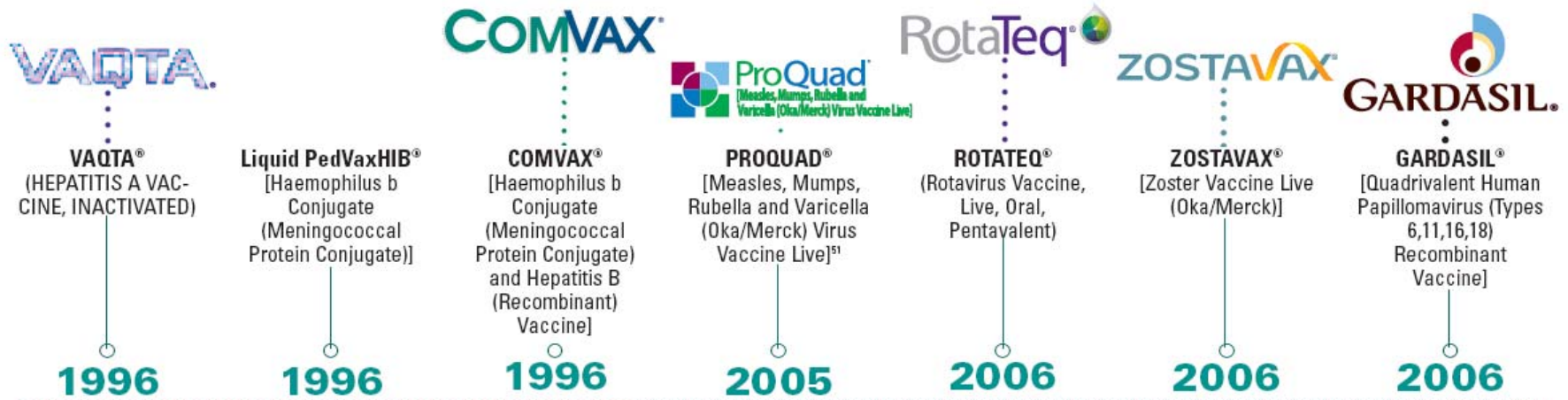
1. Uvod o kompaniji - Merck Sharp&Dohme
2. Ošti podaci o GARDASIL®-u
3. Program kliničkih studija
4. Preporuke



**GARDASIL®**

**[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]**

# Merck Sharp&Dohme



1997

Merck breaks ground for a new biologics pilot plant in West Point, Pa.

2000

Merck announces \$100 million donation of hepatitis B vaccine to the Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) to combat this disease in the developing world.<sup>56</sup>

2001

Merck makes in-kind donations of vaccines which total more than \$20 million.

2003

Merck and Aventis Pasteur plan a joint human study on a combination of their two anti-HIV-1 vaccine candidates.<sup>57</sup>

Predstavljamo GARDASIL®

Nova era u vakcinaciji



# Bolesti prouzrokovane humanim papiloma virusom

Visoko rizični tipovi humanog papiloma virusa su najčešće povezani sa rakom grlića materice, cervikalnim displazijama visokog stepena (cervikalne intraepitelijalne neoplazije [CIN] 2/3) i cervikalnim displazijama niskog stepena (CIN 1)<sup>1,2</sup> u redosledu od najređih do najčešćih<sup>\*,3</sup>:

16

18

45

31

33

52

58

35

Nisko rizični tipovi humanog papiloma virusa su povezani sa cervikalnim displazijama niskog stepena (CIN 1) i genitalnim kondilomima<sup>3-5</sup>:

6

11

40

42

43

44

54

\*Poled data from 11 case-controlled studies from 9 countries assessed the cervical cancer risk associated with various Human Papillomavirus types (N=3,846).<sup>3</sup> See Study Design A.

1. Moscicki A-B, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA*. 2001;285:2995-3002. 2. National Cancer Institute. Recent studies regarding HPV and cervical cancer: questions and answers [fact sheet]. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/HPVCervicalQandA>. Accessed January 31, 2007. 3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-527. 4. von Krogh G, Lacey CJN, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*. 2000;76:162-168. 5. Lowy DR, Kimbaurer R, Schiller JT. Genital human papillomavirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:2436-2440.

  
**GARDASIL**<sup>®</sup>  
[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]

# Pretnja 4 specifična tipa humanog papiloma virusa

Tipovi  
**16 i 18**

## Odgovorni za oko

- **70% slučajeva raka grlića materice i CIN 2/3**
- **25% slučajve CIN1\*,1**

Tipovi  
**6 i 11**

## Odgovorni za oko

- **90% slučajeva genitalnih kondiloma**
- **od 9% do 12% slučajve CIN1\*,1**

▶ DNK humanog papiloma virusa je prisutna u preko 80% slučajevavulvarnih intraepitelijalnih neoplazija (VIN)<sup>2</sup> i vaginalnih intraepitelijalnih neoplazija (VaIN)<sup>†,3</sup>.

▶ Sve ove bolesti povezane sa humanim papiloma virusom kroz koontinuum težine.<sup>4</sup>

\*Meta-analysis of 55 published studies assessed Human Papillomavirus genotype distribution by geographic region for low-grade cervical lesions (N=8,308).<sup>1</sup> See Study Design B.

† Epidemiologic study at the University of Padua evaluated outpatient vaginal biopsies to learn more about the natural history of VaIN and the likelihood of its progressing to invasive carcinoma (N=376).<sup>3</sup> See Study Design C.

1. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1157–1164. 2. Hatch KD, Berek JS. Intraepithelial disease of the cervix, vagina, and vulva. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 13th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:471–505. 3. Minucci D, Cinel A, Insacco E, Oselladore M. Epidemiological aspects of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1995;22:36–42. 4. Bonnez W. Papillomavirus.

In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology*. New York, NY: Churchill Livingstone; 2002:569–611.

# Nova era u vakcinaciji

Pomoć u zaštiti generacija devojčica i devojaka od

- ▶ **RAKA GRLIĆA MATERICE**
- ▶ **CERVIKALNIH I VULVARNIH DISPLAZIJA**
- ▶ **GENITALNIH KONDILOMA**

prouzrokovanih sledećim tipovima humanog papiloma virusa

6

11

16

18



[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]



# Mehanizam HPV transmisije i akvizicije

- Seksualni kontakt
  - Tokom seksualnog odnosa<sup>1</sup>
  - Genitalno–genitalno, manual–genital, oral–genital<sup>2–4</sup>
  - Genitalna HPV infekcija kod virgo osoba je retka, ali se može desiti nepenetrativnim seksualnim kontaktom.<sup>2</sup>
  - Kondomi mogu da posluže u smanjenju rizika, ali ne u potpunosti.<sup>2</sup>
- Neseksualni putevi
  - Majke na novorođenčadi (vertikalna transmisija; retko)<sup>5</sup>
  - Predmetima (postoje pretpostavke, ali nije dovoljno dokumentovano)

