لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2: التطوير السريري وملخص البيّنات

نسخة محدثة في نيسان / أبريل 2023

المحتويات

ما هو لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2، ولم نحتاج إليه؟ 1

كيف تم تطوير اللقاح المستجد؟ 3

الجدول 1. التعديلات التي تم إجراؤها على جينوم فيروس لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 لتوليد المرشح الأول للقاح المستجد، السلالة المرشحة المختارة للتطوير السريري الكامل وتقديم طلب إذن بالاستخدام بموجب بروتوكول الاستعمالات الطارئة (EUL) 4

ما هو إطار البحث السريري المستخدم لاختبار اللقاح المستجد ومقارنته بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2؟ 4

الشكل 1. لمحة عن التجارب الرئيسية في إطار التطوير السريري للقاح المستجد 5

ما الذي أظهرته التجارب السريرية للقاح المستجد حتى الآن من حيث مأمونية اللقاح واستمناعه واستقراره الوراثي؟ 6

الجدول 2. التجارب الرئيسية للقاح المستجد: ملخص النتائج لكل تجربة سريرية 7

ما هي الدراسات الأخرى التي توفر معلومات مفيدة عن اللقاح المستجد (بالإضافة إلى الدراسات المرتبطة بإطار عمل البحوث السريرية للقاح المستجد)؟ 13

الجدول 3: الدراسات التي تثبت فعالية اللقاح المستجد ميدانيا 13

الجدول 4: قائمة **مفصلة بمنشورات اللقاح المستجد، للاطلاع** 14

ما الذي أثبتته أبحاث اللقاح المستجد بخصوص لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2؟ 16

الخطوات التالية والمزيد من المعلومات 16

ما هو لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2، ولم نحتاج إليه؟

تحتوي لقاحات شلل الأطفال الفموية، التي تستعمل للوقاية من فاشيات شلل الأطفال أو وقفها على سلالات موهنة (مضعفة) من فيروس شلل الأطفال الحي. ويحفز الفيروس الموهن للقاح مناعة وقائية ضد شلل الأطفال المسبب للشلل من خلال توليده للأجسام المضادة. وبالإضافة إلى ذلك، يتكاثر في الأمعاء ويتم إفرازه بشكل أساسي عن طريق البراز في المجتمعات المحلية. وهذا التكاثر والإفراز في المجتمعات مفيد في معظم الظروف: حيث أن الفيروس الموجود في اللقاح يحفز مناعة الغشاء المخاطي في موقع تكاثر الفيروس (الأمعاء) ويتم إفرازه لعدة أسابيع، ويمكن أن ينتقل بعد ذلك بين الأفراد في المجتمع خلال هذه الفترة – مما يوفر مناعة ثانوية أو "سلبية" ضد فيروس شلل الأطفال.

إلا أنه في ظروف نادرة، قد تتحور فيروسات لقاح شلل الأطفال الفموي لتصبح أكثر ضراوة، بشكل مماثل لفيروسات شلل الأطفال البرية. ولأن فيروسات شلل الأطفال هذه مشتقة من الفيروس الموهن للقاح، فإنها تسمى فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات. وفي المناطق التي تعاني باستمرار من

انخفاض مناعة السكان ضد فيروس شلل الأطفال، يمكن أن تنتقل فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات بين الأفراد داخل المجتمع المحلي، ويطلق عليها حينها **فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح**.[3][2][1]

