

Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

Αθανάσιος Γ. Μίχος



Νοσοκομείο Παιδων
"Η Αγία Σοφία"

Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

- ❖ Εμβόλια για βακτήρια
- ❖ Εμβόλια για ιούς



Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

- ❖ **Εμβόλια για βακτήρια**
- ✓ **Στρεπτόκοκκος ομάδας Β**

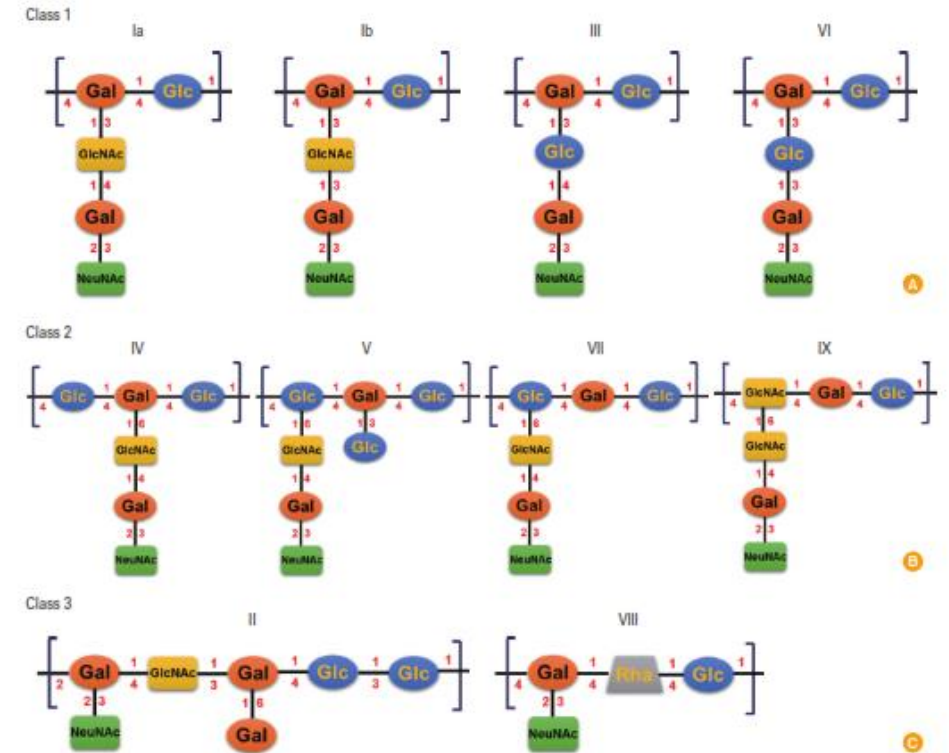


- **Στρεπτόκοκκος ομάδας B** κύριο αίτιο πρώιμης και όψιμης νεογνικής σηψαιμίας και μηνιγγίτιδας
- Έλεγχος εγκύων στον 3^ο τρίμηνο κύησης και χορήγηση αντιβιοτικών κατά τον τοκετό μείωσαν την επίπτωση
- **Αλλά:**
 - Πλημμελής έλεγχος στις ανεπτυγμένες χώρες- Δεν γίνεται στις αναπτυσσόμενες
 - Αύξηση αντοχής στα αντιμικροβιακά
 - Αλλαγή μικροβιώματος
 - Δεν προστατεύει από την όψιμη νεογνική σηψαιμία

Εμβόλιο για Στρεπτόκοκκο ομάδας B

5

- Πολυσακχαριτική κάψα που δεν είναι πολύ ανοσογόνος
- **5 ορότυποι** (Ia, Ib, II, III, and V) προκαλούν το 97% της διεισδυτικής νόσου παγκοσμίως



Lin et al Clin Exp Vacc Res 2018, Lancet Aug 2016

Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B streptococcus vaccine in healthy women and their infants: a randomised phase 1b/2 trial

Shabir A Madhi, Clare L Cutland, Lisa Jose, Anthonet Koen, Niresha Govender, Frederick Wittke*, Morounfolu Olugbosi, Ajoke Sobanjo-ter Meulen*, Sherryl Baker, Peter M Dull*, Vas Narasimhan*, Karen Slobod*

Lancet April 2016

- Συζευγμένοι πολυσακχαρίτες Ia, Ib, and III με CRM197

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Antibody Kinetics and Response to Routine Vaccinations in Infants Born to Women Who Received an Investigational Trivalent Group B *Streptococcus* Polysaccharide CRM₁₉₇-Conjugate Vaccine During Pregnancy

Shabir A. Madhi,^{1,2,3} Anthonet Koen,^{1,2} Clare L. Cutland,^{1,2} Lisa Jose,^{1,2} Niresha Govender,^{1,2} Frederick Wittke,⁴ Morounfolu Olugbosi,⁴ Ajoke Sobanjo-ter Meulen,^{4,5} Sherryl Baker,⁴ Peter M. Dull,^{4,5} Vas Narasimhan,^{4,5} and Karen Slobod^{4,6}

CID 2017 Nov

Εμβόλιο για Group B σε εγκύους- κινητική αντισωμάτων σε βρέφη

CID 2017 Nov

7

➤ 295 βρέφη στη μελέτη

- Βρέφη που οι μητέρες του εμβολιάστηκαν για GBS, είχαν σημαντικά υψηλότερα αντισώματα σε όλες τις μέρες ελέγχου

➤ Κινητική αντισωμάτων σε σύγκριση με επίπεδα γέννησης

Μέρα 43: 41%–61%

Μέρα 91: 26-76%

➤ Επίδραση σε άλλα εμβόλια

- **Diphtheria:** μέρα 127 $\geq 95\%$ προστατευτικούς τίτλους
- **PCV13 pneumococcal serotypes:** μέρα 301 $\geq 91\%$ προστατευτικούς τίτλους
- Εξαίρεση ορότυπος 14 που είχε χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με placebo

Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

- ❖ **Εμβόλια για βακτήρια**
- ✓ Στρεπτόκοκκος ομάδας Β
- ✓ Χρυσίζων σταφυλόκοκκος



S. aureus- Χρυσίζων σταφυλόκοκκος

9

- ❖ Σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα παγκοσμίως
- ❖ Από απλές λοιμώξεις δέρματος έως διεισδυτικές λοιμώξεις και σηψαιμία
- ❖ Από τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις σε Ευρώπη και ΗΠΑ 15-20%
- ❖ Συχνές μετεγχειρητικές λοιμώξεις και σε ξένα σώματα
- ❖ Αυξημένη αντοχή σε αντιμικροβιακά

- ❖ Αρκετά εμβόλια έχουν αποτύχει σε πρώιμη φάση ανάπτυξης

Safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA4Ag): Results from a first-in-human randomised, placebo-controlled phase 1/2 study