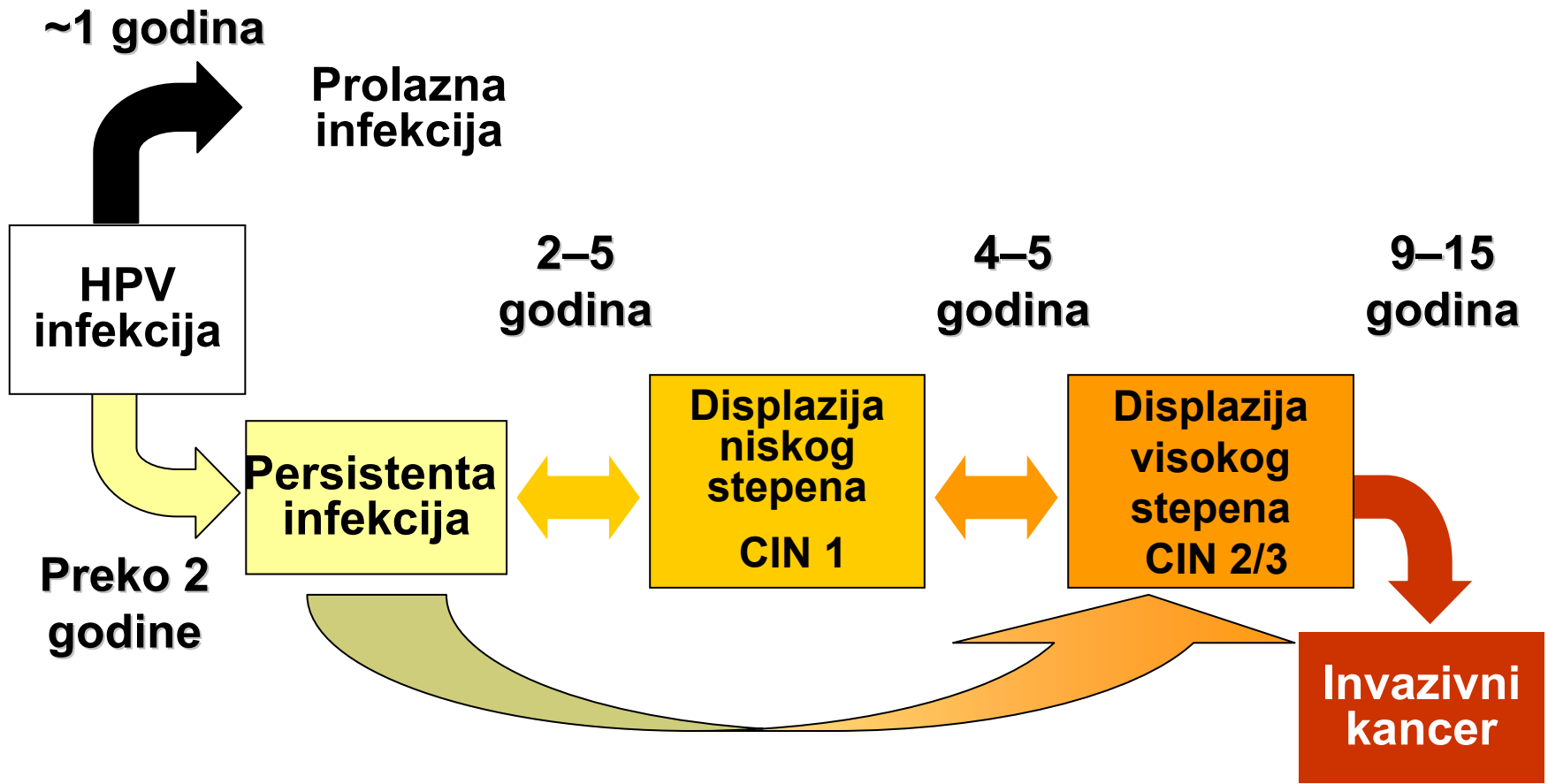
1. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10:101–106.  
2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Am J Epidemiol. 2003;157:218–226.  
3. Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, Abramson M, Garland SM. Epidemiol Infect. 1995;115:169–176.  
4. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1772–1783.  
5. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Sex Transm Dis. 2004;31:57–62.  
6. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Obstet Gynecol. 1989;74:950–954.  
7. Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. J Infect Dis. 1997;176:1076–1079.



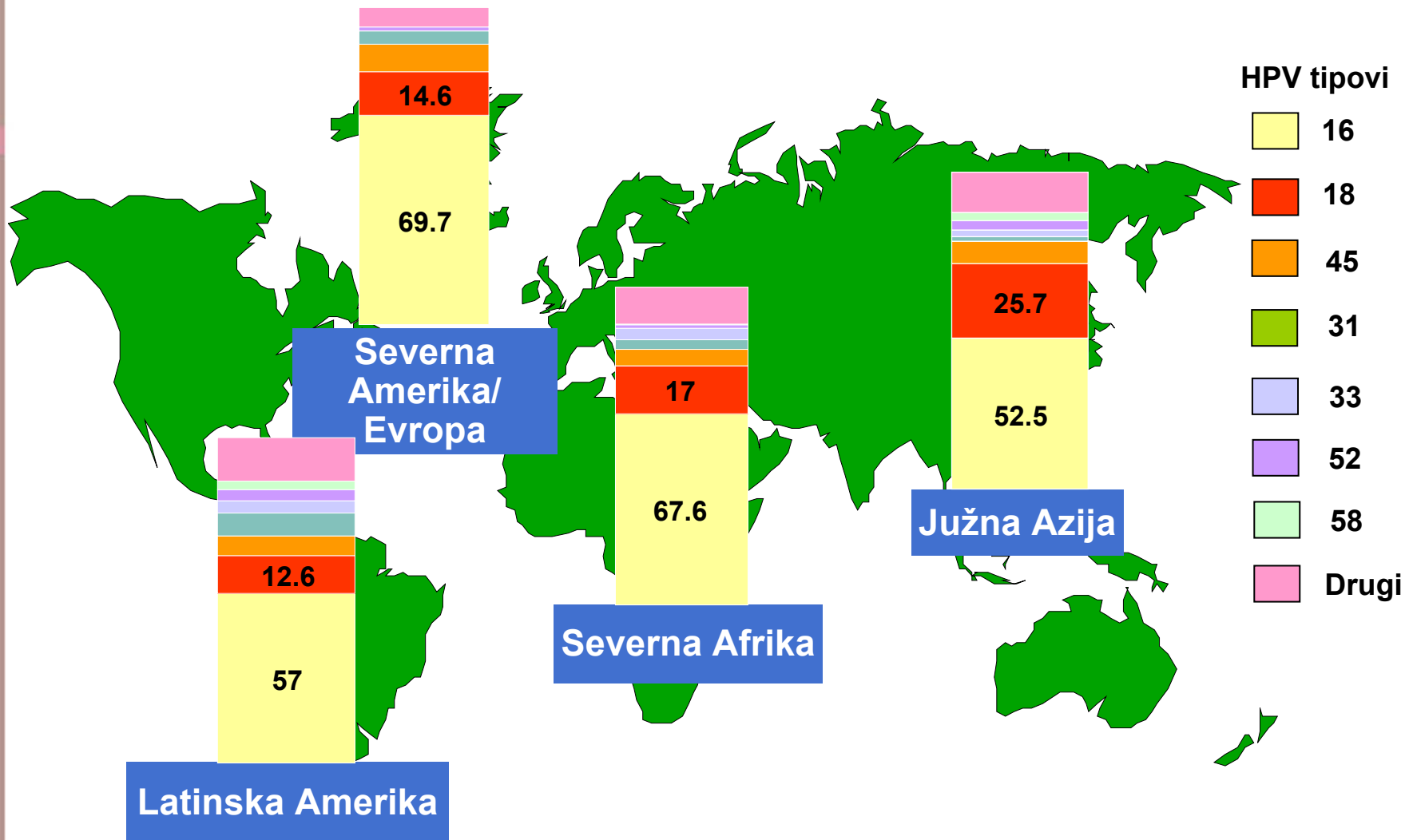
# Glavne kliničke asocijacije sa HPV infekcijom