إن لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2 أو اللقاح المستجد هو صيغة معدلة من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وهو اللقاح الذي يُستعمل حاليا في الاستجابة لفاشيات فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح من النمط 2 عقب "التحول" العالمي في عام 2016 من استخدام لقاح شلل الأطفال الفموي الثلاثي التكافؤ إلى لقاح شلل الأطفال الفموي الثنائي التكافؤ في التمنيع الروتيني[4]. كما أن اللقاح المستجد يشابه لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، ولكن مع زيادة في الاستقرار الوراثي بسبب التعديلات على المواقع المستهدفة في جينوم سلالة اللقاح. ومن المرجح أن يُخفض الاستقرار الوراثي المتزايد للقاح من خطر الإصابة بشلل الأطفال الشللي المرتبط باللقاح (VAPP)، وقد يقلل من احتمالية توليد نوع جديد من فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح من النمط 2، مع الحفاظ على الحماية المناعية التي يوفرها اللقاح الأصلي، كما أنه سوف سيضمن استمرار الفوائد المرتبطة باستخدام لقاح شلل الأطفال الفموي (أي الحماية الفردية والمجتمعية) مع التقليل بشكل كبير من احتمالية حدوث طفرات تؤدي إلى اكتساب الفيروس الموجود في اللقاح نوعا من الضراوة – بمعنى أن اللقاح المستجد يمكن أن يساعد في الحد من مخاطر استمرار فاشيات فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات من النمط 2.

---

[1] تُعرَّف فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات على أنها سلالات فيروسات شلل الأطفال الفموي المتباعدة بنسبة > 1٪ (أو >= 10 تغيرات في النوكليوتيدات، بالنسبة للنمطين 1 و3) أو متباعدة بنسبة > 0.6٪ (>= 6 تغيرات في النوكليوتيدات، للنمط 2) من سلالة لقاح شلل الأطفال الفموي المقابلة في المنطقة الجينومية الكاملة VP1. المصدر: المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. تصنيف فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات والإبلاغ عنها: المبادئ التوجيهية للمبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf، (بالإنجليزية) تم الاطلاع عليه في 3 كانون الثاني/ يناير 2021). وتجدر الإشارة إلى أن عتبة النمط 2 تكون منخفضة للتمكين من الكشف المبكر عن فاشيات فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاحات من النمط 2 (المصدر: Lopalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. Epidemiol Infect. 2017 Feb; 145(3):413-419. doi: 10.1017/S0950268816002569).

[2] ملحوظة: يختلف ذلك عن شلل الأطفال الشللي المرتبط باللقاح (VAPP)، وهو حدث ضار نادر مرتبط بالتطعيم ضد شلل الأطفال الذي قد يتعرض له متلقي لقاح شلل الأطفال الفموي أو مخالطيهم المقربين. ويكون خطر الإصابة به بعد أعلى بعد الحصول على الجرعة الأولى، وينخفض بشكل حاد مع إعطاء الجرعات اللاحقة. المصدر: Lopalco PL, 2017.

[3] تُعرف فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات على أنها معزولات فيروس شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات التي يوجد دليل على انتقال العدوى بها من شخص لآخر داخل المجتمع المحلي. وعلى وجه التحديد، هي مرتبطة وراثيا بفيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات والتي يتم عزلها لدى: 1) شخصين على الأقل (ليست بالضرورة حالات الشلل الرخو الحاد)، وليسوا مخالطين مباشرين (أي الأسر المعيشية)، 2) من فرد واحد وعينة واحدة أو أكثر من عينات الترصد البيئي، أو 3) من عينتين أو أكثر من عينات الترصد البيئي إذا تم جمعها في أكثر من موقع تجميع مميز للترصد البيئي (لا يوجد تداخل بين مناطق الاستجماع)، أو من موقع واحد إذا تم الجمع بفارق أكثر من شهرين. المصدر: المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. تصنيف فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات والإبلاغ عنها: المبادئ التوجيهية للمبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf، (بالإنجليزية) تم الاطلاع عليه في 3 كانون الثاني/يناير 2021).

