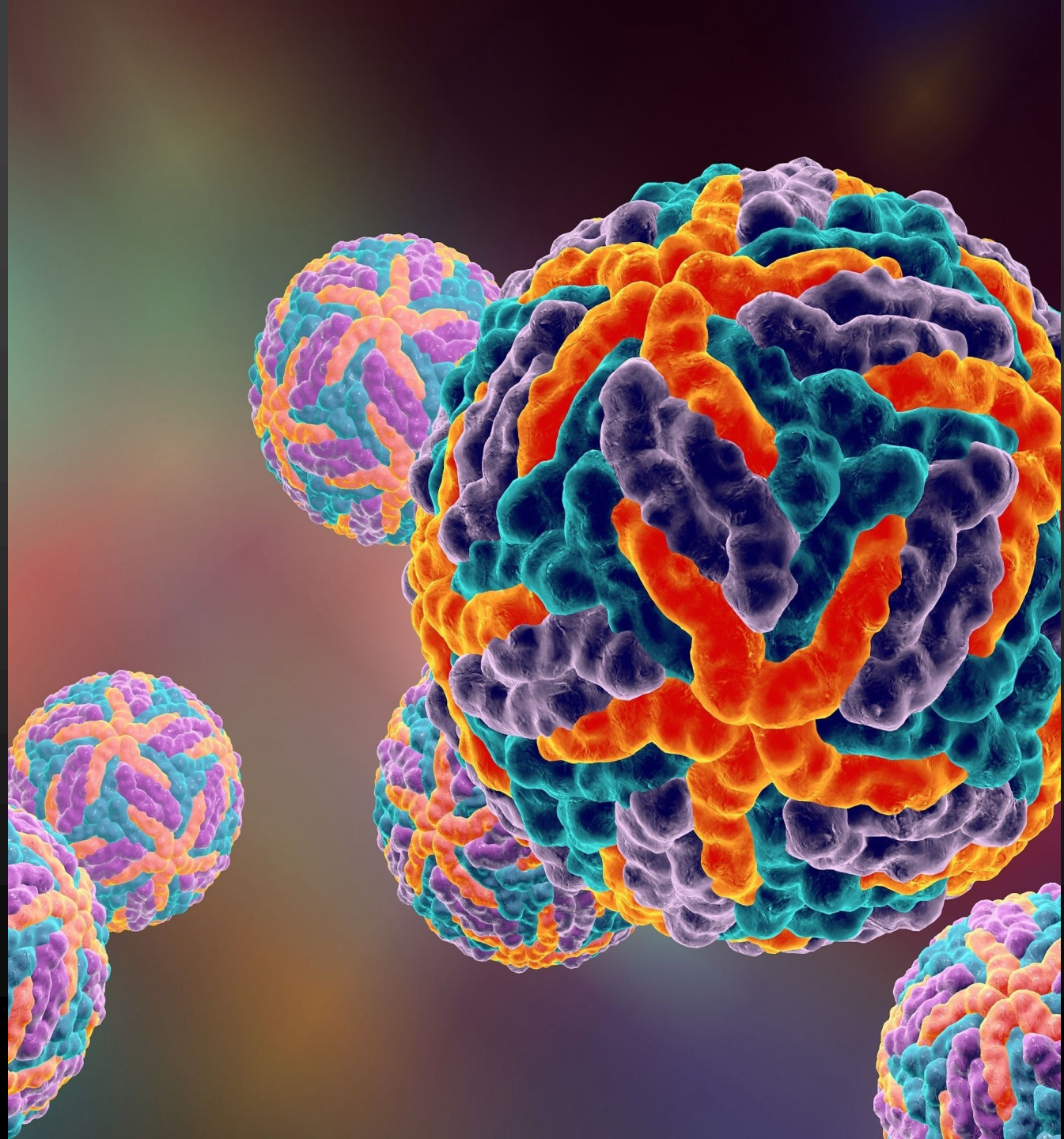


Nová generace pneumokokových vakcín pro kojence

Roman Chlíbek
Univerzita obrany, Fakulta vojenského
zdravotnictví, Hradec Králové