<b>Oboljenje</b>	<b>HPV tip</b>	<b>Transmisija</b>
<b>Cervikalni kancer</b>	<b>HPV-16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 59, 68, 73</b>	<b>Seksualna</b>
<b>Kancer of vulve, vagine, analnog kanala, penisa</b>	<b>HPV-16 i drugi</b>	<b>Seksualna</b>
<b>Anogenitalni kondilomi</b>	<b>HPV-6, 11</b>	<b>Seksualna</b>
<b>Juvenilni oblik RRP</b>	<b>HPV-6, 11</b>	<b>Majka-dete na rođenju</b>
<b>Adultni oblik RRP</b>	<b>HPV-6, 11</b>	<b>Nejasno</b>
<b>Bradavice</b>	<b>HPV-1, 2, 3, 4, 10 i drugi</b>	<b>Neseksualni kontakt</b>
<b>Focalne epitelijalne hiperplazije oralne duplje</b>	<b>HPV-13, 32</b>	<b>Neseksualni kontakt</b>

# Prirodni tok infekcije visoko rizičnim HPV i potencijal progresije do raka grlića materice<sup>1</sup>



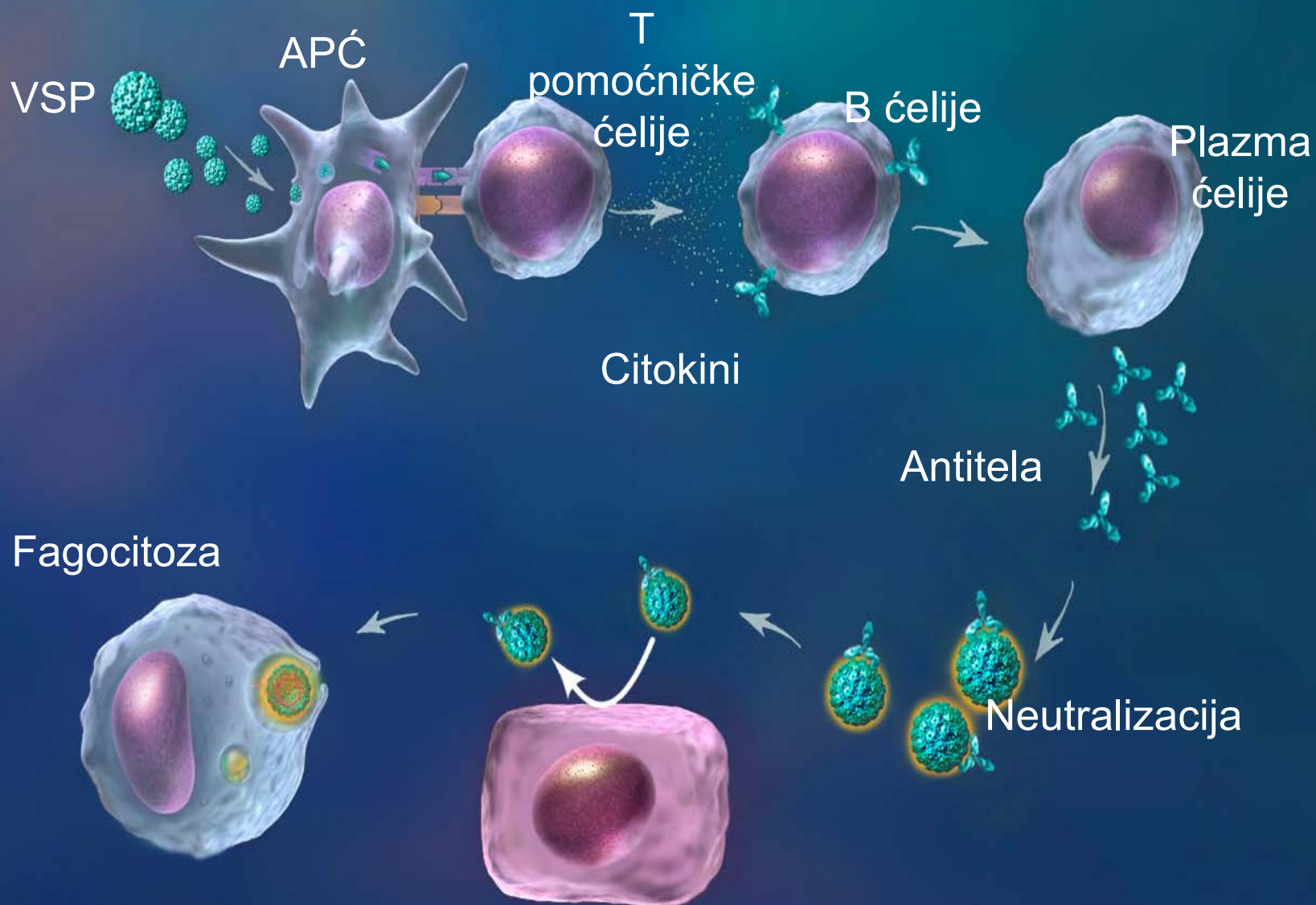
# Svetska prevalenca HPV tipova kod raka grlića materice\*,1



\* A pooled analysis and multicenter case control study (N = 3607)

1. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. Int J Cancer. 2004;111:278–285.

# Mehanizam dejstva GARDASIL<sup>®</sup>-a

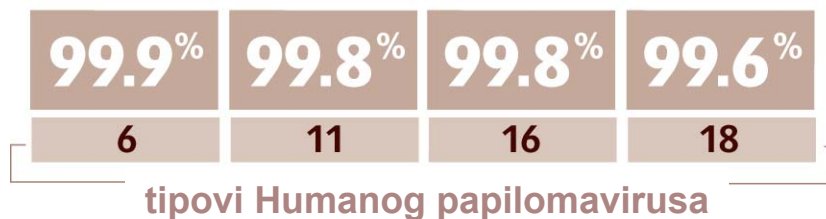


# Snažan odgovor na vakcinu

# 99%

Serokonverzije  
pomoću GARDASIL<sup>®</sup>-a

na 4 tipa Humanog Papilomavirusa je ispitivana na preko  
5,000 ispitanika od 9 do 26 godina<sup>1</sup>



Stopa serokonverzije posle 1  
meseca posle primanja treće doze  
GARDASIL<sup>®</sup> u svim grupama



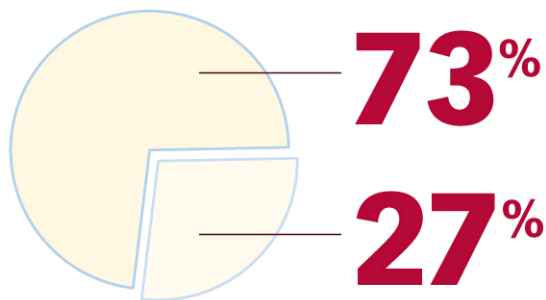
**GARDASIL<sup>®</sup>**

[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]

1. Data on file, MSD \_\_\_\_\_.

# Mnoge devojke mogu još uvek da imaju koristi od vakcinacije

U svetskoj kombinovanoj analizi sa preko 20000 devojaka od 16 do 26 godina\*:



žena testiranih je bilo negativno na sva 4 tipa humanog papilomavirusa i zato mogu u potpunosti imati koristi

testirani žena je bilo pozitivno na 3 ili manje tipova humanog papilomavirusa i zato mogu još uvek imati koristi

0,1% žena testiranih na sva 4 tipa Humanog papilomavirusa su bile pozitivne.<sup>1</sup>

\*Four placebo-controlled, double-blind clinical studies assessed women 16 to 26 years of age with a lifetime history of 5 or fewer sexual partners.<sup>1</sup> At enrollment, 73% were naïve to all 4 Human Papillomavirus vaccine types. Efficacy of GARDASIL was measured across the 4 studies in women who received all 3 doses within a 1-year period. See Study Design F.