Robert W. Frenck Jr ^{a,*}, C. Buddy Creech ^b, Eric A. Sheldon ^{c,1,4}, David J. Seiden ^d, Martin K. Kankam ^e, James Baber ^f, Edward Zito ^{g,2,4}, Robin Hubler ^g, Joseph Eiden ^h, Joseph M. Severs ^h, Shite Sebastian ^h, Jasdeep Nanra ^h, Kathrin U. Jansen ^h, William C. Gruber ^h, Annaliesa S. Anderson ^h, Douglas Girgenti ^{h,3,4}

➤ **Εμβόλιο με 4 συστατικά:**

- Πολυσακχαρίτες από ορότυπους 5 και 8 (CP5 and CP8) συζευγμένοι με CRM197
- Ανασυνδυασμένη επιφανειακή πρωτεΐνη , clumping factor A (ClfA)
- Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη P305A [rP305A]), λιποπρωτεΐνη που συμμετέχει στη μεταφορά Mn (lipoprotein manganese transporter C (MntC))

Safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA4Ag): Results from a first-in-human randomised, placebo-controlled phase 1/2 study



Robert W. French Jr^{a,*}, C. Buddy Creech^b, Eric A. Sheldon^{c,1,4}, David J. Seiden^d, Martin K. Kankam^e, James Baber^f, Edward Zito^{g,2,4}, Robin Hubler^g, Joseph Eiden^h, Joseph M. Severs^h, Shite Sebastian^h, Jasdeep Nanra^h, Kathrin U. Jansen^h, William C. Gruber^h, Annaliesa S. Anderson^h, Douglas Girgenti^{h,3,4}

➤ Άτομα 18-64 ετών

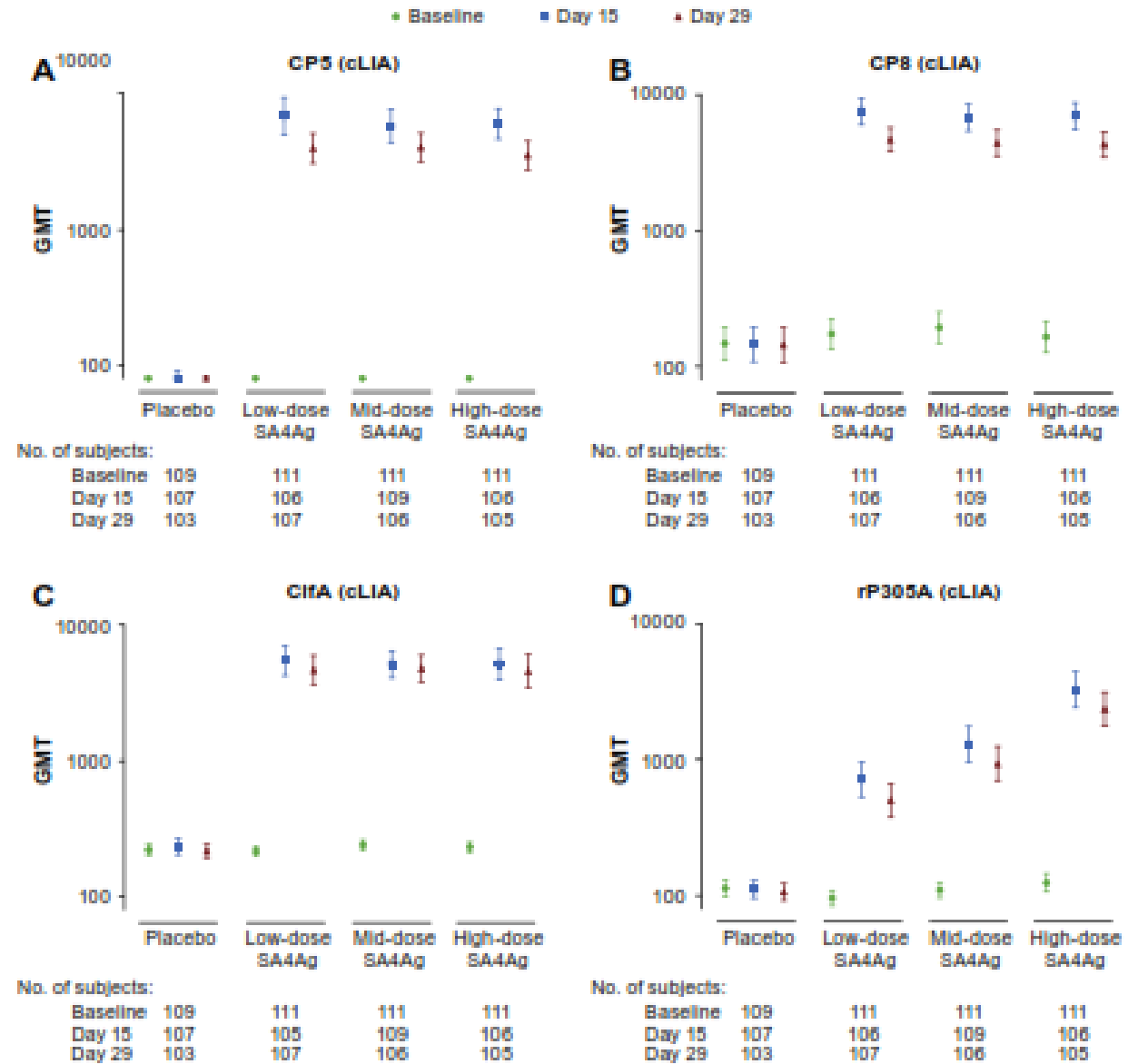
➤ 1 δόση εμβολίου σε διαφορετικές δοσολογίες συστατικών: 454

➤ Placebo: 112

Εμβόλιο για *S. aureus*

- Χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ανοσογόνο και για τα 4 συστατικά

