

Безопасность и эффективность субъединичной вакцины против гриппа, содержащей Полиоксидоний®. Систематический обзор и метаанализ клинических исследований

Р. Компьер (info@fluconsult.com)

Европейская консалтинговая биотехнологическая компания «Fluconsult»,
Нордвейк, Нидерланды

Резюме

В обзоре представлен клинический экспертный метаанализ соответствия основным требованиям к безопасности и эффективности. субъективной вакцины против гриппа, содержащей полимер Полиоксидоний в качестве адьюванта (ПО-АГ). Результаты метаанализа убедительно демонстрируют, что вакцины, содержащие сниженное количество ГА в сочетании с адьювантом ПО низкоректогенны, безопасны и индуцируют гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для других инактивированных вакцин без адьюванта. ПО-АГ является безопасной и эффективной вакциной против гриппа.

Ключевые слова: грипп, вакцина, Гриппол, Полиоксидоний

Safety and Efficacy of a Subunit Vaccine against Flu Containing Polyoxidonium Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials

R. Kompier (info@fluconsult.com)

Noordwijk, Netherlands

European consulting biotechnology company Fluconsult, Noordwijk Netherlands

Abstract

The review presents a clinical expert meta-analysis of compliance with the basic requirements for safety and efficacy Of subunit influenza vaccine containing polymer Polyoxidonium (PO) as an adjuvant (PO-AG). The results of the meta-analysis convincingly demonstrate that a reduced HA dose in combination with the adjuvant PO is safe and low reactogenic and induces a humoral immune response comparable to that of other inactivated vaccines without adjuvant. PO-AG is safe and effective vaccine against influenza.

Key words: influenza, vaccine, Grippol, Polyoxidonium

Вакцины против гриппа группы Гриппол® (в разных формах) уже более двух десятилетий используется в Российской Федерации и других странах. Вакцина содержит гемагглютинин вируса гриппа (ГА) и субъединицы нейраминидазы (НА) [1] и 500 мкг адьюванта Полиоксидоний® (Международное непатентованное наименование – азоксимера бромид), иммунологически активного полимера [2]. Далее вакцины будут упоминаться как «субъединичная вакцина против гриппа, содержащая полимер в качестве адьюванта» (ПО-АГ).

Существует несколько форм ПО-АГ (табл. 1). Первая трехвалентная ПО-АГ Гриппол®, вышедшая на российский рынок в 1996 г., содержала 50 мкг антибактериального консерванта тиомерсал на одну вакцинирующую дозу. В 2009 г. была зарегистрирована трехвалентная вакцина Гриппол® плюс, являющаяся идентичной формой без тиомерсала. Трехвалентные вакцины содержат, помимо штаммов вируса гриппа А (представляющих подтипы А(Н3N2) и А(Н1N1) один штамм вируса гриппа В,

линии В/Victoria или В/Yamagata. В ближайшее время на российский рынок выходит четырехвалентная ПО-АГ, которая, помимо ГА двух вирусов гриппа А содержит два штамма вируса гриппа В – Ямагатской и Викторианской линий. Антигены для этих трех форм, были выделены из вирусных частиц, выращенных в куриных эмбрионах. При получении антигенов для вакцины Гриппол® Нео для выращивания вируса использовали альтернативную культуру – клетки почек собаки Madin-Darby (MDCK) [3].

В то время как в используемых в настоящее время субъективных (АГ) и расщепленных (СПЛ) вакцинах против гриппа стандартная доза ГА составляет 15 мкг на каждый штамм, ПО-АГ содержит только 5 мкг. Таким образом, адьювант ПО предназначен не для повышения иммунного ответа на ГА, а для снижения количества ГА на дозу вакцины (стратегия снижения дозы антигена).

Цель настоящего клинического экспертного метаанализа заключается в определении того, соответствует ли ПО-АГ основным требованиям

Таблица 1.
Формы субъединичной вакцины против гриппа, содержащей полимер в качестве адъюванта (ПО-АГ)
Forms of a subunit vaccine against influenza containing the polymer as an adjuvant (PO-AG)