1. Data on file, MSD \_\_\_\_\_.



**GARDASIL**<sup>®</sup>

[Vakcina protiv humanog papiloma virusa (tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]

# Povoljan profil podnošljivosti

Sistemske i na mestu primene neželjene događaji*						
	Sistemske <sup>†</sup>	Na mestu primene <sup>‡</sup>				
	Groznica %	Bol %	Otok %	Eritem %	Hemoragija %	Svrab %
<b>GARDASIL (n=6,160)</b>	10	81	24	24	3	3
Placebo sa adjuvantom (n=3,470)	8	75	16	18	4	3
Placebo sa solima (n=594)		45	8	13	3	1

- ▶ Kod onih individualaca koji su imali neželjene efekte na mestu primene, 94% je procenilo njihove neželjene efekte kao blagog do umerenog inteziteta.
- ▶ Odustajanje u studijama zbog neželjenih događaja izazvanih primenom vakcine je bilo manje 0.5%.



## Mere opšteg opreza

- Pap testovi ili programi skrininga na rak grlića materice trebaju biti nastavljeni i posle vakcinacije GARDASIL®-om.
- Ova vakcina neće štiti protiv tipova humanog papiloma virusa koji nisu sadržani u ovoj vakcini.
- Kao i za bilo koju vakcinu, vakcinacija GARDASIL®-om može da nedoveđe do rezultata u zaštiti kod svih primalaca vakcine.
- Ova vakcina nije namenjena za korišćenje u tretmanu aktivnih genitalnih kondiloma; cervikalnih, vulvarnih ili vaginalnih kancers; CIN, VIN ili VaIN.
- Trudnoću ne treba planirati tokom vakcinacije GARDASIL®-om.
- Kao i kod svih injektibilnih vakcina, odgovarajući medicinski tretman treba uvek da bude spreman za retke slučajeve anafilaktičkih reakcija koje se mogu desiti nakon vakcinacije.

# Kontraindikacije

- GARDASIL®-a je kontraindikovano kod osoba preosetljivih na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci u vakcini.
- Osobe kod kojih se posle primene GARDASIL®-a, jave simptomi preosetljivosti ne treba da prime punu dozu GARDASIL®-a.
- Primenu GARDASIL® treba odložiti kod osoba koje imaju akutnu virusnu infekciju. Međutim, blage infekcije, kao što je blaga infekcija gornjih disajnih puteva i blago povišena temperatura ne predstavljaju kontraindikaciju za vakcinaciju.

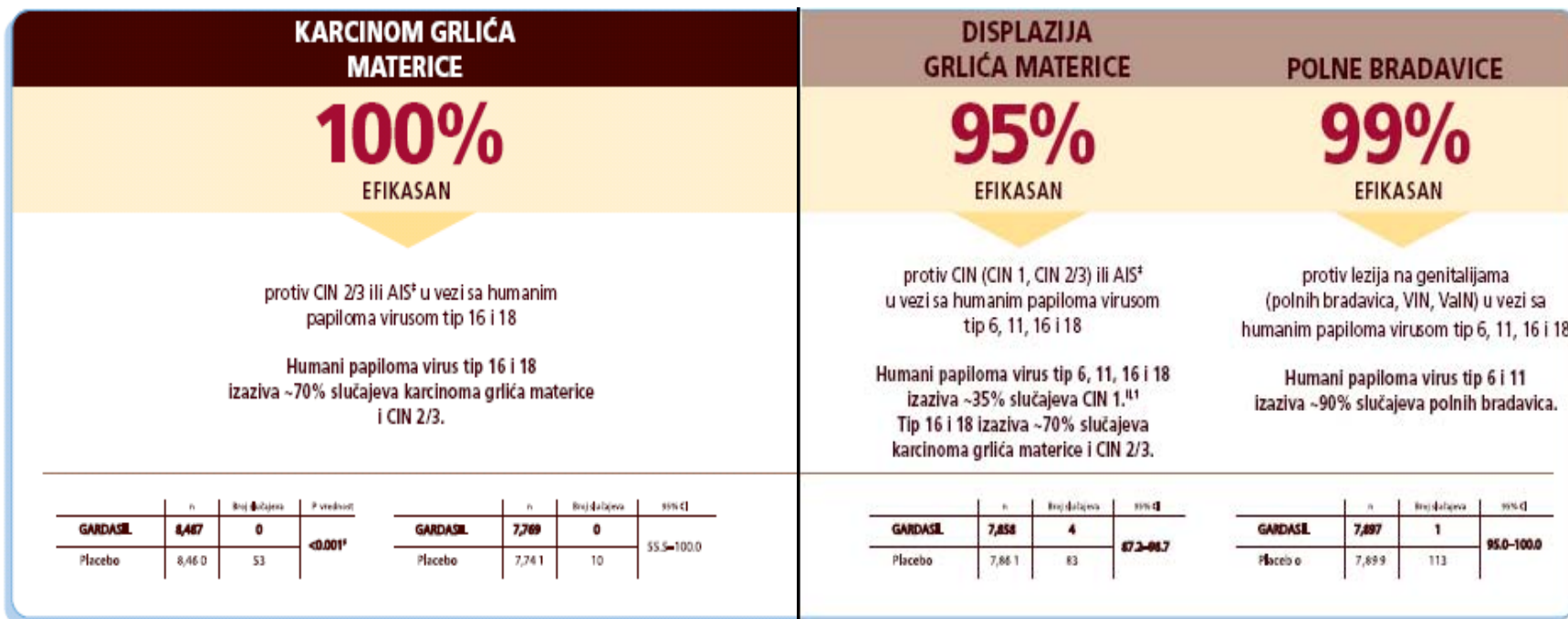
# Doziranje i administracija



- Primena u 3 različite doze—dan 0, mesec 2. i mesec 6.
  - GARDASIL® treba da se primenjuje intramuskularno deltoidni region gornjeg dela ruke ili u viši deo anterolateralne aree sa 3 odvojene 0.5-ml doze
- Nije potrebno razblaživanje niti rekonstituisanje
- Fleksibilnost doziranja je moguć u okviru perioda od 1 godine
- Ukoliko je potreban alternativni kalendar primene, drugu dozu treba primeniti najmanje 1 mesec nakon prve doze a trecu dozu treba primeniti najmanje 3 meseca nakon druge doze

# GARDASIL® [vakcina protiv humanog papiloma virusa (tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna] - visoko efikasna kao pomoć u zaštiti

20,541 mladih žena od 16 do 26 godina je učestvovalo u 4 faze kliničkih ispitivanja II i III širom sveta. Kombinovane analize\* su pokazale da...



\*Četiri placebo kontrolisane, dvostruko slepe kliničke studije ispitivale su efikasnost GARDASIL-a kod žena koje su prilikom uključivanja u studiju imale od 16 do 26 godina. Efikasnost je dokazana u sve 4 studije kod žena koje su dobijale sve 3 doze tokom perioda od 1 godine.