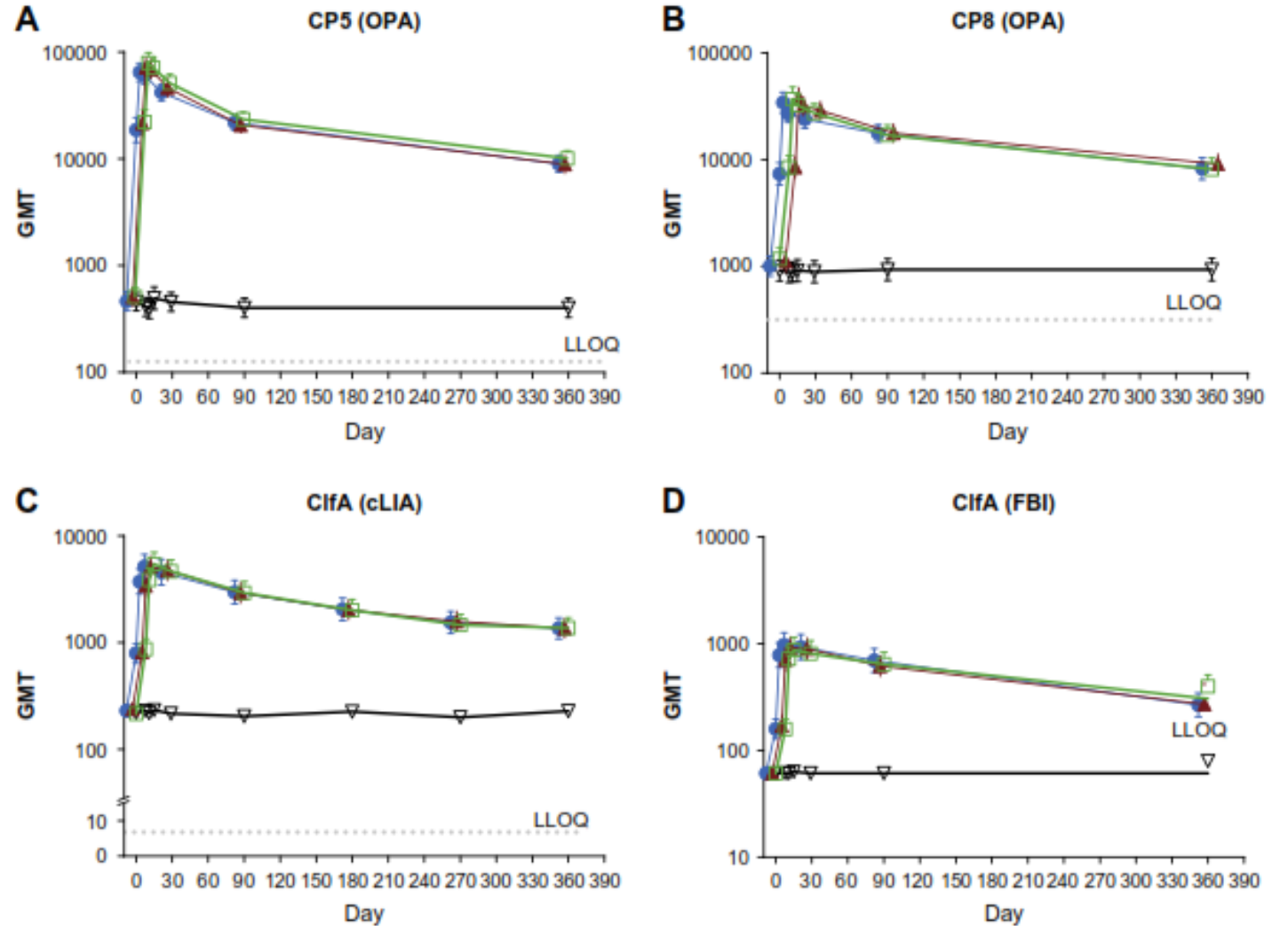
Vaccine 2017



Εμβόλιο για *S. aureus*

R.W. French Jr et al./Vaccine 35 (2017) 375–384

➤ Καλή κινητική αντισωμάτων



Vaccine 2017

SA4Ag, a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine, rapidly induces high levels of bacteria-killing antibodies

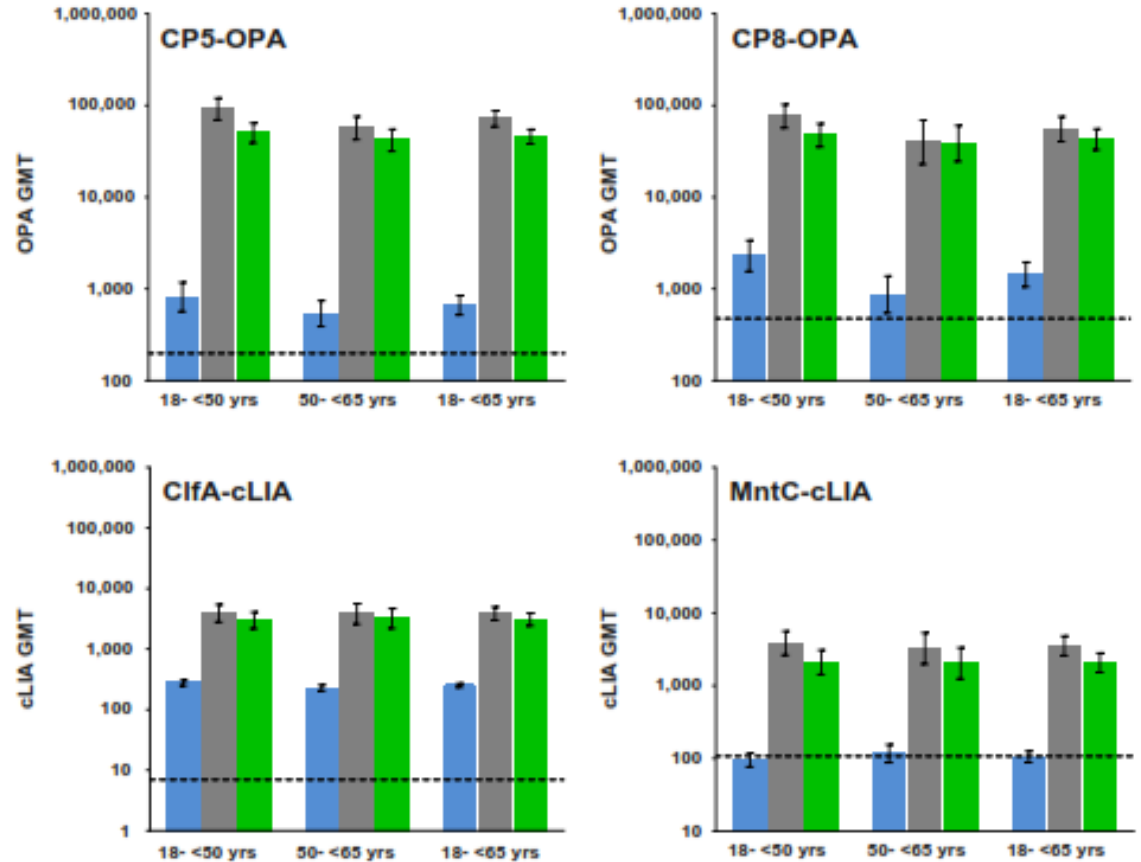


Elizabeth Begier^{a,*}, David Joshua Seiden^b, Michael Patton^c, Edward Zito^d, Joseph Severs^a, David Cooper^e, Joseph Eiden^a, William C. Gruber^a, Kathrin U. Jansen^e, Annaliesa S. Anderson^e, Alejandra Gurtman^a