	Торговое наименование форм вакцины Trade name of vaccine forms			
	Гриппол® Grippol®	Гриппол® плюс Grippol® plus	Гриппол® Нео Grippol® Neo	Четырехвалентная вакцина группы Гриппол® Quadrivalent vaccine of Grippol® group
Год введения Year of introduction	1996	2009	2009	2018
Тип вакцины Type of vaccine	субъединичная			
Количество НА на штамм вируса Quantity of HA per strain of virus	5 мкг			
Число штаммов вируса Number of strains of the virus	3		4	
Общее количество НА в дозе The total amount of HA in a dose	15 мкг		20 мкг	
Адъювант Adjuvant	500 мкг Полиоксидоний® Polyoxidonium®			
Консервант тиомерсал Preservative thiomersal	+ (50 мкг)	-		
Субстрат для выращивания вируса Substrate for growing virus	куриные яйца chicken eggs		культура клеток MDCK MDCK cell culture	куриные яйца chicken eggs

к безопасности и эффективности. Заявления для ПО-АГ заключаются в следующем:

адъювант ПО не повышает реактогенность вакцины, сниженное содержание ГА (5 мкг) на каждый штамм вакцины, содержащей ПО в качестве адъюванта, будет индуцировать гуморальный иммунный ответ, сопоставимым с таковым у вакцин со стандартной дозой (15 мкг на каждый штамм вакцины).

Настоящий метаанализ направлен на оценку доказательной базы данных заявлений путем:

- анализа всех доступных данных клинических исследований, выполненных с использованием форм ПО-АГ (в том числе плацебо-контролируемых исследований или сравнительных исследований с препаратом сравнения, «независимых» исследований, а также исследований с альтернативными дозами или схемами),
- извлечения соответствующих данных по безопасности (с учетом серьезных нежелательных явлений – СНЯ) и эффективности,
- использования методов метаанализа и метарегрессии для обобщения и интерпретации этих данных.

На рисунке 1 представлен поток операций при сборе и анализе данных клинических исследований для вакцин ПО-АГ.

Определение, идентификация и поиск клинических исследований с применением ПО-АГ

Первым этапом было выявление всех клинических исследований с применением ПО-АГ, проведенных за последние два десятилетия. Поиск литературы проводили в электронных базах данных Национальной библиотеки по медицине США (US National Library of Medicine) [4] и Cochrane Database of Systematic Reviews [5] с использованием запросов «грипп» и «вакцина», а также «Полиоксидоний» или «Гриппол», что дало 16 ссылок. Производителем [6] представлен список, полученный в результате поиска литературных источников в электронных библиотеках на русском языке. Перекрестные ссылки с уже выявленными документами проверяли на наличие новых ссылок. Таким образом собрали исходный список, содержащий 130 публикаций, из которых 111 исключили по причинам, указанным на рисунке 2. В остальных 19 публикациях описано 18 независимых клинических исследований (результаты по безопасности и эффективности для одного из исследований представлены в двух отдельных статьях).

Кроме того, компания производитель предоставила оригиналы отчетов о 13 клинических исследованиях и документацию по пяти клиническим исследованиям, для которых не были доступны

Рисунок 1.
План сбора и анализа клинических данных на ПО-АГ
The plan for the collection and analysis of clinical data on PO-AG