[4] لمزيد من المعلومات حول "التحول"، يرجى الاطلاع على: السجل الوبائي الأسبوعي. 11 كانون الأول/ ديسمبر 2015; 90(50):681-700، منظمة الصحة العالمية. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254536/WER9050.pdf?sequence=1&isAllowed=y، تم الاطلاع في آيار/ مايو 2022). للمزيد عن البروتوكولات السابقة للاستجابة لفاشيات فيروس شلل الأطفال من النمط 2 بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ، يرجى الاطلاع على: المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. الإجراءات التشغيلية الموحدة: الاستجابة لحدث أو فاشية فيروس شلل الأطفال. الجزء 2: بروتوكول فيروس شلل الأطفال من النمط 2، اعتبارا من 1 تشرين الثاني/ نوفمبر 2017 لغاية 30 أبريل 2018. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2017 (https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/pol-sop-responding-polio-event-outbreak-part2-20180117.pdf، (بالإنجليزية) تم الاطلاع في 26 آيار/ مايو 2022).

كيف تم تطوير اللقاح المستجد؟

بدأت أنشطة التطوير المبكر للقاح المستجد منذ أكثر من عشر سنوات، بقيادة اتحاد من الخبراء الذين سبق لهم إجراء دراسات لفهم الأساس الجزيئي لتوهين سلالات لقاح شلل الأطفال الفموي، وكذلك الطفرات الوراثية التي أدت بسلالات اللقاح أن تصبح أكثر ضراوة في بعض الحالات. [5] وقد تم تسخير هذه الرؤى لتصميم سلالات اللقاح المستجد التي حافظت على الخصائص الأساسية للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 (أي خصائص التوهين والاستضداد والاستمناع)، مع زيادة استقراره الوراثي (أي تقليص خطر فقدان فيروس اللقاح لتوهينه في المواقع الرئيسية المرتبطة بالفوعة).

وبينما تم تطوير مرشحَيْن، اختير أحدهما (يشار إليه غالبا بالمرشح 1 للقاح المستجد، أو C1)، وأصبح يشار إليه باسم اللقاح المستجد ما لم يذكر خلاف ذلك) بعد إجراء تقييم شامل للمعلومات قبل السريرية والسريرية والتصنيعية للقاحات المرشحة. [6] وتحمل السلالة المختارة تعديلات رئيسية على الجينوم (مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2). وتم اختبار هذه التعديلات، قبل بدء التطوير السريري في عام 2017، من خلال عدد من الأساليب قبل السريرية (على سبيل المثال، التمرير التسلسلي، ومقايسات زراعة الخلايا المستخدمة لتقدير الحساسية للحرارة، والاختبار في نماذج الفئران المعدلة وراثيا). وكمرجع، يمكن الاطلاع على مزيد من المعلومات بخصوص التعديلات المدخلة على سلالة اللقاح المستجد التي وقع عليها الاختيار في الجدول 1 أدناه.[7]

---

[5] يشمل شركاء برنامج اللقاح المستجد: PT Bio Farma، وجامعة أنتويرب ، ومكافحة الأمراض المعدية في البلدان الناشئة (FIDEC) ، و ICDDR ، و b ، و PATH ، وجامعة كاليفورنيا ، وسان فرانسيسكو ، والمعهد الوطني البريطاني للمعايير البيولوجية والمراقبة، والمراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها، وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية، والوكالات الشريكة للمبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال (منظمة الصحة العالمية ، الروتاري، والمراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها، واليونيسف، ومؤسسة بيل وميليندا غيتس، والتحالف العالمي للقاحات والتحصين).

[6] عند اختبارها على الرضع والأطفال في دراسات المرحلة الثانية في بنما (M5a وM5b)، فإن السلالة الثانية من السلالتين المرشحتين للقاح شلل الأطفال الفموي من النمط 2 قد غاب عنها بفارق ضئيل معيار عدم الدونية للاستمناع (وعلى وجه التحديد، الحماية المصلية) عند الجرعة الأدنى؛ ومن ثم، فإن هذه السلالة المرشحة (المرشح 2 أو المرشح 2 للقاح المستجد) لم يتم الاستمرار في العمل عليها من أجل مواصلة تطويرها السريري، وتقديمها إلى منظمة الصحة العالمية لإدراجها في قائمة الاستخدام بموجب بروتوكول الاستعمالات الطارئة (EUL) . لمزيد من التفاصيل، يرجى الاطلاع على:

Sáez-Llorens X, Bandyopadhyay AS, Gast C, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Caballero MI, Aguirre G, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials. Lancet. 2021 ; 397: 27–38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32540-X.