XVIII.HVD, 5.-7.10. 2023



Keith P. Klugman

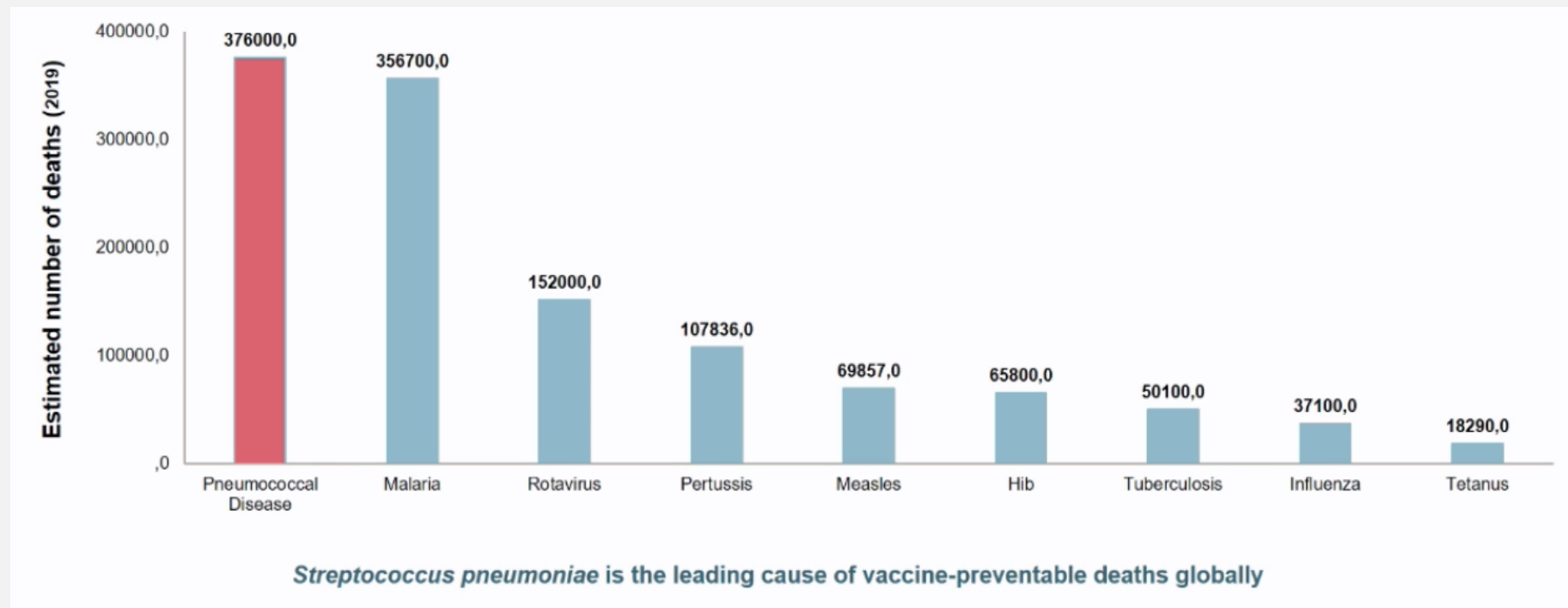
*Emeritní profesor Emory University, US
Ředitel programu připravenosti na pandemii a
pneumonie
Nadace Bill & Melinda Gates*

Přednáška ESPID, 12.5.2023, Lisabon



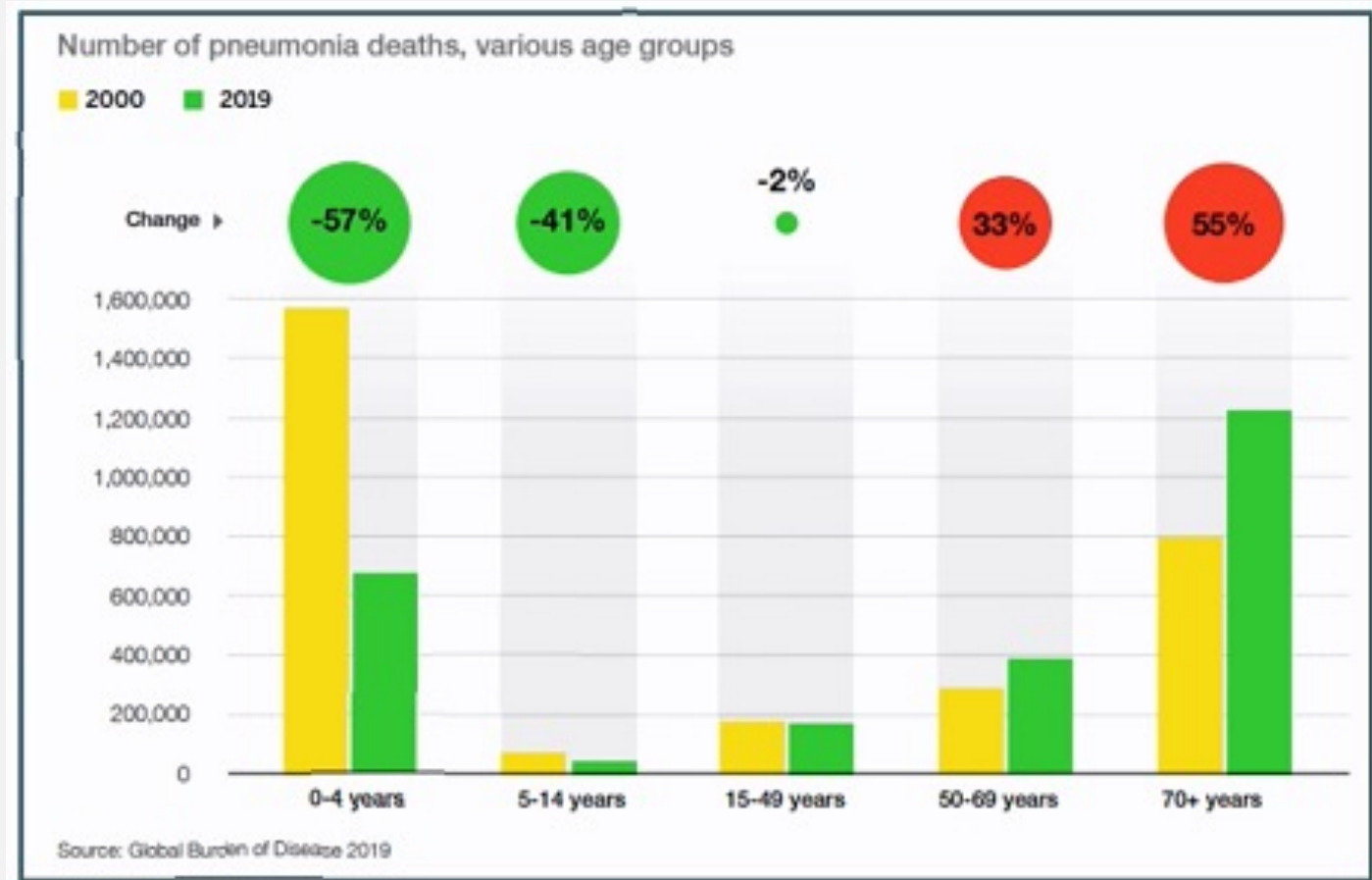
Počet dětí < 5 let, které zemřely na vakcínou preventabilní onemocnění