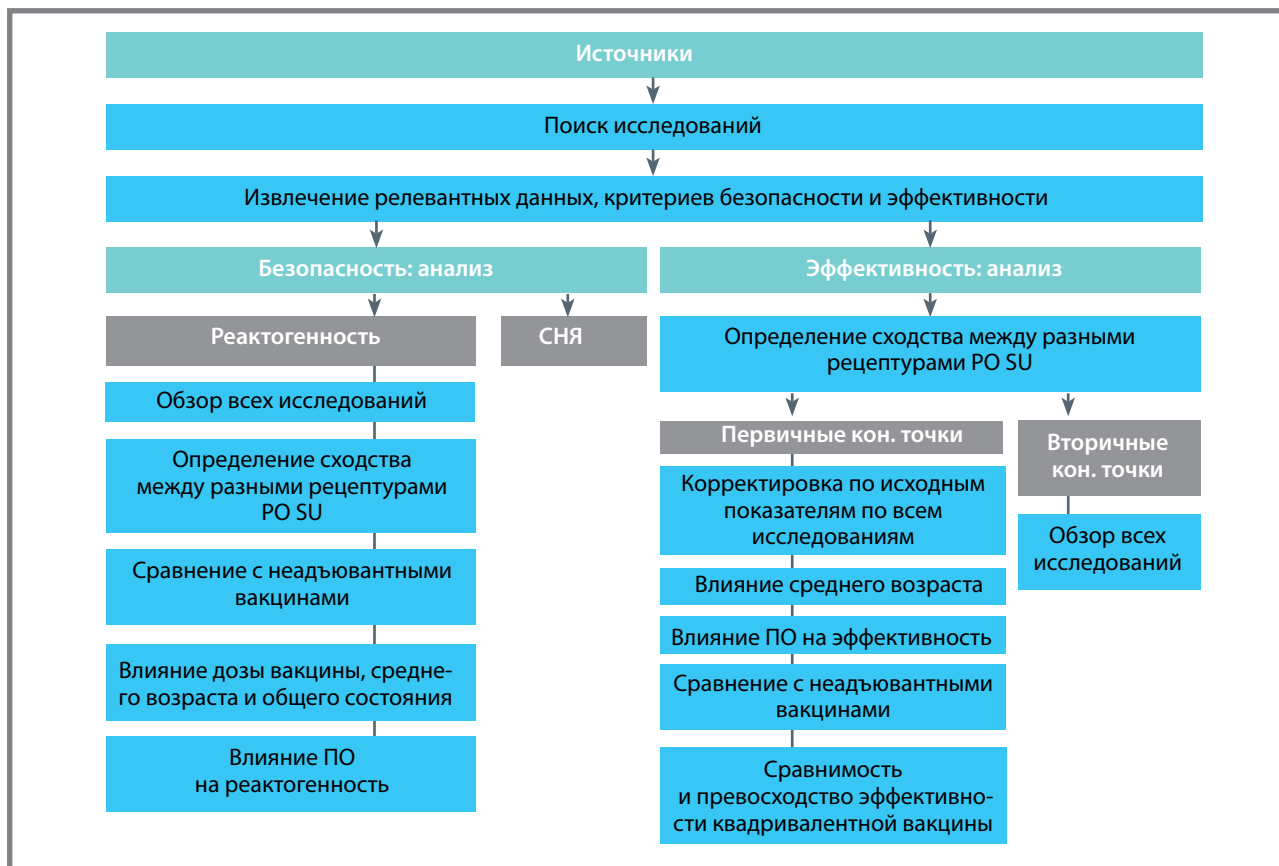


Рисунок 2.
Сбор публикаций и других источников для экстракции данных клинических исследований
Collection of publications and other sources for extraction of clinical research data



Таблица 2.

Сведения о 30 клинических исследованиях, вошедших в анализируемую базу данных (84 исследуемые группы)
Information on 30 clinical trials included in the analyzed database (84 study groups)

	Число исследований Number of studies	Число участников/% Number of participants /%	
	30	11459	100,0
Контингенты и возраст Contingents and age			
Дети раннего возраста (от 0,5 до 3 лет) Children of early age (from 0.5 to 3 years)	3	441	3,8
Дети/подростки (от 3 до 17) Children/teens (3 to 17)	12	4863	42,4
Взрослые 18–60 Adults 18–60	10	3369	29,4
Преимущественно пожилые (> 60) Mostly elderly (> 60)	5	2786	24,3
Состояние здоровья Health status			
Преимущественно здоровые Mostly healthy	18	7115	62,1 %
Преимущественно с хроническим заболеванием Mostly with chronic disease	12	4344	37,9 %
Дизайн исследования Study design			
Рандомизированное и плацебоконтролируемое Randomized and placebocontrolled	7	5130	44,8
Рандомизированное, не плацебоконтролируемое Randomized and nonplacebocontrolled	15	4312	37,6
Неконтролируемое независимое Uncontrolled independent	8	2017	17,6
Оцениваемый параметр Estimated parameter			
Только безопасность Safety only	15	7469	65,2
Только эффективность Efficiency only	1	40	0,3
Безопасность и эффективность Safety and efficiency	14	3950	34,5
	Число исследуемых групп Number of subjects groups	Число участников/(%) Number of participants /%	
	84	11459	100,0
Препараты			
Гриппол® Grippol®	21	3051	26,6
Гриппол® Плюс Grippol® plus	28	3183	27,8
Гриппол® Нео Grippol® Neo	3	290	2,5
Гриппол® Квадривалент Grippol® Quadrivalent	2	236	2,1
Вакцины сравнения Vaccines for comparison			
Цельновирусная вакцина (Ufa), расщепленные вакцины (Ваксигрип®, Флюарикс®), субъединичные вакцины (Бегривак®, Инфлювак®, Агриппал®) The whole-virus vaccine (Ufa), split vaccines (Vaxigrip®, Fluarix®), subunit vaccines (Influvac®, Begrivac®, Agrippal®).	14	1391	12,1
Плацебо (раствор натрия хлорида) Placebo (sodium chloride solution)	10	2200	19,2
Невакцинированные из группы контроля Unvaccinated from control group	6	1108	9,7

отчеты или публикации. Таким образом, из трех источников идентифицировали 30 клинических исследований ПО-АГ, соответствующих критериям включения для дальнейшей обработки данных. Собранная база данных клинических исследований ПО-АГ является наиболее полной на данный момент.

