

Novinky očkování ve světě



Prymula R.

Nozokomiální nákazy



- MRSA,...
- Infekce *Clostridium difficile* je jednou z nejdůležitějších příčin nozokomiálních infekcí.
- Význam této infekce, neexistence dostatečně široké škály léků a rostoucí rezistence vedly k vývoji kandidátních vakcín

Měnící se epidemiologie *Clostridium difficile*



- Rostoucí incidence a závažnost
- Současné epidemie závažných onemocnění vyvolané epidemickým kmenem *C. difficile* (BI/NAP1/027) s narůstající virulencí a atb resistencí
- Osoby v riziku
 - Vyšší věk
 - Závažná chronická onemocnění
 - Imunosuprese
 - GI chirurgie
- Více onemocnění u nízkorizikových osob
 - Zdravotnický personál v komunitě, ženy kolem porodu



Clostridium difficile



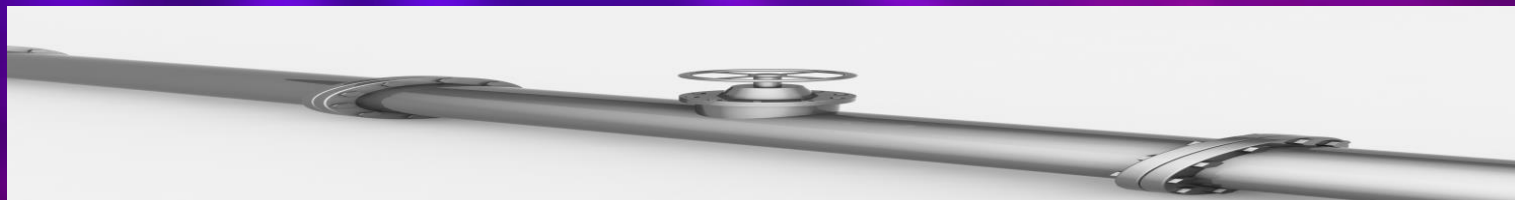
Vakcína	Výrobce	Fáze	Období
IC84	Valneva Austria GmbH	1	2011-4
Clostridium difficile Toxoid Vaccine	Sanofi	1/2	2013-4
ACAM-CDIFF™	Sanofi	2	2013
ACAM-CDIFF™	Sanofi	2 - 3 schémata	2013
VLA84	Valneva Austria GmbH	2	2014-15
Clostridium difficile Vaccine Adj/non-Adj	Pfizer	2	2012-14
ACAM-CDIFF™	Sanofi	3	2014-

IC84



- IC84, rekombinantní fusion protein sestávající z upraveného toxinu A a toxinu B Clostridium difficile
- Podáván ve dvou různých dávkách 75 and 200 µg bez nebo s Al(OH)₃, aplikace i.m.
- 4 dávky ve dnech 0, 7, 28 a 56.

Vakcína proti ebole: Vývojové záměry



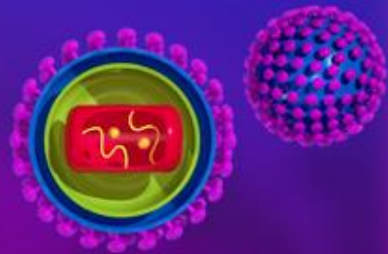
- Vyvíjeno několik kandidátních vakcín
- Dvě (tři) identifikovány jako vakcíny v nejpokročilejším stádiu vývoje
- Obě jsou rekombinantní vektorové vakcíny
 1. Šimpanzí adenovirus sérotyp 3 (cAd3-EBO)
 2. Rekombinantní virus vezikulární stomatitidy (rVSV-EBO)
- Obě vakcíny jsou ve fast-track režimu, ale data o bezpečnosti a účinnosti jsou limitována