Celosvětově nejčastější příčina těchto úmrtí je Streptococcus pneumoniae



Zavedení očkování proti pneumokokům

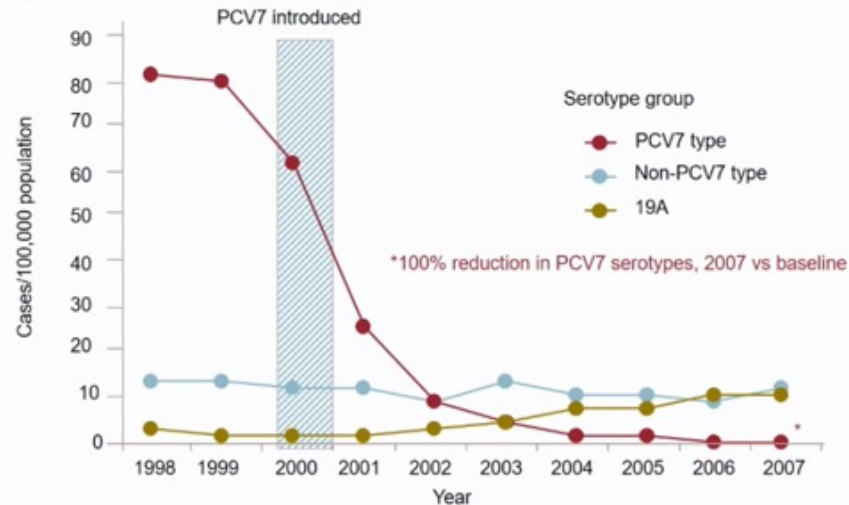
*pokles počtu úmrtí
na pneumonie u dětí
do 15 let věku, ale
nárůst u dospělých*



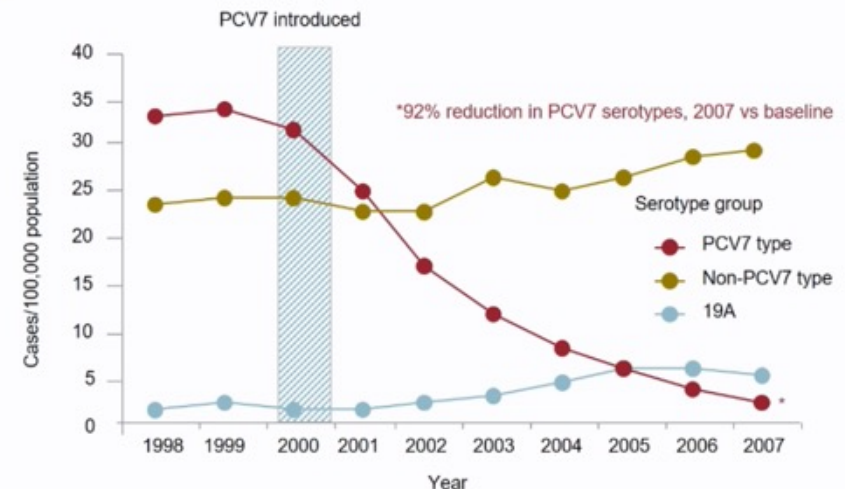
Největší efekt mělo zavedení PCV7 u dětí

zásadní přímý efekt očkování proti pneumokokům po zavedení PCV7 u dětí do 5 let, efekt také u seniorů 65+, USA, 1998-2007

DIRECT EFFECT OF VACCINATION: INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE AMONG CHILDREN < 5 YEARS, 1998/99–2007



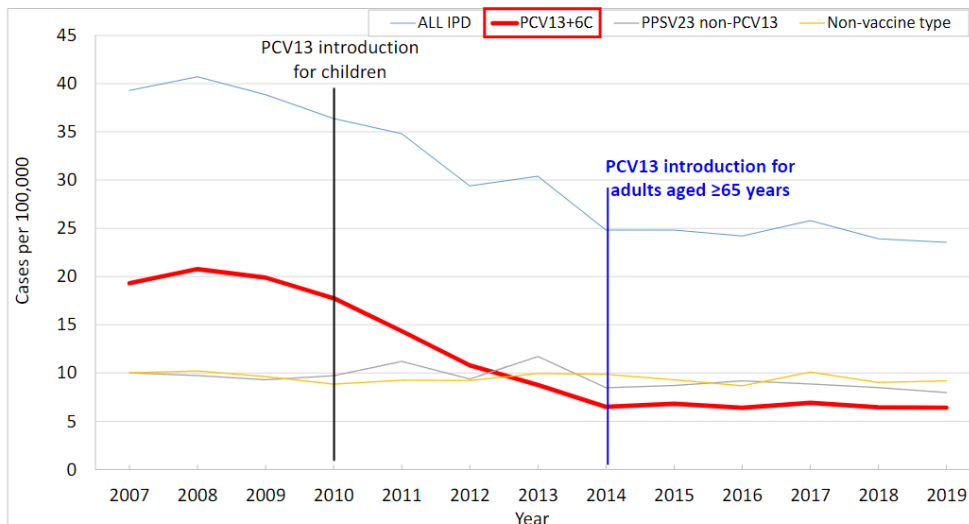
INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE AMONG ADULTS ≥ 65 YEARS, 1998/99–2007