[7] كما سيتم وصفه بمزيد من التفصيل في هذه الوثيقة، دخل لقاحان مستجدان مرشحان مرحلة التطوير السريري في عام 2017. التعديلات الموضحة في الجدول 1 تتعلق بالمرشح 1 للقاح المستجد، والذي تم اختياره في النهاية لمزيد من التطوير السريري وتقديم طلب استخدامه بموجب بروتوكول EUL. وفي المرشح 2، تم تصميم تعديلات صامتة غير مشفرة داخل القفيصة (VP1-4) لتقليل الملاءمة التكرارية، وربما لتحسين استقرار النمط الظاهري الموهن مع تقليل الانتقال أيضا. لمزيد من التفاصيل حول التعديلات على اللقاح المرشح 1 الموصوف في هذا الجدول، يرجى الاطلاع على:

Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, Weiner AJ, Bandyopadhyay AS, Van Damme P, De Coster I, Revets H, Macadam A, Andino R. Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence. Cell Host Microbe. 2020 May 13;27(5):736-751.e8. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.003، وللمزيد من التفاصيل الكاملة حول التعديلات على المرشح 2 يرجى الاطلاع على:

Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R, Vincent A, Shaw J, Wei L, Wynn NT, Smithee SE, Bujaki E, Te Yeh M, Laassri M, Zagorodnyaya T, Weiner AJ, Chumakov K, Andino R, Macadam A, Kew O, Burns CC. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. NPJ Vaccines. 2020 Mar 20; 5:26. doi: 10.1038/s41541-020-0176-7.

كما جرى تلخيص تعديلات المرشح 1 والمرشح 2 في:

Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, نيابة عن فريق العمل المعني باللقاح المستجد، تمكين طرح اللقاح المعجل لحالات طوارئ الصحة العامة التي تثير قلقا دوليا (PHEICs): تجربة جديدة للقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النوع 2. لقاح 17 آذار / مارس 2022؛ S0264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050

الجدول 1. التعديلات التي تم إجراؤها على جينوم فيروس لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 لتوليد المرشح الأول للقاح المستجد، السلالة المرشحة المختارة للتطوير السريري الكامل وتقديم طلب إذن بالاستخدام بموجب بروتوكول الاستعمالات الطارئة (EUL)

تعديل	الأساس المنطقي العلمي
بنية حلقة جذعية من الحمض الرّيبي النووي (الرنا) أعيدت هيكلتها ومستقرة وراثيا في المنطقة غير المشفرة 5، والمعروفة باسم "المجال الخامس" أو *domV*، وتسمى **S15domV**	هذا الموقع هو المحدد الرئيسي لتوهين لقاح شلل الأطفال الفموي من النمط 2، وغالبا ما يكون بمثابة "حارس البوابة" الذي يؤدي إلى طفرات أخرى. وبالنسبة لفيروس لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، هناك طفرة واحدة محددة من أ إلى ز (A–to–G) عند النوكليوتيد 481 تؤدي إلى زيادة تحمل درجة الحرارة وتجعل الفيروس أكثر فتكا بالأعصاب. وتم تصميم S15domV المستقر وراثيا لتجنب فقدان التوهين من خلال طفرات أحادية النقطة في المجال الخامس.
تم نقل وتعديل عنصر النسخ المتماثل الأساسي المسمى عنصر (cis–acting) عنصر النسخ المتماثل داخل المنطقة غير المترجمة 5' **(cre5)**	تقليل تواتر أحداث إعادة التركيب. بدون هذه الطفرة، يمكن أن يؤدي حدث إعادة التركيب الفردي مع فيروس آخر إلى استبدال *domV* الموصوف أعلاه ب *domV* غير الموهن من الفيروس الآخر، مما يجعل الفيروس المؤتلف الناتج يفقد توهينه ويصبح أكثر ملاءمة لتكاثر الفيروس. ومع هذا الانتقال والتعديل (cre)، فإن حدث إعادة التركيب الفردي الذي يحل محل *domV* للقاح المستجد سيؤدي أيض إلى إزالة cre، مما يثبط تكاثر الفيروس، وبالتالي يجعله غير قابل للبقاء وغير معد.
تم تقديم بديلين للأحماض الأمينية: **بدائل عالية الدقة (D53N) و(K38R) Rec 1 في بوليميراز الرنا الفيروسي المعتمد على الحمض النووي الريبي الفيروسي (3Dpol)**	الحد من القدرة التكيفية للفيروس عن طريق تقليل معدل الطفرات وتحسين دقة النسخ المتماثل (في حالة D53N) وعن طريق تقليل تكرار إعادة التركيب (في حالة K38R).