Akcelerovaný vývoj vakcín proti ebole



- Zvolen šimpanzí adenovirus
- WHO/Oxford/Wellcome/GSK/Okairos/NIH
 - Fáze 1 – Oxford – září – 60 dobrovolníků
 - Fáze 1 – Mali – 80 dobrovolníků
 - Paralelní výroba 20 000 dávek ChAd3 EBO Z
- Cíl
 - Bezpečnost u 140 dobrovolníků, zvláště zdravotnických pracovníků
 - Imunogenita srovnatelná s chráněnými makaky
- Rozhodnutí – Fáze III: prosinec 2014
 - Primární cílová populace: zdravotníci

1. Šimpanzí adenovirus sérotyp 3 (cAd3-EBO)



- Vakcína založená na rekombinantní adenovirus 3 (cAd3) technologii
 - Gen povrchového proteinu viru eboly je vložen do modifikovaného šimpanzího adenoviru
 - Vzniklý virus se u lidí nemůže replikovat, ale může indukovat imunitní odpověď
- Adenovirus způsobuje běžné nachlazení
- Pre-existující imunita u osob může být problémem, neboť snižuje účinnost vakcíny
- Avšak cAd3 je zřídka sérotyp adenoviru, kdy většina osob nemá pre-existující imunitu



1. Šimpanzí adenovirus sérotyp 3 (cAd3-EBO)



- cAd3-EBO testován u 16 primátů a byl sledán 100% protektivní (Stanley et al 2014)
- Fáze 1 humánních studií začala v září v USA a Oxfordu
- Byla vyvinuta GlaxoSmithKline a US National Institute of Health

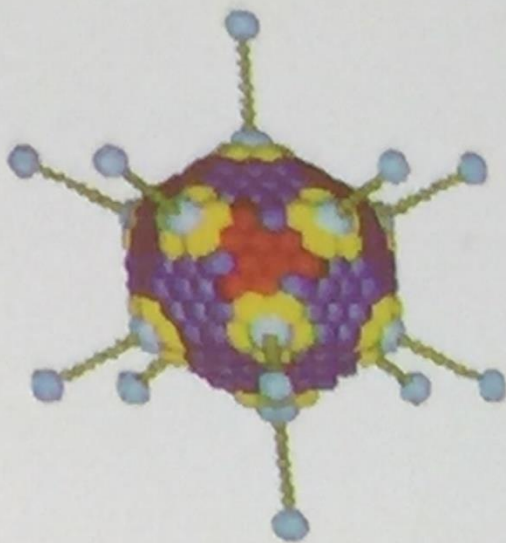


2. Rekombinantní vakcína na základě viru vezikulární stomatitidy (rVSV-EBO)

- Fáze 1 humánní studie byly zahájeny na podzim 2014
- Vyvinuto Public Health Agency of Canada, NewLink Genetics a dalšími

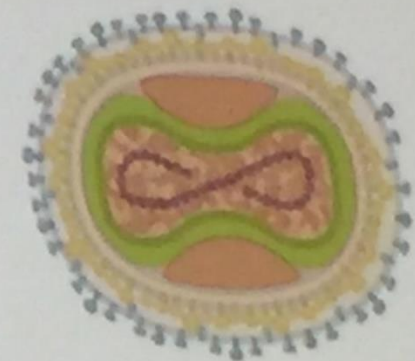


Kombinovaný přístup



Adenovirus Prime

8 weeks



MVA Boost

Přehled klinických studií Ebola V



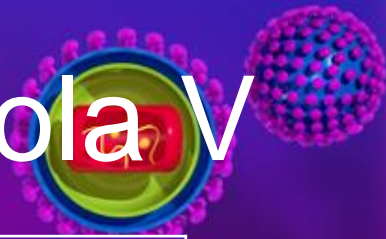
Produkt/ Společnost	Fáze	Místo studie	Data
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline a PHAC	Fáze I	VRC NIH, USA	září 2014
		Oxford University, UK	
	Fáze I	CVD Mali	Říjen 2014
		University of Lausanne, Lausanne, Switzerland	