- Τα αντισώματα που παράγονται είναι λειτουργικά σε εργαστηριακές μεθόδους

E. Begier et al. / Vaccine 35 (2017) 1132–1139

1135



Vaccine 2017

Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

- ❖ **Εμβόλια για βακτήρια**
 - ✓ Στρεπτόκοκκος ομάδας Β
 - ✓ Χρυσίζων σταφυλόκοκκος
 - ✓ Σαλμονέλλα τύφου





- Ο τυφοειδής πυρετός προκαλείται από την **Salmonella enterica serovar Typhi**
- Υπολογίζονται παγκοσμίως 20 εκ λοιμώξεις και 200.000 θάνατοι/έτος (θνητότητα 1-3%)
- **Παράγοντες κινδύνου:** Κακή υγιεινή, μολυσμένο φαγητό και νερό
- Τα παιδιά η πιο ευαίσθητη ηλικιακή ομάδα
- Η χρήση αντιμικροβιακών αυξάνει δραματικά την αντοχή
- Υπάρχοντα εμβόλια δεν είναι ανοσογόνα ή δεν μπορούν να χορηγηθούν σε μικρά παιδιά (παρεντερικό -Vi capsular polysaccharide vaccine) (ζων εξασθενημένο, Ty21a)
- WHO προ-ενέκρινε το **1^ο συζευγμένο εμβόλιο για τυφοειδή πυρετό** (Typhbar TCV, manufactured by Bharat Biotech, India)

Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial

Lancet 2017; 390: 2472-80

Celina Jin, Malick M Gibani, Maria Moore, Helene B Juel, Elizabeth Jones, James Meiring, Victoria Harris, Jonathan Gardner, Anna Nebykova, Simon A Kerridge, Jennifer Hill, Helena Thomaidis-Brears, Christoph J Blohmke, Ly-Mee Yu, Brian Angus, Andrew J Pollard

- **112 Ενήλικες 18-60 ετών** σε μελέτη τυχαιοποιημένη τυφλή για τον παρατηρητή και τον συμμετέχοντα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν
 - Vi-T συζευγμένο εμβόλιο
 - Vi-πολυσακχαριτιδικό εμβόλιο
 - Ομάδα ελέγχου ACYW135 συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό
- **Συζευγμένο εμβόλιο:** Typhar-TCV (Vi-polysaccharide [Vi-PS] συζευγμένο με πρωτεΐνη τετάνου, Vi-TT, Bharat Biotech, Hyderabad, India)

Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella Typhi*: a randomised controlled, phase 2b trial

Lancet 2017; 390: 2472–80

Celina Jin, Malick M Gibani, Maria Moore, Helene B Juel, Elizabeth Jones, James Meiring, Victoria Harris, Jonathan Gardner, Anna Nebykova, Simon A Kerridge, Jennifer Hill, Helena Thomaides-Brears, Christoph J Blohmke, Ly-Mee Yu, Brian Angus, Andrew J Pollard

- 1δόση του εμβολίου
- 1 μήνα μετά χορηγήθηκαν $1-5 \times 10^4$ colony forming units (CFUs) **S. Typhi Quail's strain** (a wild-type strain originally isolated from a chronic carrier in Baltimore)
- Καθημερινή παρακολούθηση και λήψη αιματολογικών εξετάσεων για 2 εβδομάδες

Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial

Lancet 2017; 390: 2472-80

Celina Jin, Malick M Gibani, Maria Moore, Helene B Juel, Elizabeth Jones, James Meiring, Victoria Harris, Jonathan Gardner, Anna Nebykova, Simon A Kerridge, Jennifer Hill, Helena Thomaides-Brears, Christoph J Blohmke, Ly-Mee Yu, Brian Angus, Andrew J Pollard

- **Διάγνωση:** θετική καλλιέργεια αίματος ή πυρετός >12 ώρες
- **Σε διάγνωση χορήγηση** για 2 εβδομάδες ciprofloxacin 500 mg χ2 daily ή azithromycin 500 mg χ1 και συνέχιση παρακολούθησης έως ύφεσης συμπτωμάτων
- **Εάν όχι συμπτώματα** χορήγηση αγωγής μετά 14 μέρες

Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial

Celina Jin, Malick M Gibani, Maria Moore, Helene B Juel, Elizabeth Jones, James Meiring, Victoria Harris, Jonathan Gardner, Anna Nebykova, Simon A Kerridge, Jennifer Hill, Helena Thomaides-Brears, Christoph J Blohmke, Ly-Mee Yu, Brian Angus, Andrew J Pollard