† Invazivni karcinom grlića materice se ne može koristiti kao završna tačka za studije efikasnosti vakcina protiv humanog papiloma virusa zbog značaja uvođenja sekundarnih mera prevencije. Zato CIN 2/3 i AIS, koje su neposredni prethodnici, predstavljaju najpogodnije završne tačke.

‡ Adenokarcinom *in situ*.

§ Vrednost P za analizu humanog papiloma virusa 16/18 odgovara testiranju hipoteze koja želi da pokaže da je efikasnost >25%.

11 Metaanaliza 55 objavljenih studija ocenila je distribuciju genotipa humanog papiloma virusa po geografskim područjima za lezije na grliću materice niskog stepena (N-8.308). Clifford i grupa autora, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:1157- 1164.1

# GARDASIL®

[vakcina protiv humanog papiloma virusa (tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinatna]

- VLP se produkuje *S. cerevisiae*.
  - L1 proteini se samoagregišu u VLP
  - Nema DNK: ne-infektina
  - Prečišćene VLP se adsorbuju na adjuvant.

Adjuvant je amorfni aluminijum hidroksifosfat sulfat (225 µg po dozi)



# Podaci o imunoj memoriji<sup>1</sup>

Neke od vakcina indukuju dugotrajan imunitet, dok je kod drugih zahtevna primena booster doza.

Oznake imune memorije uključuju:

- pojačan nivo antitela,
- skraćeno lag vreme do odgovora i
- pojačana osetljivost na antigen.

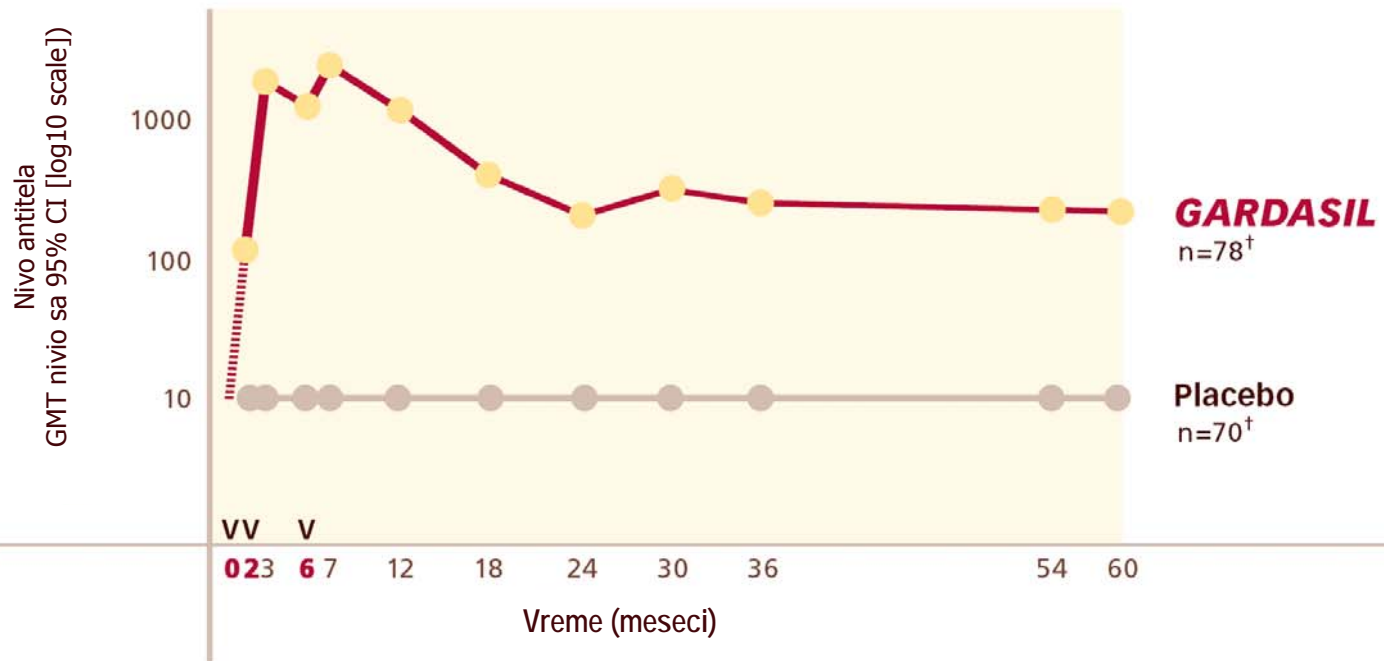
# Imunogenost

- Minimalni nivo zaštitnih HPV antitela nije poznat
- Posle 4 nedelje nakon doze 3, Gardasil® indukuje:
  - >99.5% stopu serokonverzije
  - GMT HPV antitela je bio 10-40 puta veći nego u odnosu na onaj primećen kod prirodne infekcije
- Nivo HPV antitela se smanjivao tokom vremena, dostižući plato ~1 log-puta ispod pika
- Posle doze 2 nivo HPV antitela je viši nego perzistentni nivo antitela indukovan vakcinom, što objašnjava efikasnost tokom perioda vakcinacije.



# Odgovor održan tokom vremena praćenja

Nivo antitela na humani papiloma virus tip 16 tokom 5 godina praćenja\*<sup>4</sup>



V Vakcinacija na dan 0., 2. i 6. meseca

<sup>†</sup>Predstavlja uključivanje na dan 0.



# GARDASIL®

**[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]**

## Program kliničkih studija

# Ciljevi

## **FUTURE I**

- U poređenju sa placebom, GARDASIL će smanjiti kombinovanu incidencu HPV 6/11/16/18-prouzrokovanih:
  - Anogenitalnih kondiloma i VIN/VaIN
  - CIN 1–3 ili kancera

## **FUTURE II**

- U poređenju sa placebom, GARDASIL će smanjiti incidencu HPV 16/18-prouzrokovanih:
  - CIN 2, CIN 3, AIS ili invazivnog karcinoma cerviksa.

# Selekcija ispitanika

- Ispitanici su uključivani bez obzira na njihov početni HPV status.
- GARDASIL® je korišćen kao profilaktička vakcina.
  - Ispitanici koji su već bili inficirani sa tipovima HPV iz vakcine su bili isključeni iz razmatranja za taj tip.
- Uključivanje bez obzira na početni HPV status omogućio je analizu koja je pomogla u davanju odgovora na specifična klinička pitanja, kao:
  - Efikasnost kod prethodno ili trenutno inficiranih ispitanika
    - Efikasnost protiv bolesti prouzrokovane tipovima na koji su ispitanici bili naivni
    - Uticaj na infekciju ili oboljenje koje je već prisutno ili iščezlo
  - Generalni uticaj vakcine na opštu populaciju, bez obzira na HPV status

# Populacije u studijama

1. Per-protocol susceptible population: (PPE)
2. Unrestricted susceptible population: (MITT-2)
3. Intention-to-treat general study population: (MITT-3)