Přehled klinických studií Ebola V



Produkt/ Společnost	Fáze	Místo studie	Data
rVSV-ZEBOV NewLink Genetics a Merck Vaccines USA	Fáze I	WRAIR US	říjen 2014
		NIAID US	
		CTC North GmbH Hamburg, Germany	listopad 2014
		Albert Schweitzer Hospital Lambarene, Gabon	

Přehled klinických studií Ebola V



Produkt/ Společnost	Fáze	Místo studie	Data
Ad26-EBOV and MVA-EBOV Johnson & Johnson a Bavarian Nordic	Fáze I	Jenssen Institut UK	leden 2015
		US	
		Ghana	1Q2015
		Kenya	

Přehled klinických studií Ebola V



Produkt/ Společnost	Fáze	Místo studie	Data
Rekombinantní proteinová Ebola kandidátní vakcína Novavax	Fáze I	Australie	únor 2015
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline a PHAC	Fáze II	Kamerun	1Q2015
		Ghana	
		Mali	
		Nigeria	
		Senegal	

Přehled klinických studií Ebola V



Produkt/ Společnost	Fáze	Místo studie	Data
ChAd3-ZEBOV GlaxoSmithKline and PHAC	Fáze III	US NIH a MOH Liberia Monrovia, Liberia	Březen 2015 – Randomizovaná kontrolovaná studie
rVSV-ZEBOV NewLink Genetics a Merck Vaccines USA	Fáze III	US CDC a MOH Sierra Leone Freetown, Sierra Leone	Březen 2015 – Stepped wedge trial design (stupňovitá intervence)
rVSV-ZEBOV NewLink Genetics a Merck Vaccines USA	Fáze III	WHO a MOH Guinea Conakry, Guinea	Březen 2015 – Design kruhové vakcinace

Představy a problémy testování účinnosti vakcín proti ebole



Země	Studie	Populace	začátek	Poznámka
Libérie	Head to head 3 skupiny (placebo)	3x9000 osob	Leden /únor 2015	GSK Merck
Sierra Leone	Zdravotníci a osoby v riziku	6000 dobrovolníků Kontrola neočkovaní	Leden /únor 2015	
Guinea	90 nových ohnisek	Vakcinace populace kolem ohniska	Leden /únor 2015	

Slibný přístup: Johnson&Johnson and Bavarian Nordisk

Studie v západní Africe



- 27000 subjektů v Libérii
 - ChAD3 a VSV jednodávkové schéma
 - Nyní pozastavena na cca 2000 očkovaných
- 8000 zdravotnických pracovníků v Sierra Leone
 - VSV
 - 1200 vakcinovaných počátkem května
- 9000 kruhová vakcinace subjektů v Guinei
 - 1. VSV a 2. ChAd3 – MVA
 - Dokončeno 41 kruhů
- 40000+ subjektů v Sierra Leone
 - Ad26 – MVA
 - Nyní poníženo do malé studie fáze2b



Výsledky

- Vakcína proti ebole vyvinutá americkými společnostmi Merck a NewLink Genetics vykázala v klinických testech stoprocentní účinnost 10 dnů po aplikaci v klinických zkouškách na více než 4000 subjektech. Testování fáze 3 probíhalo na sklonku probíhající epidemie. Vakcína VSV-ZEBOV byla jednou ze dvou testovaných látek.