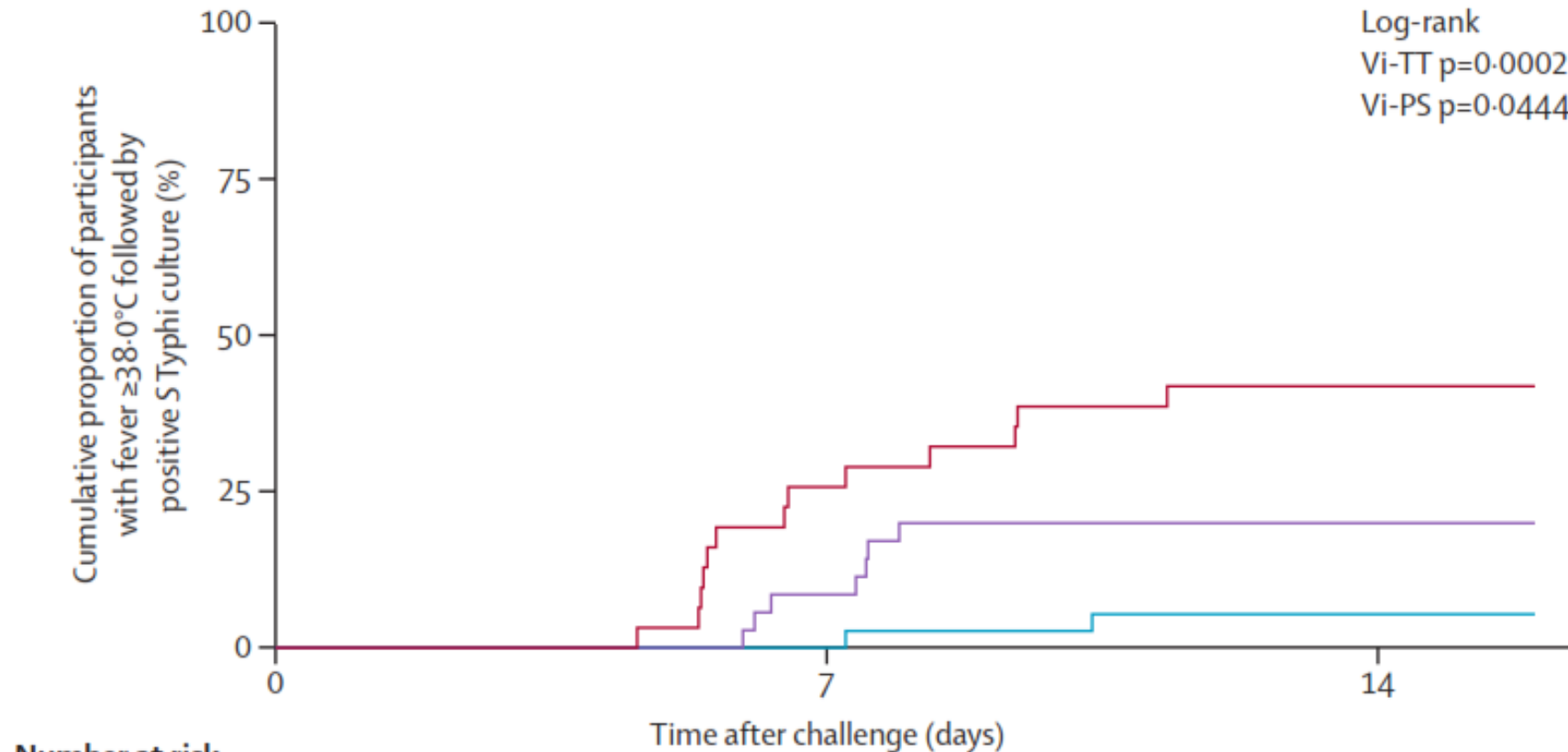
- Vi-TT καλά ανεκτό
- ορομετατροπή 100% (έναντι 89% για το Vi-PS)
- Υψηλότεροι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι από το πολυσακχαριτικό

Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella* Typhi: a randomised controlled, phase 2b trial

Lancet 2017; 390: 2472-80

Celina Jin, Malick M Gibani, Maria Moore, Helene B Juel, Elizabeth Jones, James Meiring, Victoria Harris, Jonathan Gardner, Anna Nebykova, Simon A Kerridge, Jennifer Hill, Helena Thomaidis-Brears, Christoph J Blohmke, Ly-Mee Yu, Brian Angus, Andrew J Pollard

- Με αυστηρό ορισμό τυφοειδούς αποτελεσματικότητα 87.1%



Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη

❖ Εμβόλια για βακτήρια

- ✓ Στρεπτόκοκκος ομάδας Β
- ✓ Χρυσίζων σταφυλόκοκκος
- ✓ Σαλμονέλλα τύφου

❖ Εμβόλια για ιούς

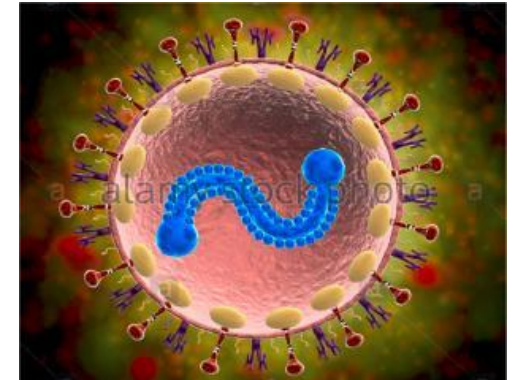
- ✓ RSV Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός



Εμβόλια RSV

Επιδημιολογία νόσου

- RSV σημαντικότερες ιός που προκαλεί λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού σε βρέφη και παιδιά
 - Βρέφη <6 μ βρογχιολίτιδα ή και πνευμονία
 - Νόσος ακόμη και σε ενήλικες
 - • **Υπολογιζόμενη επίπτωση σε παιδιά <5 ετών:**
 - 33.8 εκ. επεισόδια νόσου/ έτος
 - 3.4 εκ νοσηλείες
 - 66.000- 253.000 θάνατοι
 - • **Ισχυρή συσχέτιση με μετέπειτα υποτροπές συριγμού και άσθμα**



Εμβόλια RSV

- 50-70% βρεφών μολύνονται 1^ο χρόνο ζωής και σχεδόν όλα μέχρι το 2^ο έτος

Στρατηγικές εμβολιασμού:

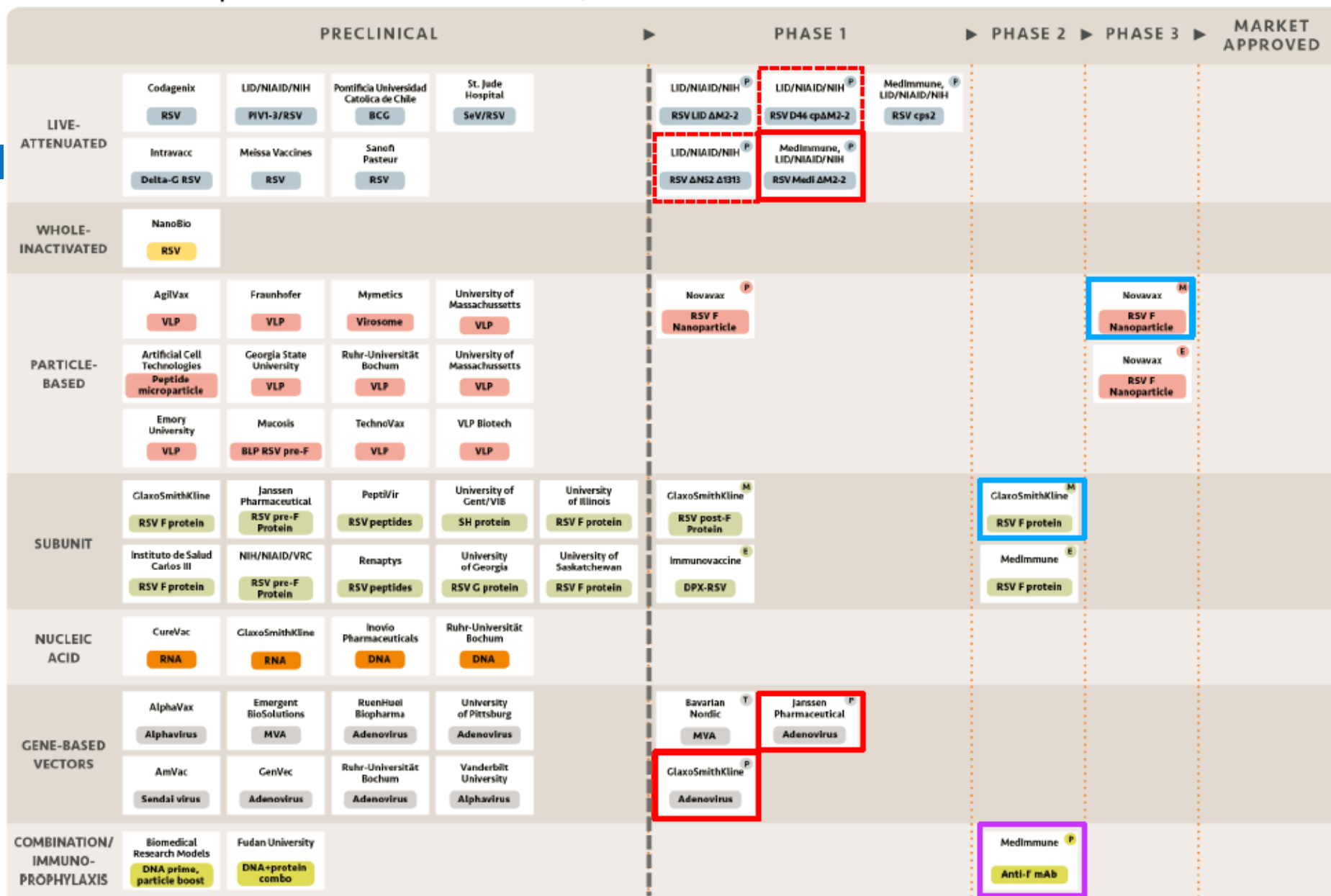
1. Εμβολιασμός εγκύων (φάση 3 κλινικές μελέτες)