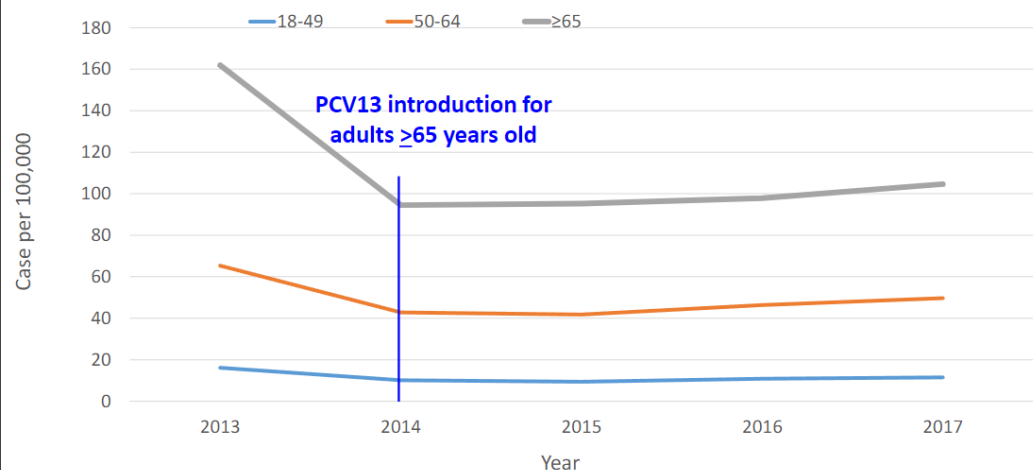
V USA nezaznamenali žádný vliv PCV13 u dospělých na IPO způsobené vakcinálními sérotypy

- PCV13 zavedeno společně s PPSV23 u 65+ v US 2014
- Proočkovanosť PCV13 u 65+ byla 40 %
- Výskyt PCV13 IPO klesl o 66 % 2016-2017/ vs 2007-2008 (hl. díky 19A, 7F a 6C)
- Nedošlo k signifikantní redukci PCV13 IPO u 65+ od zavedení dooručení očkování PCV pro 65+

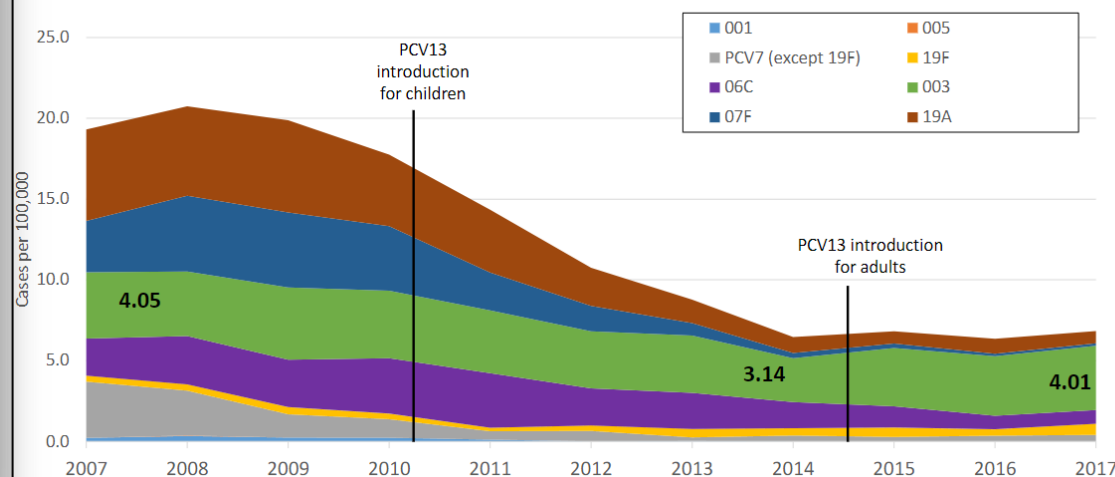
PCV13-type IPD incidence among adults aged ≥65 years decreased after PCV13 use in children but remained stable in 2014–2019



Hospitalized pneumococcal pneumonia incidence in adults did not decrease after routine PCV13 use among adults aged ≥65 years.



PCV13-type IPD rates among adults ≥65 years old by serotype, 2007 – 2017



Prevalence nosičtví *S.pneumoniae* u očkovaných dětí do 2 let věku dle schémat

■ VIETNAM: NHA TRANG RESULTS

PCV10 Vaccine type NP Carriage Prevalence in 4-23 mo olds				
Study Arm	Oct 2016 (Baseline)	Nov 2017	Oct 2018	Oct 2019
2+1	13.7%	7.6%	5.1%	4.3%
3+0	13.2%	8.6%	4.9%	2.1%
1+1	16.3%	8.6%	4.6%	3.4%
0+1	15.2%	10%	8.1%	4.2%
Control	15.4%	18.6%	13.6%	12.8%

2020 and 2021 carriage surveys pending



Vývoj PCV vakcín

15+ valent PCVs			
<u>No. of Serotypes</u>	<u>Manufacturer</u>	<u>Serotypes</u>	<u>Status</u>
15- valent	Merck	Prevenar 13 + 22F, 33F	Approved in US, Europe
21-valent	Merck- adult only	3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B	Phase III
20- valent	Pfizer	Prevenar 13 + 8, 10A, 11A, 12F, 15B , 22F, 33F	Approved in US
24- valent	Affinivax	Prevenar 13 + 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B , 22F, 33F	Phase II
24- valent	Vaxcyte	Prevenar 13 + 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20 , 22F, 33F	Phase I/II
25- valent	Inventprise	Prevenar 13 (minus 6A) + 2, 6C, 8, 9N, 10A, 12F, 15A, 15B, 16F, 22F, 24F, 33F, 35B	Phase I