# Definisanje populacija radi evaulacije GARDASIL®

## = **Per-Protocol Efficacy (PPE)**

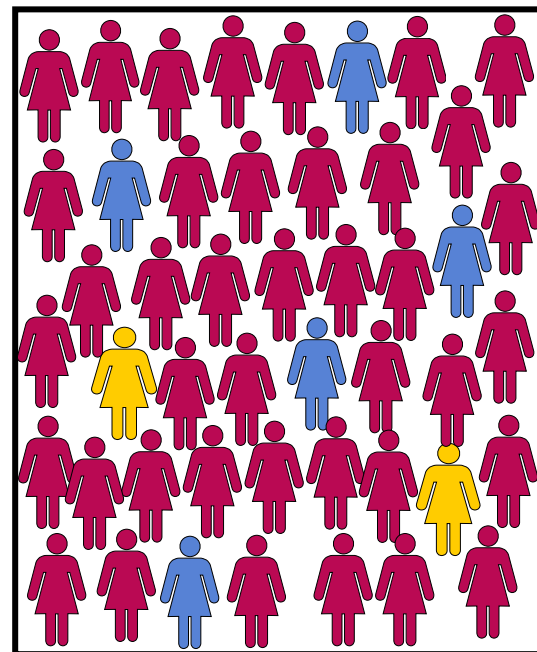
- Naivni na relevantne HPV tip(ove) na dan 1
- Ostaju naivni na relevantne HPV tip(ove) tokom vakcinacije i 1 mesec nakon doze 3
- Nema kršenja protocola
- Primili sve 3 doze
- Slučajevi se broje počevši od 1 meseca nakon doze 3

## + = **MITT-2\***

- Naivni na relevantne HPV tip(ove) na dan 1
- Mogli su biti inficirani tokom vakcinacije
- Može biti kršenja protokola
- Moglo je biti primanja manje od 3 doze
- Slučajevi se broje počevši od 1 meseca nakon doze 1

## + + = **General Population (MITT-3)**

- Bilo koja početna serologija i PCR status
- Primili najmanje 1dozu
- Slučajevi se broje počevši od 1 meseca nakon doze 1



\* HPV naivni MITT

# PPE

**FUTURE I**

PPE populacija	Vakcina		Placebo		Efikasnost
	Br. ispitanika	Br. slučajeva	Br. ispitanika	Br. slučajeva	
VIN, VaIN, Genitalni kondilomi	2261	0	2279	60	100%
Cervikalne lezije	2241	0	2258	65	100%



# PPE: Ekstracervikalni ciljevi praćenja

Krajni ishodi prema tipu lezija	GARDASIL (n=2,261)	Placebo (n=2,279)	Efikasnost
<b>HPV 6/11/16/18 VIN, VaIN, Genitalni kondilomi</b>	<b>0</b>	<b>60</b>	<b>100%</b>
Genitalni kondilomi	0	48	100%
VIN 1 ili VaIN 1	0	9	100%
VIN 2/3 ili VaIN 2/3	0	9	100%
HPV 6-povezano	0	41	100%
HPV 11- povezano	0	12	100%
HPV 16-povezano	0	12	100%
HPV 18-povezano	0	3	100%

\*Subjects are counted once per row but may be counted in more than 1 row.

# PPE: CIN-ovi

Krajni ishodi prema tipu lezija	GARDASIL (n=2,241)	Placebo (n=2,258)	Efikasnost
<b>HPV 6/11/16/18 CIN</b>	<b>0</b>	<b>65</b>	<b>100%</b>
CIN 1	0	49	100%
CIN 2	0	21	100%
CIN 3	0	17	100%
AIS	0	6	100%
HPV 6-povezano	0	12	100%
HPV 11- povezano	0	4	100%
HPV 16-povezano	0	39	100%
HPV 18-povezano	0	16	100%

\*Subjects are counted once per row but may be counted in more than 1 row.

# PPE

<b>HPV 16/18 prouzrokovano</b>	<b>GARDASIL (n=5,305)</b>	<b>Placebo (n=5,260)</b>	<b>Efikasnost</b>
CIN2/3 or AIS	1	42	98%
CIN 2	0	28	100%
CIN 3	1	29	97%
AIS	0	1	100%
HPV 16-prouzrokovano	1	35	97%
HPV 18- prouzrokovano	0	11	100%

# Analiza ukrštene protekcije od bolesti izazvanih tipovima HPV-a koji nisu sadržani u GARDASIL®-u: Efikasnost protiv CIN 2/3 ili AIS u opštoj populaciji koja nije došla u kontakt sa HPV-om

CIN 2/3 ili AIS*	# slučajeva GARDASIL® n=4616	# slučajeva Placebo n=4675	Efikasnost	95% CI
HPV 31/45	8	21	62%	10, 85
HPV 31/33/45/52/58	27	48	43%	7, 66
HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59	38	62	38%	6, 60

\* Kopmozitini ciljevi praćenja su analizirani (primarni ciljevi praćenja). U analizama individualnih komponenti ciljeva, efikasnost je bila varijabilna i nije bilo dokaza efikasnosti kod HPV 35 i 45-povezanih oboljenja.

Brown D; for the FUTURE Study Group. Poster presented at ICAAC; September 17-20, 2007; Chicago, IL.



**GARDASIL®**  
[Rekombinantna kvadrivalentna vakcina  
za humani papilomavirus (tipovi 6, 11, 16,18)]

# Zaključak - ukrštena protekcija

- Vakcinom-indukovana ukrštena-protekcija je moguća zbog visoke homologije između L1 proteina odgovarajućih HPV tipova
- Prava ukrštena-protekcija se može dokazati samo kroz pokazivanje protiv ciljeva praćenja koji predstavljaju oboljenje (incidenca lezija, viralna perzistencija) sa HPV tipovima koji nisu uključeni u vakcinu
- Profilaktička primena GARDASIL<sup>®</sup>-a, kod žena koje nisu bile inficirane HPV-om, rezultirala je u ukrštenoj efikasnosti protiv oboljenja:
  - 38% smanjenja u CIN 2/3 ili AIS prouzrokovanih sa 10 ispitivanih HPV tipova (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)
  - Ovih 10 testiranih tipova prouzrokuje ≈20% slučajeva cervikalnog kancera

# Preporuke za upotrebu GARDASIL<sup>®</sup>-a

Nova era u vakcinaciji

# Preporuke za primenu GARDASIL<sup>®</sup>-a

GARDASIL<sup>®</sup> je preporučen od strane:

- ▶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

---

- ▶ Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO)<sup>1</sup>  
— SZO govori u prilog vakcinaciji protiv raka grlića materice.

---

- ▶ Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)<sup>2</sup>

GARDASIL<sup>®</sup> je preporučen od strane sledećih stručnih udruženja:

- ▶ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)

---

- ▶ Society for Adolescent Medicine (SAM)

GARDASIL<sup>®</sup> je preporučen u Srbiji od strane:

- ▶ Republičke komisije za zarazne bolesti Ministarstva zdravlja

1. World Health Organization. New vaccines against cervical cancer major opportunity for developing world [news release]. December 12, 2006. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr73/en/print.html>. Accessed January 10, 2007. 2. Australian Government Dept of Health and Ageing. Australian Government funding of GARDASIL<sup>®</sup> [fact sheet]. 28 November 2006. Available at: [http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/gardasil\\_hpv.html](http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/gardasil_hpv.html). Accessed January 12, 2007.



# GARDASIL® je preporučan od strane ACIP-a\*

- ▶ 29. juna 2006., CDC-ov ACIP je preporučio GARDASIL® za primenu kod:
  - 11. i 12. godišnjakinja
  - žena od 13. do 26. godine koje nisu prethodno bile vakcinisane ili koje prethodno nisu primile punu seriju doza
  - žena od 9. do 10. godine prema diskreciji svojih lekara

---

- ▶ Preporuke za skrining na cervikalni kancer nisu izmenjene kod žena koje prime GARDASIL®.

---

- ▶ GARDASIL® se može primenjivati pri istoj poseti kada se daju druge vakcine, kao što su Tdap, Td i MCV4.