2 . Εμβολιασμός βρεφών <6 μηνών

3. Μονοκλωνικά αντισώματα με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής

RSV Vaccine Snapshot **62 candidates total; 16 in clinical trials**

TARGET INDICATION: P = PEDIATRIC M = MATERNAL E = ELDERLY T = TBD



Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in non-pregnant women: results from two phase II trials.

Beran J¹, Lickliter JD², Schwarz TF³, Johnson C⁴, Chu L⁵, Domachowske JB⁶, Van Damme P⁷, Withanage K⁷, Fissette LA⁸, David MP⁸, Maleux K⁹, Schmidt AC¹⁰, Picciolato M¹¹, Dieussaert I¹².

Journal of Infection
1 Feb 2018

- **RSV fusion protein** σημαντική για την διείσδυση του ιού
 - Ανοσογόνος μετά από φυσική λοίμωξη
 - Ο κύριος στόχος του Palivizumab

- Εμβόλιο με ανασυνδυασμένη RSV-preF

- Στην κλινική μελέτης φάσης 1 δοκιμάστηκε σε άνδρες με αύξηση αντισωμάτων 3.2-4.9 φορές χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

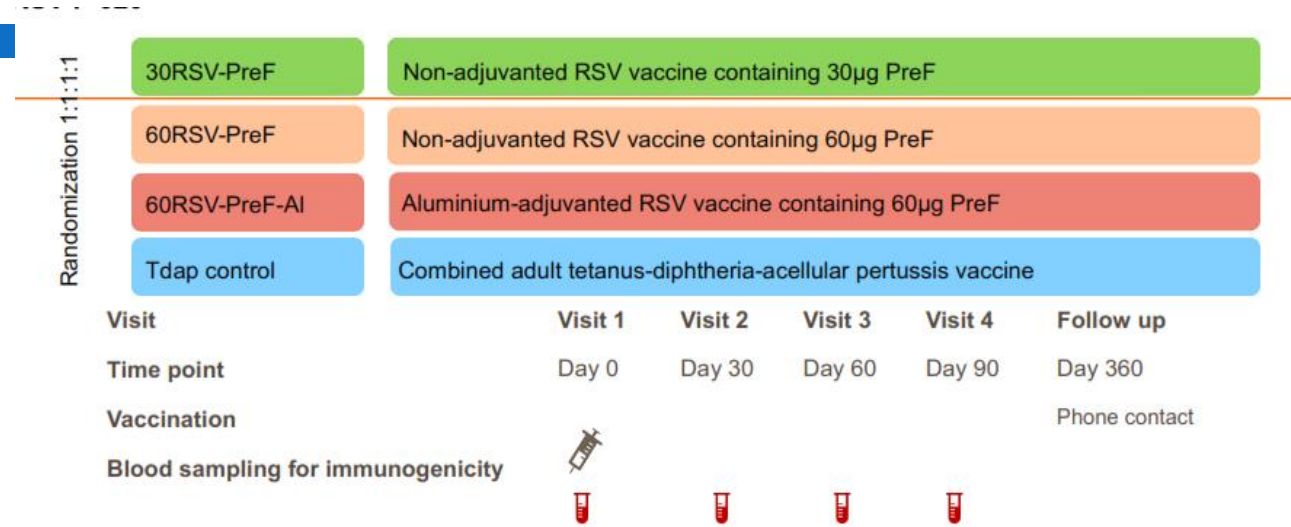
Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in non-pregnant women: results from two phase II trials.

Beran J¹, Lickliter JD², Schwarz TF³, Johnson C⁴, Chu L⁵, Domachowske JB⁶, Van Damme P⁷, Withanage K⁷, Fissette LA⁸, David MP⁸, Maleux K⁹, Schmidt AC¹⁰, Picciolato M¹¹, Dieussaert J¹².

Journal of Infection
1 Feb 2018

27

➤ Σχεδιασμός κλινικής μελέτης φάσης 2:



➤ Γυναίκες όχι-έγκυες (n=600) που έλαβαν:

❖ RSV-preF vaccine:

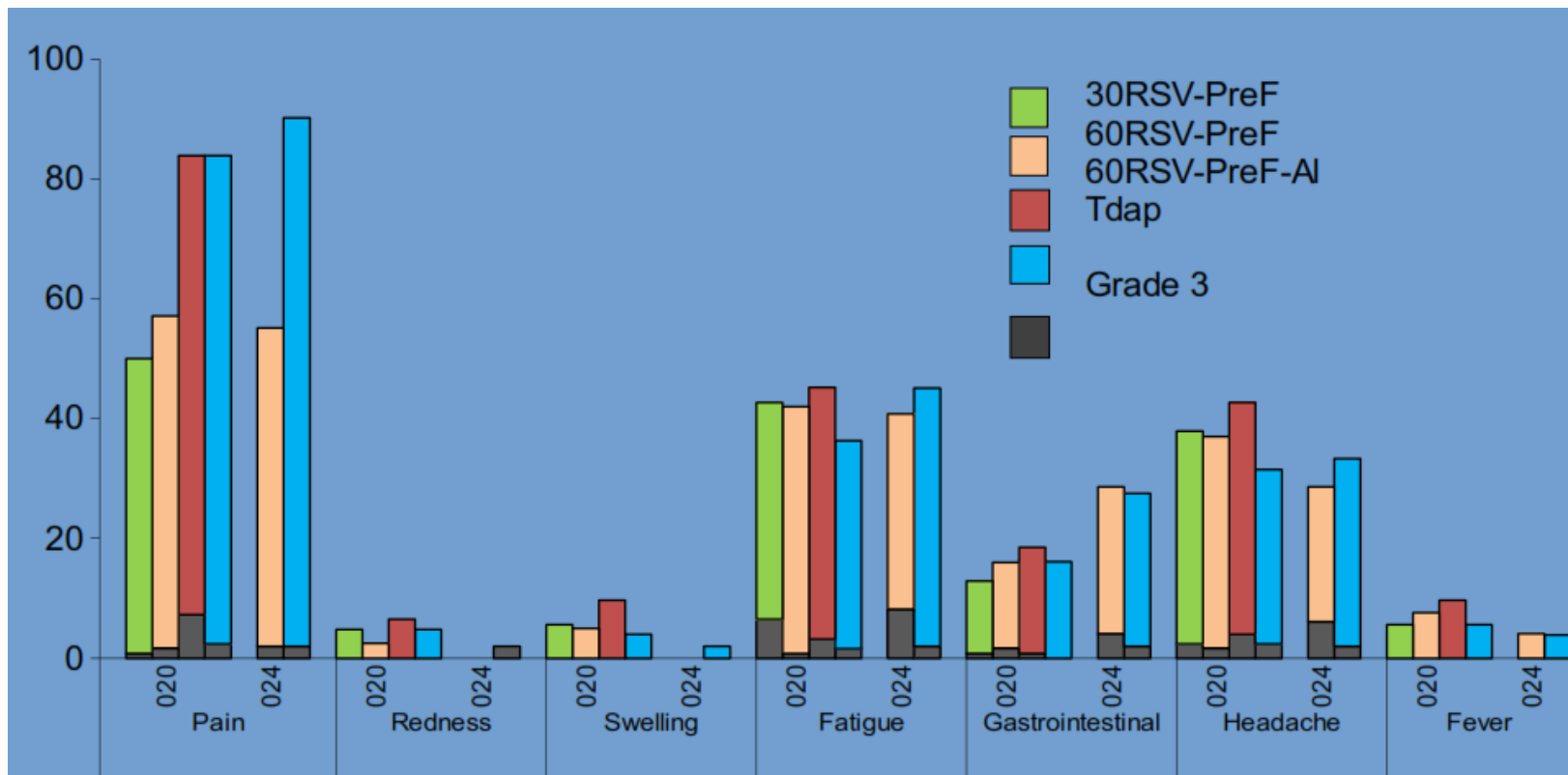
- 30µg
- 60 µg
- 60 µg + aluminum
- **Control:** Tdap

Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in non-pregnant women: results from two phase II trials.

Beran J¹, Lickliter JD², Schwarz TF³, Johnson C⁴, Chu L⁵, Domachowske JB⁶, Van Damme P⁷, Withanage K⁷, Fissette LA⁸, David MP⁸, Maleux K⁹, Schmidt AC¹⁰, Picciolato M¹¹, Dieussaert J¹².

Journal of Infection
1 Feb 2018

- Παρόμοιες τοπικές αντιδράσεις μεταξύ RSV-PreF και Tdap
- Δεν υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

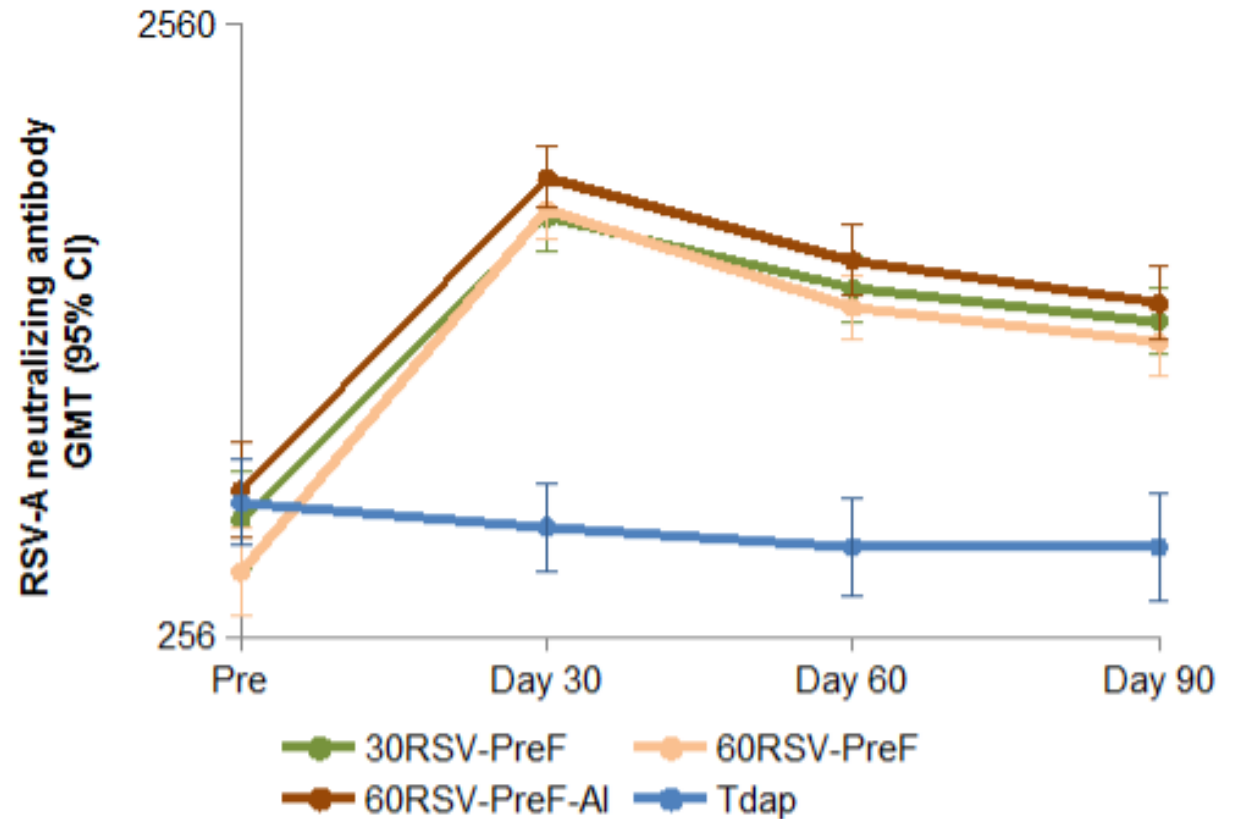


Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in non-pregnant women: results from two phase II trials.