4.2. Извлечение соответствующих данных исследований

На следующем этапе вся релевантная информация об изучаемых популяциях и дизайне исследований была сведена в общую таблицу (табл. 2).

Исследования, проведенные с 1993 по 2016 г., включают в общей сложности 11 459 вакцинированных всех возрастов, от детей (с возраста 6 месяцев) до пожилых (99 лет), здоровых или с хроническими заболеваниями. Наименьшее число участников исследования – 40 человек, наибольшее – 3500 (медианное значение: 160). Распределение участников по возрастным группам, состоянию здоровья и исследуемым группам приведено в таблице 3. Большинство исследований были рандомизированными. Часть из них были плацебо-контролируемыми. Во всех, за исключением одного, проведена оценка безопасности. В одной трети исследований оценивали эффективность. 30 клинических исследований включали 84 исследуемые группы, в большей части которых участники были вакцинированы ПО-АГ, преимущественно Гриппол® (1993–2008 гг.) и Гриппол® Плюс (2008–2016 гг.). Рандомизированные исследования также включали группы вакцинированных вакцинами сравнения (без адьюванта, содержащие 15 мкг НА на каждый штамм вакцины) или плацебо.

4.3 Конечные точки, используемые для извлечения соответствующих данных исследований

4.3.1 Конечные точки для оценки безопасности

Для оценки безопасности собирали данные по трем конечным точкам:

- В течение пяти дней после введения:
- Частота возникновения местных реакций (R_{lr})
- Частота системных реакций (R_{sr})

В течение четырех недель после введения:

Число серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

Особое внимание уделяли оценке частоты серьезных аллергических реакций и событиям со стороны нервной системы (таким как синдром Гийена-Барре, нарколепсия).

4.3.2 Конечные точки для оценки эффективности

Для оценки эффективности собирали данные по двум первичным и трем вторичным конечным точкам:

Первичные конечные точки

Уровень антител до вакцинации: натуральный логарифм среднего геометрического значения титра HI до вакцинации $[\ln(\text{pre-GMT})] \pm SD$

Уровень антител после вакцинации: натуральный логарифм среднего геометрического значения титра HI после вакцинации $[\ln(\text{post-GMT})] \pm SD$

Вторичные конечные точки

Частота серопротекции (SPR): доля лиц с титром после вакцинации не менее 40

Частота сероконверсии (SCR): доля лиц с не менее чем четырехкратным повышением титра между точками «до вакцинации» и «после вакцинации»

Среднекратный прирост (MFI): отношение GMT после вакцинации/GMT до вакцинации

Значения для стандартного отклонения (SD) рассчитывали при помощи 95% доверительных интервалов для значений GMT или других показателей вариации в соответствии с указанным в исходных документах. Поскольку оценку эффективности для каждого участника проводили с получением нескольких пар титров (по одной паре для компонентов вакцины A(H3N2) и A(H1N1) и одного или двух штаммов B), группы делили на подгруппы по компонентам вакцин [7, 8].

5 Результаты

В данном обзоре анализировали имеющиеся данные клинических исследований, подтверждающие два основные характеристики, касающиеся безопасности и эффективности субъединичной вакцины против гриппа, содержащей полимер в качестве адьюванта (ПО-АГ), а именно, что адьювант Полиоксидоний® (ПО) не повышает реактогенность вакцины, позволяет сократить количество ГА до 5 мкг на каждый штамм вакцины, содержащей Полиоксидоний в качестве адьюванта, индуцирует гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для традиционных инактивированных гриппозных вакцин, содержащих по 15 мкг ГА каждого штамма.

Оценка данных по безопасности показала благоприятный профиль безопасности ПО-АГ: в среднем, от 4 до 5% местных и системных реакций, возникающих обычно в легкой транзитной форме. Анализ показал, что использование адьюванта Полиоксидоний® не связано с реактогенностью. У более 6000 получавших ПО-АГ не отмечено серьезных нежелательных явлений. Эти результаты касаются всех возрастных категорий, в том числе пожилых участников.