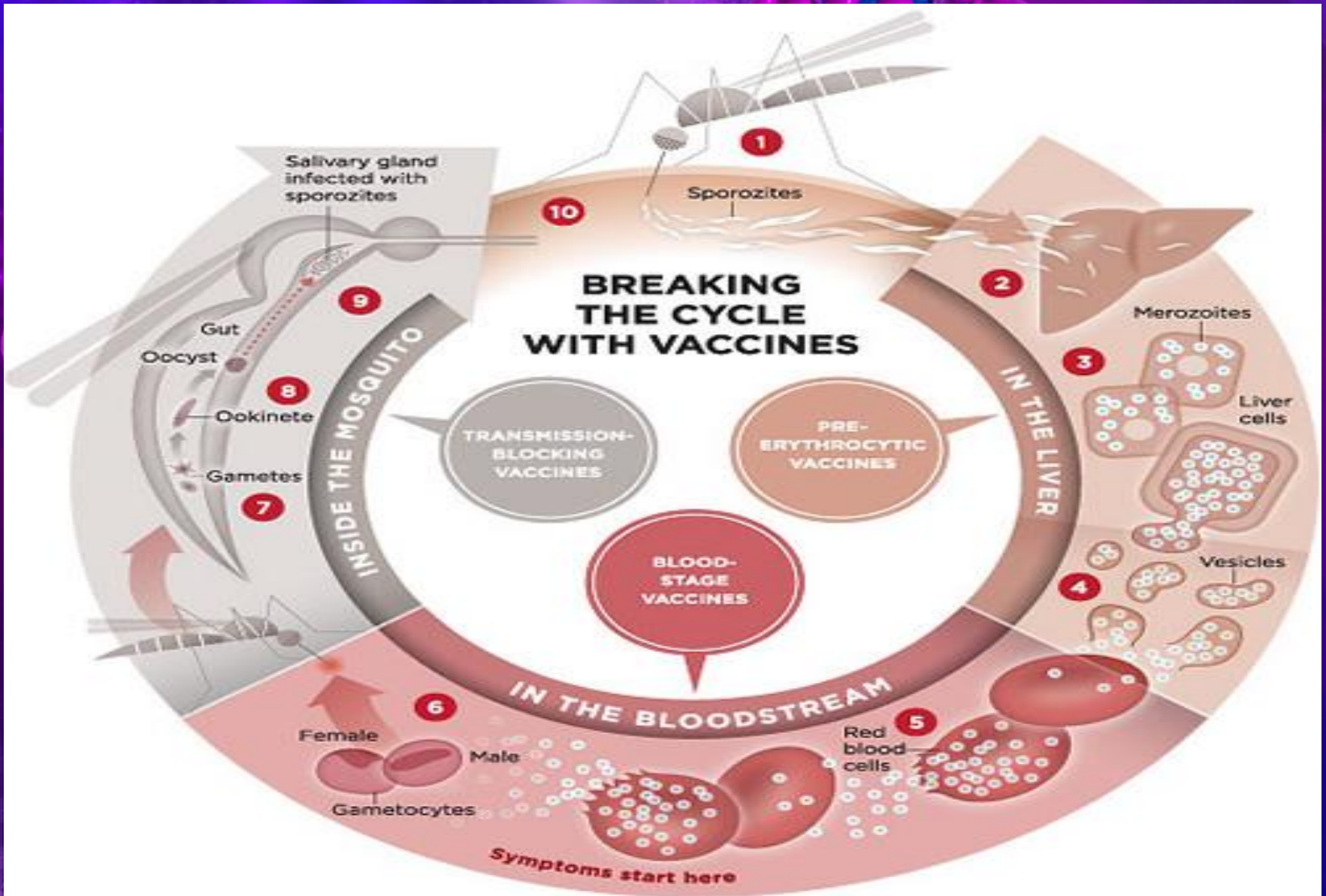
Ebola vakcíny - závěr



- Tři kandidátní vakcíny testované v klinických studiích jsou imunogenní
- Nejsou závažné nežádoucí reakce (s výjimkou mírných a středně závažných)
- Potenciál intranasální vakcíny, která by mohla vstoupit do klinických studií
- Jak dlouho bude trvat protektivní účinnost, bude účinkovat booster?