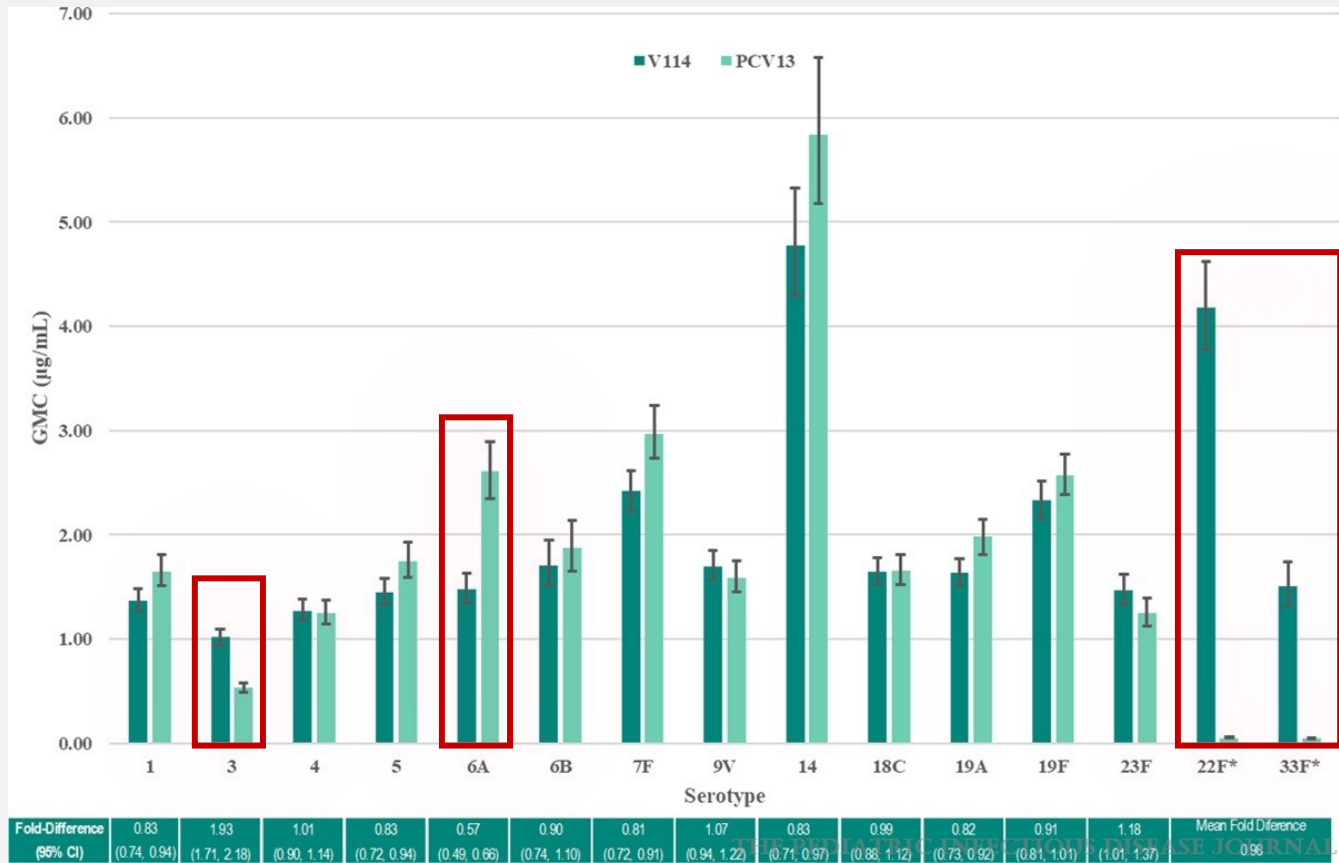
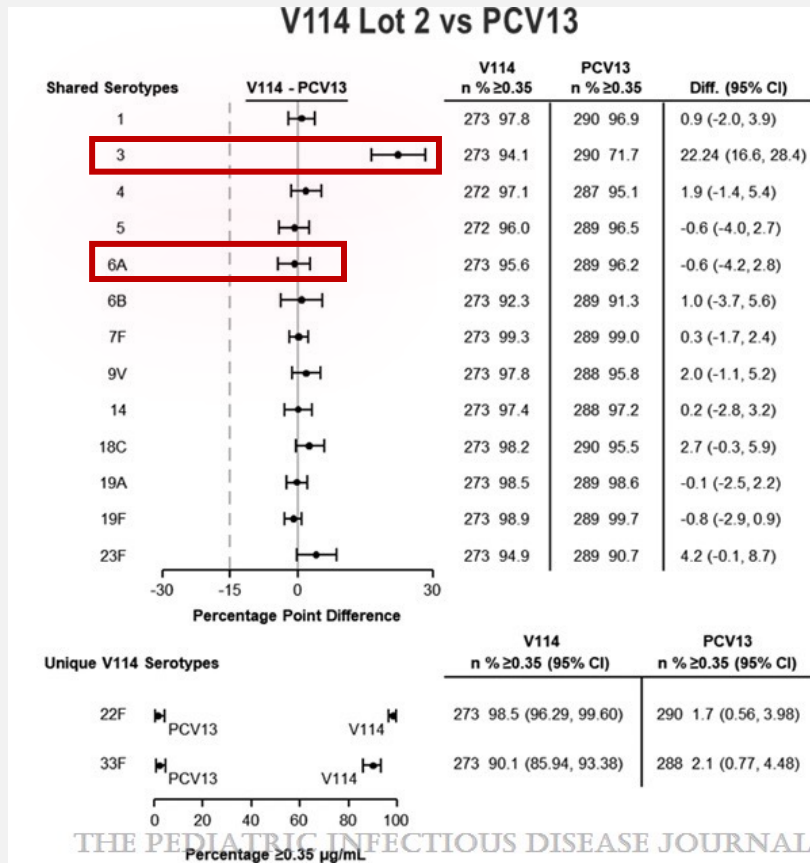
Jak probíhá výběr sérotypů?