ما هو إطار البحث السريري المستخدم لاختبار اللقاح المستجد ومقارنته بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2؟

تم تصميم إطار التطوير السريري للقاح المستجد ليس فقط لتقييم مأمونية اللقاح المستجد واستمناعه واستقراره الوراثي لدى مجموعات سكانية مختلفة، بل أيضا لتقديم تقييم مقارن بين اللقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2.

وقام إطار العمل بتقييم اللقاح المستجد في مجموعات سكانية مختلفة، وبلغ ذروته في المجموعات التي أجريت عليها الدراسة، والتي تمثل بشكل وثيق السكان المستهدفين باللقاح المستجد: الأطفال والرضع الذين لديهم سجل تطعيم بلقاح شلل الأطفال الفموي ولقاح شلل الأطفال المعطل على حد سواء. وفي التجارب التي تقارن ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 باللقاح المستجد، يتم مقارنة اللقاح المستجد بمجموعات الشواهد المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 المرخص، باستخدام تصاميم دراسة مماثلة. وبدلا من التجارب المتزامنة، أجريت تجارب مرجعية على الشواهد باستخدام لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 في الفترة 2015–2016 لمقارنة مستقبلية مع اللقاح المستجد. وقد تم القيام بذلك تحسبا للمبادئ التوجيهية لاحتواء لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 التي ستدخل حيز التنفيذ في عام 2016، بسبب سحب اللقاح من جداول التمنيع الوطنية، مما قد يحول دون استخدام لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 في التجارب السريرية.[8]

[8] دخلت المبادئ التوجيهية بشأن الاحتواء حيز التنفيذ في عام 2016، عقب "التحول" من لقاح شلل الأطفال الفموي ثلاثي التكافؤ إلى لقاح شلل الأطفال الفموي ثنائي التكافؤ. يرجى الاطلاع على: خطة العمل العالمية لمنظمة الصحة العالمية بشأن التقليل إلى أدنى حد من المخاطر المرتبطة بالمرافق عقب استئصال فيروس شلل الأطفال البري من نمط معيّن

وقد تم تحديد عدد الأشخاص المشمولين في كل دراسة لفريق المقارنة من أجل ضمان قوة إحصائية كافية لاستخلاص استنتاجات للنظر في استيفاء معايير عدم الدونية مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. وتتمثل الميزة الفريدة للتجارب في المتابعة المكثفة وأخذ عينات البراز: تمت متابعة الرضع لمدة 6 أشهر تقريبا بعد التطعيم لتقييم المأمونية على المدى الطويل. وبالإضافة إلى ذلك، تم جمع ما بين 14 و28 عينة براز لكل مشارك خلال دراسات مختلفة، مما يتيح إجراء تقييم مفصل للإفراز والاستقرار الوراثي. وتم تنفيذ هذا النطاق غير المسبوق لجمع العينات ومستوى الدقة للدراسات من هذا النوع للمساعدة في إنشاء أقوى قاعدة أدلة ممكنة وضمان الثقة في استنتاجات الدراسات.