Vakcíny proti malárii



Vakcína MOSQURIX



- rekombinantní vakcína s adjuvans AS01
Obsahuje sporozoitární protein z *Plasmodium falciparum* kombinovaný s povrchovým antigenem viru hepatitidy B v podobě neinfekčních viru podobných částicích produkovaných rekombinantní DNA technologií v buňkách kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*
- indikována pro děti od 6 týdnů do 17 měsíců
- výbor EMA: pozitivní doporučení.
- **Avšak:** Vakcína však zatím vykazovala pouze 56% účinnost při redukci případů prvního výskytu malárie u dětí ve věku 5-17 měsíců a ještě nižší (31%) redukci případů u kojenců ve věku 6-12 týdnů. Rovněž délka protekce zatím není optimální.
- Přes tyto nedostatky může mít vakcína v zemích s prokázaným výskytem malárie značný benefit.

Vakcína proti chřipce



- Cíl: Vakcíny nepodléhající každoročním antigenním změnám (M2 proteinové vakcíny)
- Dr. Taubenberger: odlišný princip: směs neinfekčních chřipce podobných částic (4 z 16 běžných H proteinů: H1, H3, H5 a H7 byly zvoleny pro svůj dominantní výskyt u humánních chřipek (kmeny H1 a H3) a riziko vývoje epidemií z původně ptačích ohnisek (H5 a H7).
- Intranasální aplikace u myší (0 - 3 týdny) x salinické placebo.
- Po dalších 6 až 8 týdnech byly myši infikovány skutečným chřipkovým virem. Celkem byla navozena vysoká protekce (95%) proti 8 použitým kmenům. Výsledek byl natolik překvapivý, že mechanismus účinku ještě není spolehlivě objasněn.

ZOE-50 Metody – Subjekty a vakcinace



Fáze 3, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie v 18 zemích Evropy, Severní Ameriky, Latinské Ameriky, Asie/Austrálie (Clinicaltrials.gov, NCT01165177)

- Subjekty hodnocení: dospělý 50+ let (rozdělení dle věku: 50-59, 60-69, and 70+ let)
 - **16 160** zařazených subjektů
- Hlavní kritéria pro nezařazení: HZ v anamnéze, předchozí vakcinace proti VZV nebo HZ, a imunosuprese
- Dvě skupiny osob, randomizace 1:1
 - HZ/su vakcína
 - Placebo (fyziologický roztok)
- Očkování: 2 dávky vakcíny nebo placebo, IM aplikace v měsíci 0 a 2