- Dle epidemiologických prevalenčních dat o výskytu sérotypů, zejména u dětí
- Hlavně US data – nárůst 19A, 22F, 33F
- Výběr sérotypů se neřídí prevalencí v chudých zemích, ale ani dle epidemiologické situace v ČR
- Sérotyp 2 – důležitý právě v chudších zemí (Afrika), je součástí PCV24 (Affinivax, Vaxcyte, Inventprise), ale také multirezistentní ST 15A, 16F, 24F a 35B



PCV15, fáze 2 hodnocení vakcíny Vaxneuvance

IgG GMC protilátková odpověď 1 měsíc po aplikaci PCV15 versus PCV13



Primární cíl studie: non-inferiorita v % dětí s IgG nad hraniční hodnotou po primovakcinaci

Parametr: -10 %

Nedosaženo

Dosaženo u 14 ST

Nedosaženo u 6 ST (5 v PCV13 + 12F)

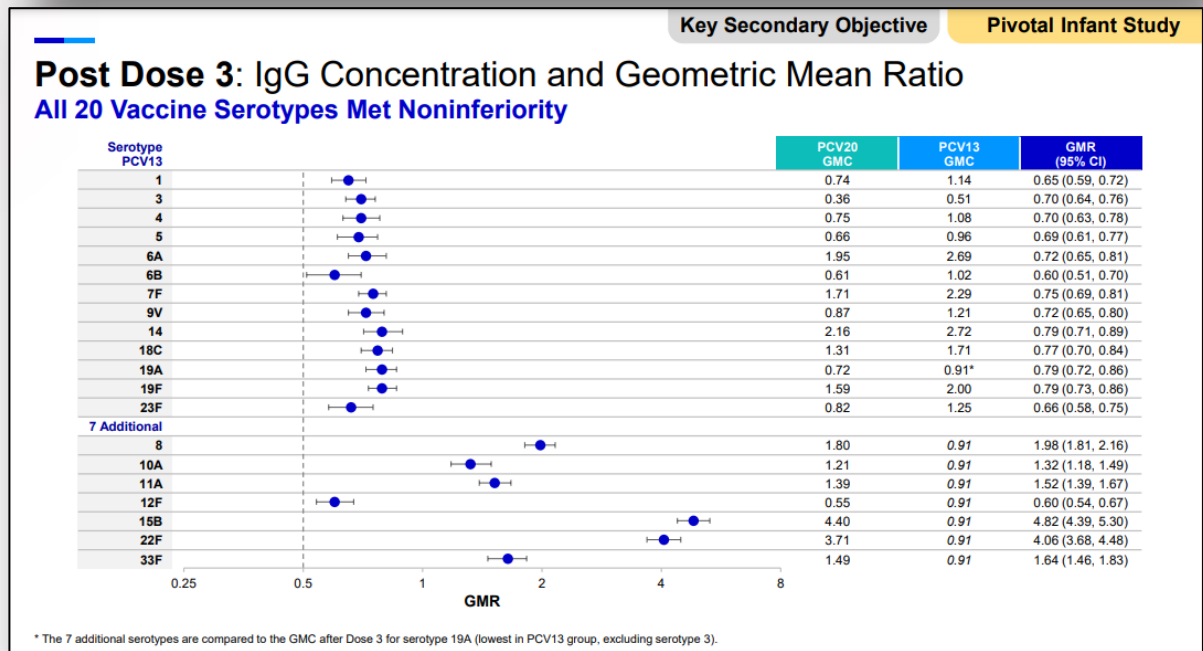
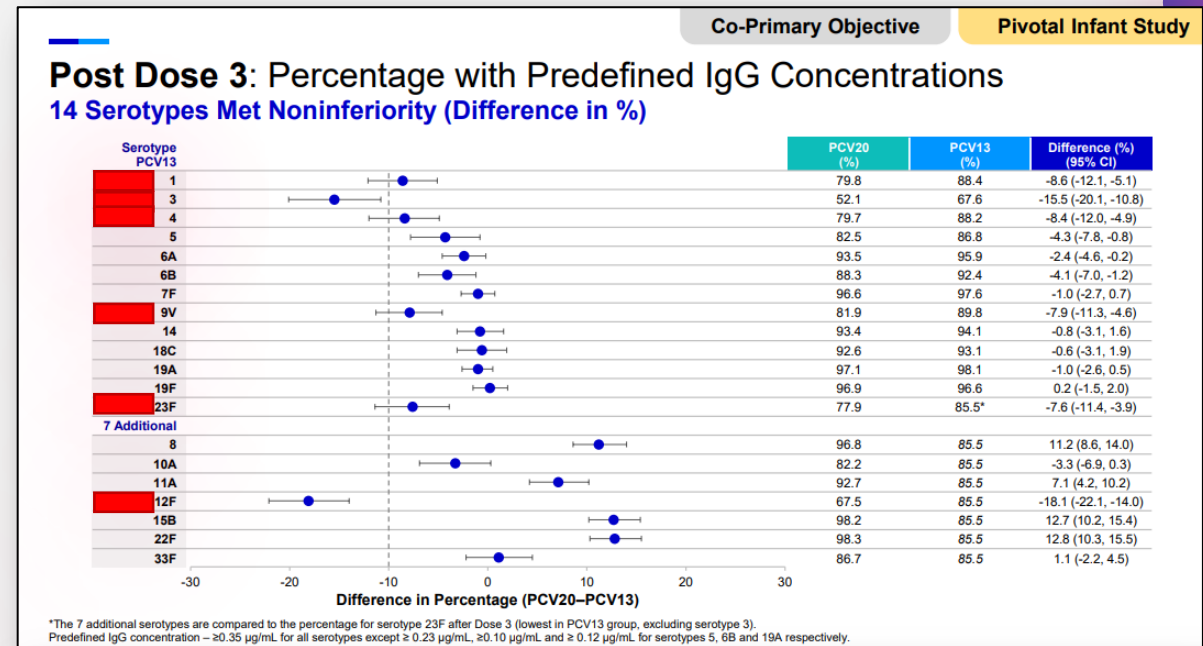
PCV20, fáze 3 hodnocení non-inferiority vůči PCV13 u dětí (12-15 měsíců věku) nové parametry pro primární a sekundární cíle hodnocení