Таким образом: из данных 29 клинических исследований, проведенных у лиц всех возрастов, получены убедительные свидетельства, подтверждающие первое утверждение в отношении ПО-АГ: полимерный адьювант Полиоксидоний® не повышает реактогенность вакцины. ПО-АГ является безопасной вакциной против гриппа и обладает преимуществами по сравнению с другими вакцинами, используемыми в настоящее время.

Данные по эффективности также демонстрируют благоприятный профиль ПО-АГ. Вакцина соответствовала бы критериям CPMP для ежегодного

Таблица 3.
База данных по клиническим исследованиям для проведения метаанализа
Database for clinical trials for meta-analysis

Возрастная группа (лет) Age group (years)	Количество исследований Amount of studies	Число участников Number of participants	Вакцина Vaccine	Количество групп Amount of groups	Число участников Number of participants
0,5–3	3	441	Grippol®	21	3051
3–17	12	4863	Гриппол® плюс Grippol® plus	28	3183
18–60	10	3369	Гриппол® Нео Grippol® Neo	3	290
> 60	5	2786	Гриппол® Квадривалент* Grippol® Quadrivalent*	2	236
Всего Total	30	11459	Препарат сравнения The preparation of comparison	14	1391
Состояние здоровья Health status	Количество исследований Amount of studies	Число участников Number of participants	Плацебо Placebo	10	2200
Здоровые Healthy	18	7115	Интактный контроль Intact control	6	1108
Наличие хронического заболевания Presence of a chronic disease	12	4344	Всего Total	84	11459
Всего Total	30	11459			

* Гриппозная инактивированная субъединичная вакцина, содержащая адъювант Полиоксидоний® (МНН: Азоксимера бромид) Influenza inactivated subunit vaccine containing an adjuvant Polyoxidonium® (INN: Azoxime bromide).

повторного лицензирования в Европейском союзе у молодых взрослых (от 18 до 60 лет) и пожилых (≥ 60 лет). Что более важно, анализ по первичным конечным точкам в отношении антител демонстрирует заявленный эффект по снижению количества антигена: при использовании лишь трети обычной дозы антигенов ПО-АГ вызывает индукцию выработки антител, сопоставимую с таковой для других существующих инактивированных гриппозных вакцин. Эти результаты получены с использованием данных 15 исследований с участием 4000 человек, и они применимы для детей и взрослых моложе

60 лет. По всей видимости, они также применимы к пожилым, но только три из 15 исследований проводились в этой возрастной группе. Таким образом, из данных 15 клинических исследований, проведенных преимущественно у детей и взрослых не старше 60 лет, получены убедительные свидетельства, подтверждающие второе утверждение в отношении ПО-АГ: сниженное количество ГА в сочетании с адъювантом ПО индуцирует гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для других инактивированных вакцин без адъюванта. ПО-АГ является эффективной вакциной против гриппа.

Литература/References

1. Bachmayer H, Schmidt G, Liehl E. Preparation and properties of a novel influenza subunit vaccine. *Postgrad.Med.J.* 1976; 52: 360–367.
2. Kabanov VA. From synthetic polyelectrolytes to polymer-subunit vaccines. *Pure and Applied Chemistry* 2004; 76: 1659–1677.
3. Brands R, Visser J, Medema J, Palache AM, van Scharrenburg GJ. Influvac: a safe Madin Darby Canine Kidney (MDCK) cell culture-base influenza vaccine. *Dev. Biol. Stand.* 1999; 98: 93–100.
4. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
5. The Cochrane Library. Cochrane Database of Systematic Reviews. <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/>.
6. Grippol® Plus (Trivalent polymer-subunit inactivated influenza vaccine). NPO Petrovax Pharm Limited Liability Company. Moscow 2016.
7. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. New York, Chichester: John Wiley & Sons; 1990.
8. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2000.