\*preporuke ACIP-a su postale polisa CDC kada su prihvaćene od strane direktora CDC i kada su publikovane u CDC-ovom Morbidity and Mortality Weekly Report.

Advisory Committee on Immunization Practices. ACIP provisional recommendations for the use of quadrivalent HPV vaccine. August 14, 2006. Available at: [http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional\\_rec/hpv.pdf](http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/hpv.pdf). Accessed January 10, 2007.

# ACIP preporuke—dodaci\*

- ▶ GARDASIL se može davati ženama koje imaju ekvivokalni ili abnormalni Pap test, pozitivni Hybrid Capture II high-risk test ili genitalne kondilome.
  - Primaoci ove vakcine se trebaju posavetovati da podaci iz kliničkih studija ne ukazuju da će vakcina imati terapijski efekat na postojeće Pap test abnormalnosti, infekciju humanim papiloma virusom ili genitalnim kondilomima. Vakcinacija treba da obezbedi zaštitu protiv infekcije sa tipovima humanog papiloma virusa sa kojima primaoci nisu još uvek došli u kontakt.

---

- ▶ Dojilje mogu da primaju GARDASIL.

---

- ▶ Žene koje su imunokompromitovane zbog bolesti ili uzimanja lekova mogu da prime GARDASIL. Međutim, imuni odgovor na vakcinaciju i efikasnost mogu biti manji nego kod imunokompetentnih osoba.

---

- ▶ GARDASIL nije preporučen za upotrebu tokom trudnoće.
  - Vakcina nije povezana sa neželjenim događajima u razvoju fetusa ili neželjenim ishodima trudnoće. Međutim, podaci o vakcinaciji tokom trudnoće su ograničeni.

\*preporuke ACIP-a su postale polisa CDC kada su prihvaćene od strane direktora CDC i kada su publikovane u CDC-ovom Morbidity and Mortality Weekly Report.



# UNESCO deklaracija



## Coalition Against Cervical Cancer

The First Global Summit on Cervical Cancer *Safeguarding The Future of Women's Health*

- Approximately 500,000 cases of cervical cancer are diagnosed worldwide each year, resulting in 250,000 deaths<sup>1</sup> - the equivalent of 685 women per day or nearly 30 per hour
- Cervical cancer is the second most common cause of death from cancer affecting women worldwide<sup>4</sup>
- HPV is very common - 70% of sexually active men and women are estimated to become exposed at some point in their life<sup>5-7</sup> - the majority of infections occur in adolescence or early adulthood<sup>8,9</sup>

### Coalition Against Cervical Cancer

The CACC was formed at 'The First Global Summit on Cervical Cancer' and brought together leading national and international professionals, academia and influencers. The CACC is committed to addressing the urgent need to implement steps to stop the spread of cervical cancer and to build on the 'Charter of Paris 2000', the 'World Cancer Declaration 2006' and the 'Call of the Rabat 2006' initiatives.

The purpose of the CACC is to initiate a 'call to action':

- Action on Education
- Action on Appropriate Provision
- Action on Advocacy

Cervical Cancer is a preventable disease. Yet women still suffer and die from cervical cancer and families and communities still suffer the terrible consequences of their loss. There needs to be urgent and sustained efforts to ensure that women, communities, educators, decision makers and important others know the facts of this disease, its prevention and treatment.

### Action on Appropriate Provision

New advances in primary prevention (HPV vaccination), secondary prevention (cervical cancer screening and HPV testing) and treatment are now available. These technologies need to be made available to all women in ways that are appropriate to their settings, cultures and the resources of their countries.

### Action on Advocacy

Protecting the present and future generations of women from cervical cancer will require champions; champions in communities, Government and the private sector, who are willing to support, encourage and advance education and provision initiatives.

### References

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. *Global Cancer 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base NO.5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004
2. Andersen BL. Stress and quality of life following cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;21:65-70.
3. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;188:12-19.
4. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-6.
6. Koutsky LA, Galloway DA and Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 123-163.
7. Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a non-selected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17:15-19.
8. Jacobs MV, Walboomers JMM, Sniderens PUF et al. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: The age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Am J Cancer* 2000;87:221-227.
9. PHLS. *CDR Weekly* 2001;11(35).
10. Kjaer SK, Munk C, Junge J et al. HPV prevalence and HPV type distribution - the status before vaccination among >58,000 randomly selected women from the general female population. 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. 1-7 September 2006, Prague, Czech Republic.

## Declaration

We will create the opportunities and use those opportunities when they occur in our public and private lives to champion the cause for the protection of women from the terrible suffering that cervical cancer can bring to their lives and the lives of their families.

We will use our knowledge to educate, encourage, support and promote the education of women, communities, educators and decision makers on cervical cancer, its prevention and treatment.

We will create the opportunities and use those opportunities when they occur in our public and private lives to ensure the availability of appropriate technologies in primary prevention, secondary prevention, treatment of cervical cancer and palliative care with advanced disease; locally, regionally and globally.



# Preporuke



ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ  
„Др Милан Јовановић - Бату“  
Др Суботича 5, 11 000 Београд, Србија  
<http://www.batut.org.yu>

Телефон центра: 2684 566  
Број рачуна: 840-624661-88

Факс: 2685 735  
Матични број: 07036027

Електронска пошта: [info@batut.org.yu](mailto:info@batut.org.yu)  
ПИБ: 102000930

ИНСТИТУТ/ЗАВОД  
ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ

ДИРЕКТОР

Предмет бр: 051/ 1368/1-2006.  
Датум: 25.12.2006. године

Поштовани,

Достављамо Вам закључке са састанка чланова Републичке комисије за заштиту становништва од заразних болести и начелника епидемиолошких служби института/завода за јавно здравље, који је одржан 21.12.2006. године.

С поштовањем,

  
Танја Кнежевић

уговорима са Светском здравственом организацијом треба да га предложи Влади Републике Србије на усвајање.

5. Доставити свим члановима Комисије и начелницима епидемиолошких служби И/ЗЗЈЗ материјал са VI састанка, одржаног у оквиру Здравственог пројекта пакта за стабилност југоисточне Европе, везан за интензивирање надзора над заразним болестима у Европи на разматрање и изјашњавање.

6. Подржава се иницијатива редефинисања места и улоге епидемиолога и других радника у превентивној делатности. Укидањем постојећих ХЕ служби угрожен је систем раног откривања болести и брзог реаговања и тиме се становништво Србије на нивоу локалне заједнице ставља у неравноправан положај у остваривању права на превентивну заштиту. Новонастали проблем са редефинисањем ХЕ служби у превенцији болести разрешава се применом Правилника о условима и начину унутрашње организације здравствених установа («Службени гласник Републике Србије» 43/06) члановима 4, 5 и 6 којима се у домовима здравља оснивају центри за превенцију болести у оквиру којих бивше ХЕС раде послове и задатке сходно Закону о заштити становништва од заразних болести («Службени гласник РС 125/04 чл. 4 став 2), Закону о здравственој заштити («Службени гласник РС 107/05, чл. 8 ставови 1 и 2; чл. 13 ставови 1 и 4; члан 18 ставови 3-6; члан 81 ставови 1 и 2; члан 88 ставови 1-4; члан 95) и Закону о здравственом осигурању («Службени гласник РС 107/05 чл. 35, тачке 4-6)

7. Чланови Комисије и начелници епидемиолошких служби З/ИЗЈЗ заузели су став да се ХПВ вакцина препоручује за индивидуалну примену, под називом «Гардасил», која је регистрована и дозвољена за употребу од стране Агенције за лекове и медицинска средства Републике Србије. Вакцина се користи за превенцију цервикалног карцинома, преанцерозних дисплазија и полних брадавица. Програмска имунизација се не препоручује док се не спроведу истраживања преваленције ХПВ код нас, уз мултидисциплинарни приступ (друге здравствене службе, заштита здравља омладине и жена, гинеколошке службе)

Записник сачинила

Др Милан Каназир

Председник Комисије

Прим. Др Мила Вучић-Јанковић

# Predlog protokola u Srbiji

## ▶ **Terapijske indikacije**

GARDASIL® je vakcina (prema registrovanim indikacijama u našoj zemlji) za sprečavanje: spoljašnjih genitalnih kondiloma (condiloma acuminata)

karcinoma grlića materice

prekanceroznih displazija visokog stepena (CIN 2/3)

displastičnih lezija visokog stepena vulve (VIN 2/3) i

izazvanih određenim tipovima Humanog Papilomavirusa (HPV) tipa 6, 11, 16 i 18, kod devojčica i devojaka uzrasta od 9. do 26. godina.