Sekundární cíl: non-inferiorita IgG GMC po primovakcinaci

Parametr: 0,5

Sekundární cíl:

Dosaženo u všech 20 ST



Primární cíl studie: non-inferiorita v % dětí s IgG nad hraniční hodnotou po primovakcinaci

Parametr: -10 %

Nedosaženo

Dosaženo u 14 ST

Nedosaženo u 6 ST (5 v PCV13 + 12F)

PCV20, fáze 3 hodnocení non-inferiority vůči PCV13 u dětí (12-15 měsíců věku) nové parametry pro primární a sekundární cíle hodnocení

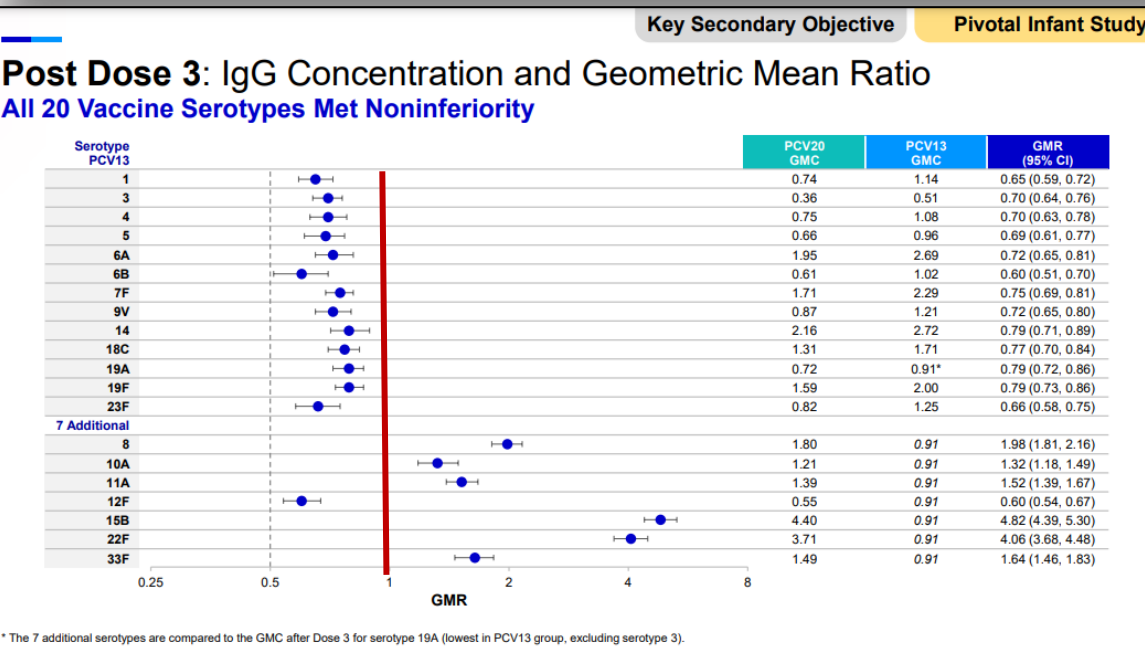
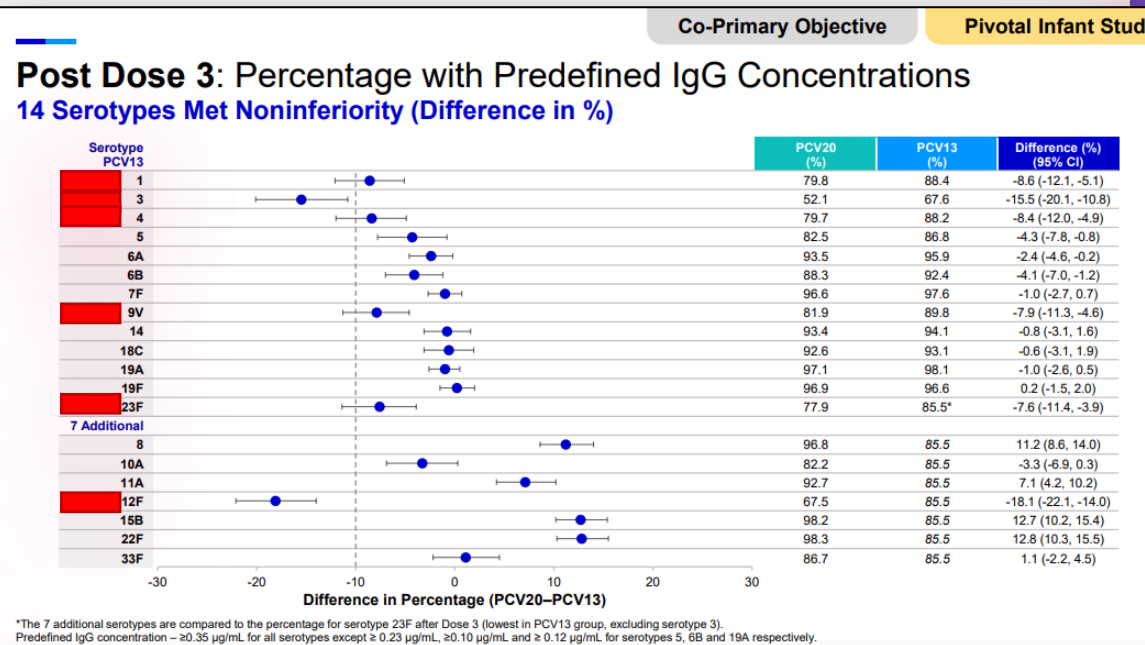
Sekundární cíl: non-inferiorita IgG GMC po primovakcinaci