Сведения об авторах

- **Брико Николай Иванович** – академик РАН, д. м. н., профессор. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Сеченовского университета.
- **Албертус Доминикус Марцелинус Эрасмус (АВ) Остерхаус** – профессор, доктор, директор Научно-исследовательский центр опасных и зоонозных инфекций, Ганновер, Германия.
- **Люзнов Дмитрий Анатольевич** – д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе НИИ гриппа. +7(812)499-15-85; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. +7(812)338-60-40. dlioznov@yandex.ru
- **Рональд Компьер** – управляющий директор по консультированию по вакцинам в Европейской консалтинговой биотехнологической компании «Fluconsult», независимой консультационной фирме, занимающейся вакцинами и широким спектром других биологических препаратов. +31-(0)6-50487435 (GSM), info@fluconsult.com/

About the Authors

- **Nikolay I. Briko** – academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of epidemiology and evidence-based medicine at Sechenov University, Moscow, Russian Federation
- **Albertus Dominicus Marcellinus Erasmus (AB) Osterhaus** – Prof. dr., director Research Center for Emerging Infections and Zoonoses, Hannover, Germany.
- **Dmitry A. Lioznov** – Dr. Sci. (Med.), associate professor, deputy director for scientific work of Research Institute of Influenza. +7 (812) 499-15-85; head of the department of infectious diseases and epidemiology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. + 7 (812) 338-60-40. dlioznov@yandex.ru.
- **Ronald Kompier** – managing Director of Vaccine Consultancy in European consulting biotechnology company Fluconsult, an independent consultancy firm covering vaccines and a wide range of other biologicals. +31-(0)6-50487435 (GSM), info@fluconsult.com/



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор БРИКО Николай Иванович отметил в августе 65-летие

**Глубокоуважаемый Николай Иванович!
Здоровья, воплощения в жизнь всех замыслов, удачи
желают Вам многочисленные друзья и коллеги.**

Николай Иванович Брико – выдающийся российский эпидемиолог, внесший существенный вклад в развитие профилактической медицины. Им сформулирована современная теоретическая концепция эпидемиологии, определены ее содержание и структура. Н. И. Брико автор парадигмы «глобализация – инфекционные болезни». Принимал участие в разработке нового паспорта научной специальности 14.02.02 «эпидемиология», утвержденного Минобрнауки в 2009 г. При его участии разработана новая концепция профилактики внутрибольничных инфекций в стране.

Под руководством Н. И. Брико выполнены фундаментальные исследования по эпидемиологии стрептококковой (группы А – СГА) инфекции, впервые в стране разработана и внедрена в практику здравоохранения система эпидемиологического надзора за стрептококковой (группы А) инфекцией с использованием микробиологического и молекулярно-биологического мониторинга за возбудителем и разработана тест-система для выявления ДНК СГА (ген стрептококкового митогена *mf*) методом полимеразной цепной реакции. Разработана иммуноферментная тест-система для определения антител к группоспецифическому антигену СГА. Создана и внедрена в практику система профилактики СГА инфекции в организованных коллективах детей и взрослых. Проведенные исследования позволили подготовить санитарно-эпидемиологические правила и методические указания нового поколения, регламентирующие мероприятия по надзору и профилактике стрептококковой инфекции в стране.

Николай Иванович – верный сеченовец, окончив Первый Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова в 1976 г., покидал стены альма-матер только для служебных командировок за рубеж (самая длительная – в 1982–85 гг. в Алжир в качестве консультанта по эпидемиологии) и прошел путь от ассистента кафедры эпидемиологии до завкафедрой эпидемиологии и доказательной медицины (с 2009 г.).

Помимо глубоких и востребованных практикой научных исследований Н. И. Брико ведет большую работу по совершенствованию преподавания эпидемиологии студентам и врачам. Под его руководством защищено 8 докторских и 14 кандидатских диссертаций. С его активным участием подготовлен уникальный комплект междисциплинарных учебных материалов по инфекционным болезням и эпидемиологии, предназначенный для трех уровней подготовки медицинских специалистов: учащихся медицинских училищ и колледжей, высшего сестринского образования и студентов медицинских ВУЗов по специальности «лечебное дело». При непосредственном участии и редакции Н. И. Брико впервые созданы руководства к практическим занятиям для студентов по эпидемиологии инфекционных болезней и по общей эпидемиологии и доказательной медицине. Николай Иванович соавтор первого учебника по эпидемиологии для Медико-профилактического и Лечебного факультетов. Эти работы дважды отмечались премиями в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание».

Академик Брико опубликовал свыше 630 научных трудов, соавтор 7 патентов и авторских свидетельств, 5 монографий, 8 книг, 6 учебников, 23 руководств и пособий для врачей и студентов, программ подготовки специалистов.

При огромном объеме научной и педагогической работы Николай Иванович ведет активную общественную работу. В 1996–2007 гг. он был председателем правления Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (ВНПОЭМП), членом