## **PREPORUKE ZA RUTINSKU I CATCH-UP UPOTREBU**

### ▶ **Rutinska vakcinacija žena od 11. do 12. godine**

Preporučuje se vakcinaciju žena od 11. do 12. godine sa 3 doze kvadrivalentne vakcine. Vakcinacija može početi od 9. godine.

### ▶ **Catch-up vakcinacija žena od 13. do 26. godine**

Vakcinacija se takođe preporučuje kod žena od 13. do 26. godine, koje prethodno nisu bile vakcinisane ili koje nisu primile prethodno punu seriju vakcine. Idealno, vakcina bi trebalo da se primeni pre potencijalnog izlaganja HPV-u kroz seksualni kontakt; međutim, žene koje su mogle biti izložene HPV-u, takođe trebaju biti vakcinisane. Seksualno aktivne žene, koje nisu bile inficirane sa bilo kojim tipom HPV-a iz vakcine, trebaju da imaju potpunu korist od vakcinacije. Vakcinacija bi trebalo da obezbedi manju korist ženama koje su već bile inficirane sa jednim ili više tipova iz vakcine.

Međutim, nije moguće za kliničare da odrede u kom stepenu bi seksualno aktivne žene mogle da imaju

korist od vakcinacije i rizik od HPV infekcije bi mogao da postoji sve dok su osobe

seksualno aktivne. Pap testiranje i skrining na HPV DNK ili HPV antitela nije

neophodno pre vakcinacije u bilo kom godištu.



**GARDASIL®**  
[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]

# Predlog protokola u Srbiji

- ▶ **Doziranje i administracija**
- ▶ **Odlaganje ili prekidi u primeni vakcine**
- ▶ **Istovremena primena sa drugim vakcinama**
- ▶ **Skrining raka grlića materice kod vakcinisanih žena**

## **GRUPE ZA KOJE VAKCINA NEMA INDIKACIJE**

- ▶ **Vakcinacija žena mlađih od 9 i starijih od 26 godina**
- ▶ **Vakcinacija muškaraca**

## **POSEBNE SITUACIJE KOD ŽENA OD 9. DO 26. GODINE**

- ▶ **Ekvivokalni ili abnormalni Pap testovi ili postojeća HPV infekcija**
- ▶ **Genitalni kondilomi**
- ▶ **Dojilje**

Dojilje mogu da prime HPV vakcinu.

- ▶ **Imunokompromitovane osobe**
- ▶ **Vakcinacija tokom trudnoće**

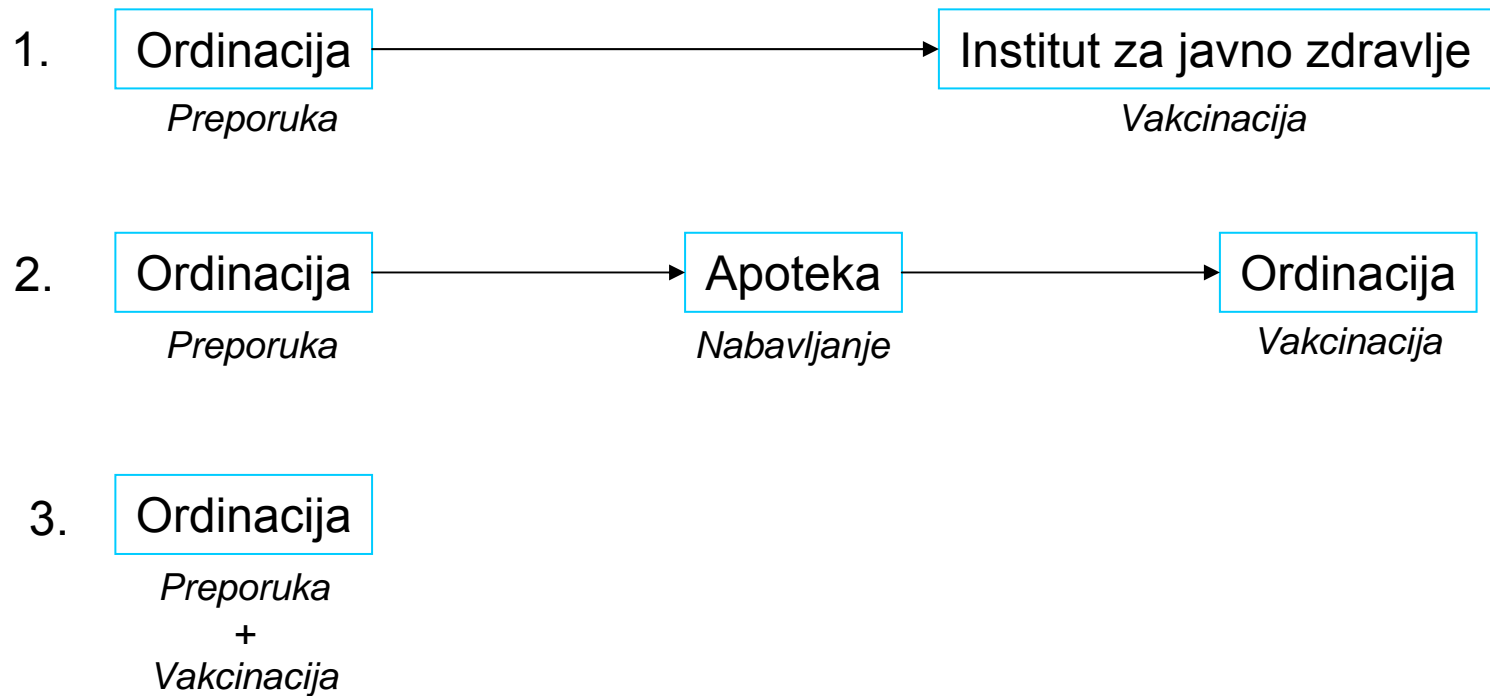
## **OBAZRIVOSTI I KONTRAINDIKACIJE**

- ▶ **Akutna bolest**
- ▶ **Hipersenzitivnost ili alergija na sastojke vakcine**
- ▶ **Prevenција sinkopa nakon vakcinacije**



[Vakcina protiv humanog papiloma virusa  
(tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna]

# Vakcinacija





# Preporuka

**Ne zaboravite, Vaša preporuka je bitna.**

**Razgovarajte sa Vašim pacijentkinjama o vakcinaciji koja će im pomoći da se zaštite od raka grlića materice i genitalnih kondiloma.**