Parametr: z 0,5 na 1,0

Sekundární cíl:

PCV20 u kojenců vyvolává pro všechny PCV13 sérotypy nižší koncentrace IgG + pro 12 F

stejně výsledky po přeočkování

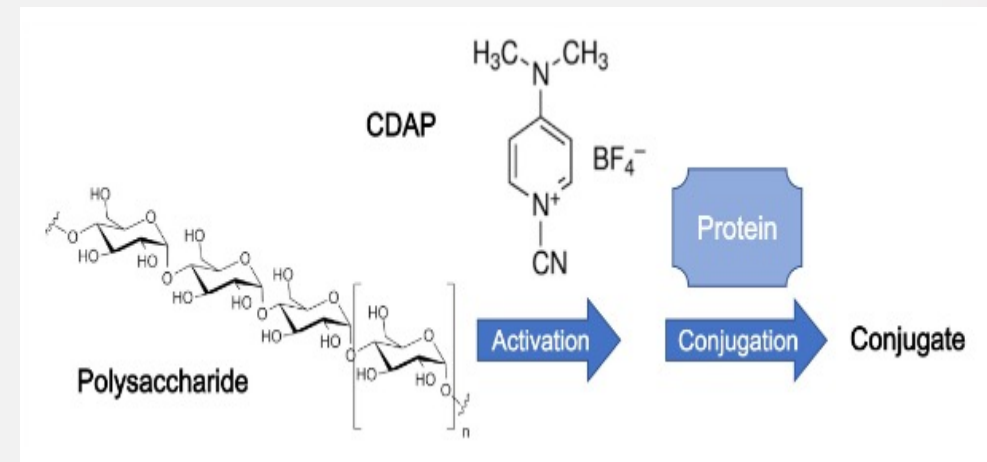
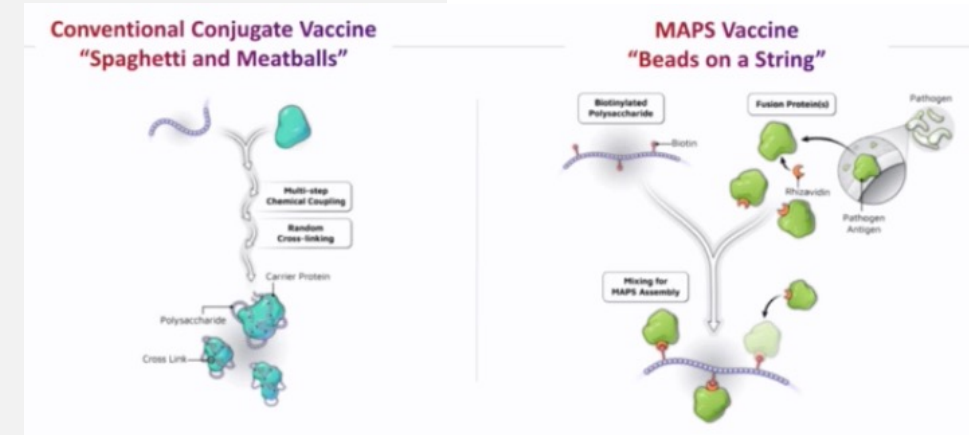
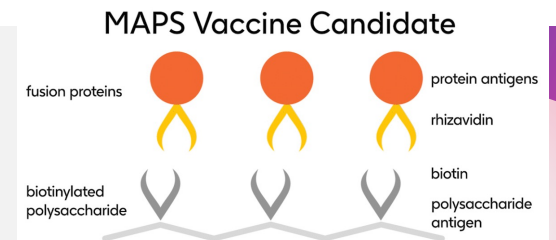


PCV24 – AFFINIVAX/GSK

- Nevyužívá standardních metod konjugace proteinu, ale využívá systém MAPS (*Multiple Antigen Presenting System*) - vysoce afinitní chemie biotinových rhizavidinů
- Korálky na šňůře
- Stimulace B a T buněk
- Sérotypy PCV20 + ST 2, 9N, 17F a 20B
- Fáze II u dětí 12-15 měsíců věku

PCV25 – INVENTPRISE

- Další nová technologie konjugace
- Homo-bifunctional HydrazidePEG Hydrazide (HZ-PEG-HZ) technologie – aktivace polysachridu před vazbou na protein (CDAP chemie)
- Umožní vysokovalentním vakcínám navodit širokou, robustní a trvalou ochranu
- PCV 13 + ST 2, 6C, 8, 9N, 10A, 12F, 15A, 15B, 16F, 22F, 24F, 33F a 35B (chybí 6A)
- Fáze I/II



Závěr

1. Pneumokokové konjugované vakcíny a jejich zavedení do očkovacích programů mělo zásadní celosvětový dopad na pokles výskytu IPO u dětí i dospělých
2. Změny antigenního složení pneumokokových vakcín, případné rozšiřování jejich pokrytí v rámci vícevalentních očkovacích látek je nezbytné pro protekci dětí i dospělých.
3. PCV vakcíny jsou jedny z nejsložitějších, zvyšující se počet ST je výzvou vývoje již mnoho let
4. Navyšování valentnosti vakcín není nekonečné a přináší sebou také možné problémy v nižší imunogenitě a účinnosti – nové technologie?
5. Také inovace očkovacích schémat a zdůraznění významu vysoké proočkovanosti populace (herd immunity) může zvýšit efektivitu očkovacích programů a zlepšit používání pneumokokových vakcín v běžné praxi.
6. Součástí hodnocení musí být také evidence imunologické paměti po přeočkování s využitím aplikace booster dávek.





Děkuji za
pozornost

Roman Chlíbek

✉ roman.chlibek@unob.cz