ويقدم الجدول أدناه لمحة عن أهم الجوانب المرتبطة بالإطار السريري.

الشكل 1. لمحة عن التجارب الرئيسية في إطار التطوير السريري للقاح المستجد

لم يتم عرض دراسات المرحلة الثانية الإضافية والتجارب التي أجريت على الشواهد ولم يتم منحها الأولوية لتقديم البيانات بموجب بروتوكول EUL في هذا الشكل، ولكن تم وصفها في نص تلك المقالة ولاحقا في هذه الوثيقة.

والوقف المتتابع لاستعمال اللقاح الفموي المضاد لفيروس شلل الأطفال. جنيف: منظمة الصحة العالمية; 2014 (https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/08/GAPIII_2014_AR.pdf ، تم الاطلاع في 26 مايو/أيار 2022).

المصدر: Macklin G، وPeak C، وEisenhower M، وKurji F، وMach O، وKonz J، وGast C، وBachtiar NS، وBandyopadhyay AS، وZipursky S، نيابة عن الفريق العامل المعني بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. التمكين من التعجيل بنشر اللقاح في حالات الطوارئ الصحية العمومية التي تثير قلقا دوليا: تجربة لقاح شلل الأطفال الفموي الجديد من النمط 2. لقاح. 2022 مارس 17; 5-00195 (22) S0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050 الشكل 1. خطة التطوير السريري للقاح المستجد.

ما الذي أظهرته التجارب السريرية للقاح المستجد حتى الآن من حيث مأمونية اللقاح واستمناعه واستقراره الوراثي؟

أدناه، ملخص الاستنتاجات الرئيسية خلال الدراسات السريرية.

المأمونية: تشير البيانات المستقاة من هذه الدراسات إلى أن اللقاح المستجد يتم تحمله بشكل جيد من قبل البالغين والأطفال الصغار والرضع. لم يتم التعرف من خلال البيانات المتاحة على أية بواعث للقلق تتعلق بالمأمونية.

الحماية المناعية (الاستمناع): تقاس الاستجابات المناعية من خلال معدلات الحماية المصلية واستجابات التحول المصلي وتحليل مستويات الأجسام المضادة المعادلة. وقد ثبت عدم الدونية للحماية المصلية في التجارب السريرية لكل من الجرعات المنخفضة والجرعات العالية من اللقاح المستجد (أي لم يكن هناك فرق كبير في معدلات الحماية المصلية بين اللقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2). وفي جميع الدراسات السريرية، أظهر اللقاح المستجد استجابات مناعية قوية ذات معدلات عالية للتحول المصلي، مشابهة للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2.

الاستقرار الوراثي: تشير البيانات حتى الآن إلى زيادة الاستقرار الوراثي للقاح المستجد مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. ولتقييم الاستقرار الوراثي، استخدم الباحثون تسلسل الجيل التالي (NGS) لتحليل جينوم فيروس شلل الأطفال من كل من مجموعات اللقاح ومن البراز الذي يتم إفرازه بعد التطعيم ضد فيروس شلل الأطفال، ولوصف وجود وطبيعة أي تعدد الأشكال (أي الاختلافات في جينوم فيروس اللقاح المستجد) التي تم تحديدها. وقد أظهرت النتائج حتى الآن أن تعديلات اللقاح المستجد ظلت سليمة، ويمكن الاطلاع على مزيد من التفاصيل حول منهجية تسلسل الجيل التالي على الرابط 2022 *npj Vaccines* paper، وهي تصف كيفية استخدام تسلسل الجيل التالي لتحليل البراز، وكذا على الرابط 2021 *Vaccine* paper الذي يصف كيفية استخدام تسلسل الجيل التالي لتحديد وتحليل تعدد الأشكال في دفعات اللقاح المصنعة. ولتقييم استقرار النمط الظاهري، استخدم الباحثون طريقة شائعة لتقييم فقدان فيروس اللقاح للتوهين: نماذج الفئران المشتقة من مقايسة إطلاق لقاح شلل الأطفال الفموي لمنظمة الصحة العالمية، والتي تُستخدم لتقييم الطفرة العصبية لفيروسات شلل الأطفال (أي لقياس معدلات الشلل في الفئران العدلة وراثيا بعد التطعيم داخل النخاع بالفيروس المتضخم الذي تم إفرازه). وباستخدام نموذج الفئران هذا، يمكن مقارنة فيروسات اللقاح المعزولة من براز المشاركين بعد التطعيم بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 أو اللقاح المستجد. وعادة ما يسبب فيروس اللقاح الذي يفرزه المشاركون الذين يتلقون لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 ، معدلات شلل عالية لدى الفئران المخبرية بعد حوالي 7 أيام. وفي المقابل، يظهر اللقاح المستجد شللا محدودا عند الفئران مرتبطا بعينات البراز التي تم جمعها خلال مختلف الدراسات السريرية، بغض النظر عن عمر المشاركين في الدراسة.