Beran J¹, Lickliter JD², Schwarz TF³, Johnson C⁴, Chu L⁵, Domachowske JB⁶, Van Damme P⁷, Withanage K⁷, Fissette LA⁸, David MP⁸, Maleux K⁹, Schmidt AC¹⁰, Picciolato M¹¹, Dieussaert J¹².

Journal of Infection
1 Feb 2018

- **Μέρα 30 μετά εμβολιασμό:**
 - ουδετεροποιητικά αντισώματα συγκρινόμενα με προ εμβολιασμού αύξηση 3.1-3.9 ενώ σε ομάδα ελέγχου 0.9



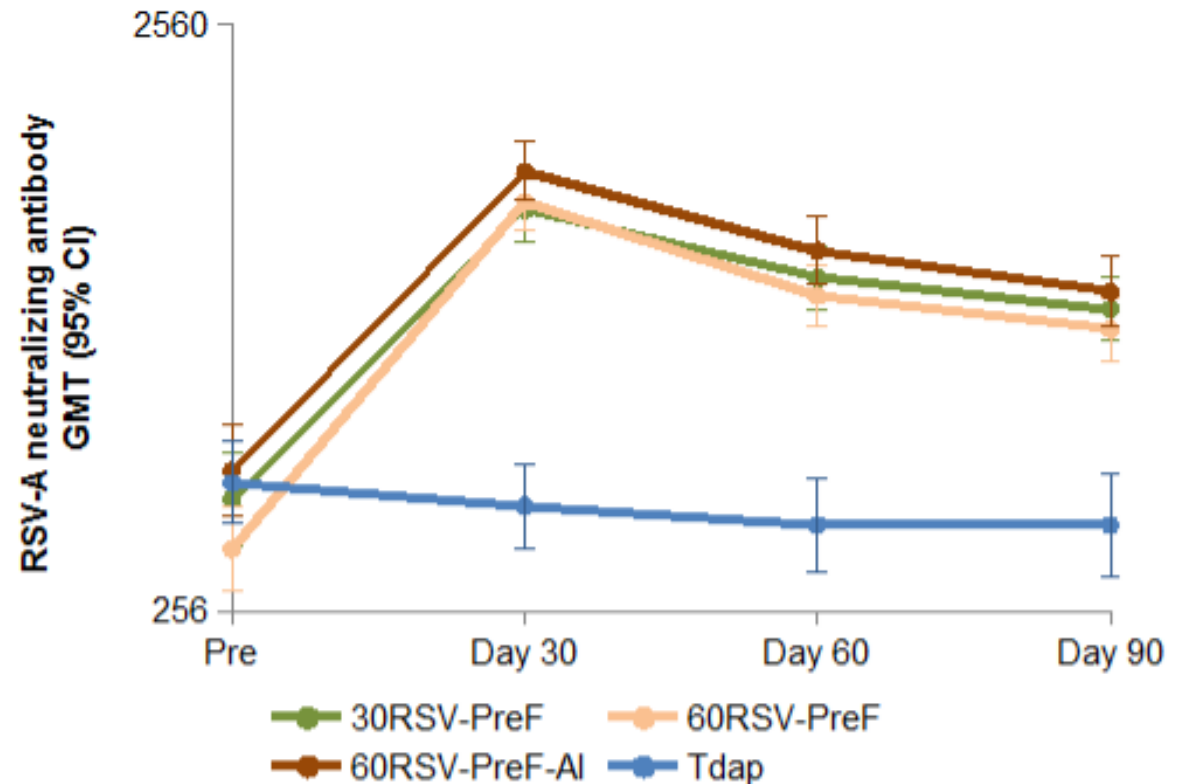
Safety and immunogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in non-pregnant women: results from two phase II trials.

Beran J¹, Lickliter JD², Schwarz TF³, Johnson C⁴, Chu L⁵, Domachowske JB⁶, Van Damme P⁷, Withanage K⁷, Fissette LA⁸, David MP⁸, Maleux K⁹, Schmidt AC¹⁰, Picciolato M¹¹, Dieussaert J¹².

Journal of Infection
1 Feb 2018

➤ Μέρα 30 μετά εμβολιασμό:

- Palivizumab-ανταγωνιστικά αντισώματα >14 φορές αύξηση
- Ο τίτλος των αντισωμάτων μειώνεται μετά τη μέρα 30 αλλά παραμένει υψηλός έως την ημέρα 90
- Η προσθήκη AI δεν δίνει σημαντικό πλεονέκτημα



The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Interference Between Respiratory Syncytial Virus and Human Rhinovirus Infection in Infancy

Niek B. Achten,¹ Pingsheng Wu,² Louis Bont,¹ Maarten O. Blanken,¹ Tebeb Gebretsadik,³ James D. Chappell,⁴ Li Wang,³ Chang Yu,³ Emma K. Larkin,² Kecia N. Carroll,⁵ Larry J. Anderson,⁶ Martin L. Moore,⁶ Chantel D. Sloan,⁷ and Tina V. Hartert²

¹Department of Pediatric Immunology and Infectious Diseases, University Medical Center Utrecht, the Netherlands; ²Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Department of Medicine, ³Department of Biostatistics, ⁴Department of Pathology, Microbiology, and Immunology, and ⁵Department of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ⁶Department of Pediatrics, Emory University, Atlanta, Georgia; and ⁷Department of Health Science, College of Life Sciences, Brigham Young University, Provo, Utah

Achten et al CID April 2017

Νέα εμβόλια υπό ανάπτυξη



- ✓ Η παραγωγή νέων εμβολίων είναι επίπονη διαδικασία που απαιτεί πολύ χρόνο και χρήματα
- ✓ Τα περισσότερα εμβόλια αποτυγχάνουν σε φάσεις κλινικών μελετών
- ✓ Σεβασμός στα καθιερωμένα εμβόλια που μέσα από τη βάσανο του χρόνου έχουν αποδείξει την αξία τους
- ✓ Απαιτείται προσοχή ώστε να μην θιγεί το ήδη υπάρχων εμβολιαστικό πρόγραμμα

Οι προβλέψεις είναι δύσκολες ειδικά όταν αφορούν το μέλλον



“ Prediction is very difficult, especially about the future. ”

Robert Storm Petersen (1882-1949)
Danish cartoonist, writer, animator,
illustrator, painter and humorist