ORIGINAL ARTICLE

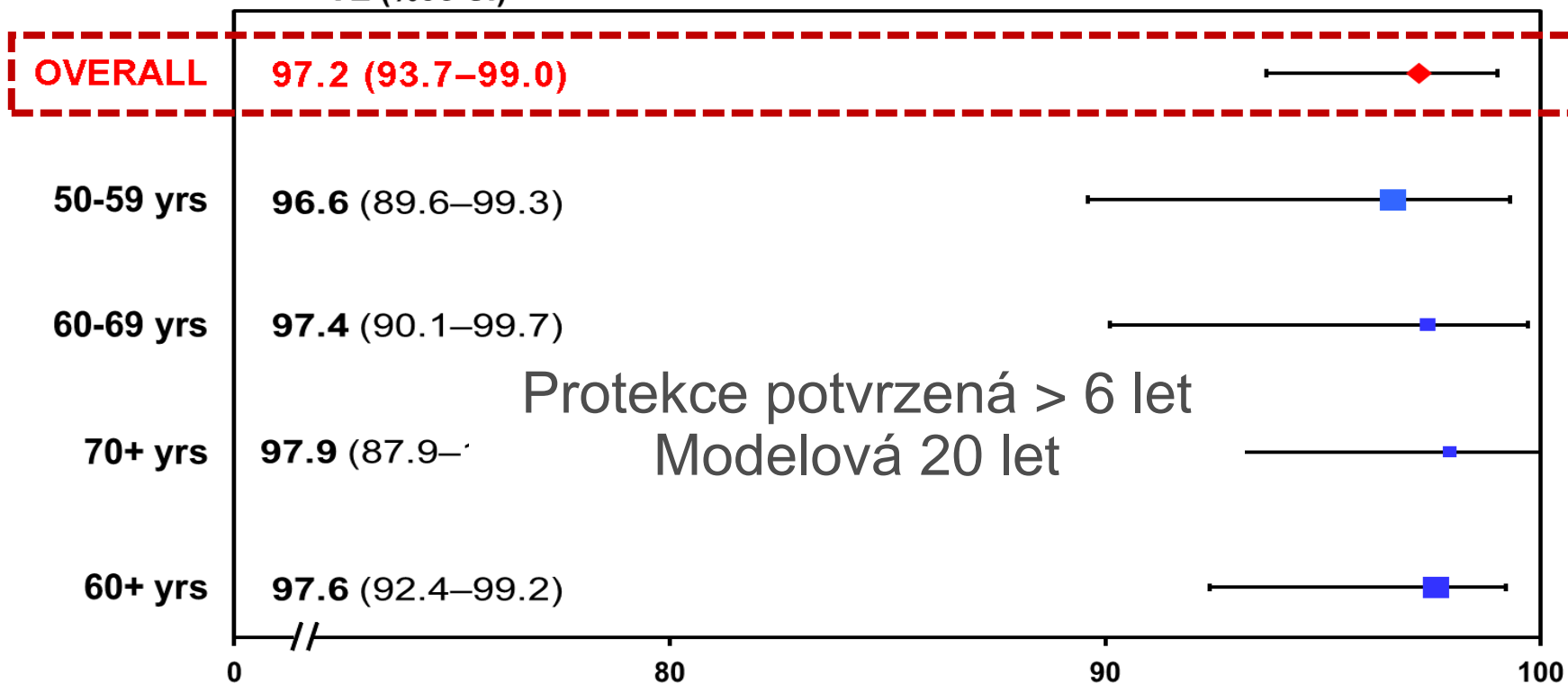
Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster
Subunit Vaccine in Older Adults

Himal Lal, M.D., Anthony L. Cunningham, M.B., B.S., M.D., Olivier Godeaux, M.D., Roman Chlibek, M.D., Ph.D., Javier Diez-Domingo, M.D., Ph.D., Shinn-Jang Hwang, M.D., Myron J. Levin, M.D., Janet E. McElhaney, M.D., Airi Poder, M.D., Joan Puig-Barberà, M.D., M.P.H., Ph.D., Timo Vesikari, M.D., Ph.D., Daisuke Watanabe, M.D., Ph.D., Lily Weckx, M.D., Ph.D., Toufik Zahaf, Ph.D., and Thomas C. Heineman, M.D., Ph.D., for the ZOE-50 Study Group*

- Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3
 - N = 14 759
 - doba sledování = 3,2 let

- Účinnost HZ/su vakcíny neklesá s věkem

VE (%95 CI)



Gardasil[®] 9



- 9valentní očkovací látka proti lidskému papilomaviru (rekombinantní, adsorbovaná)
- Gardasil 9 x HPV typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58.
- **Indikace:** prekancerózy a rakovina ženských pohlavních orgánů (děložního čípku, vnějších pohlavních orgánů a pochvy), prekancerózy a rakovina konečníku a genitální bradavice u mužů a žen.
- Gardasil 9 byl studován u mužů a žen ve věku 9 až 26 let.

Dávkování:

0 - 2 - 6 měsíců

Vakcína proti autismu??



Zatím spíše do říše sci-fi je možno zařadit informaci Institutu technologie ve Wyomingu, který vyvinul vakcínu k prevenci autismu. Vakcína by mohla normalizovat produkci proteinů MeCP2 a HMRP, které ovlivňují mozkové synapse.

Zatím je vše prokazováno pouze na modelu a praktickému využití vede ještě velmi dlouhá cesta.