الإفراز: أظهرت البيانات المستقاة من الدراسات التي تم إجراؤها على البالغين معدلات مماثلة للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 خلال الأسبوع الأول من إعطاء اللقاح، تليها مستويات إفراز أقل بكثير في غضون 28 يوما بعد التطعيم. وأظهرت البيانات المستقاة من دراسة M5a المنشورة في The Lancet أنه يتم إفراز نسب مماثلة لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1–5 سنوات، سواء تلقوا لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ أو جرعة عالية واحدة من أي من مرشحي اللقاح المستجد، مع معدل مماثل من الإفراز للقاح المستجد بحلول اليوم 28؛ إلا أنه، لوحظ ذروة عيار إفراز أعلى بكثير بعد جرعة عالية واحدة من أي من مرشحي اللقاح المستجد مقارنة بجرعة واحدة من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. وعند الرضع الذين تم تقييم الجرعة المنخفضة المستخدمة ميدانيا (M5b ودراسة بنغلاديش لدى الأطفال حديثي الولادة الذين لم يتلقوا أي لقاح)، كان معدل إفراز اللقاح المستجد مشابها لمعدل إفراز لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 في ذروة الإفراز (أول أسبوعين)؛ ومع ذلك وبحلول الأسبوع 4، كانت نسبة الرضع الذين أفرزوا اللقاح المستجد أقل من نسبة مجموعات الشواهد المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، مما يشير إلى فترة إفراز يحتمل أنها أقصر. وفيما يتعلق بكمية الفيروس التي يتم إفرازها عند الرضع، أظهر تحليل مجموعات M5b

المنشور في *The Journal of Infectious Diseases* أن كمية الجرعة المعدية التي تم إفرازها من قبل الرضع كانت في اليوم 28 أقل بكثير بالنسبة لجميع مجموعات اللقاح المستجد. وفي دراسة بنغلاديش التي أجريت على أطفال حديثي الولادة، كانت الكميات الإجمالية المفرَزة من اللقاح المستجد منخفضة.

الجدول 2. التجارب الرئيسية للقاح المستجد: ملخص النتائج لكل تجربة سريرية

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
المرحلة 1، تجربة اللقاح المستجد، بلجيكا، الأشخاص البالغين (دراسة M4a) نتائج التجارب الإجمالية المنشورة في مجلة *The Lancet* *بيانات مناعية إضافية حول استجابات الأجسام المضادة المعوية (بما في ذلك* الغلوبولين المناعي A (IgA) ، المنشورة في *Infectious Diseases The Journal of* بيانات إضافية عن الاستقرار الوراثي نُشرت في *npj Vaccines* (تم دمج بيانات المرحلة الأولى / M4a من اللقاح المستجد مع بيانات المرحلة الثانية / M4 لهذا التحليل؛ انظر المزيد من التفاصيل في قسم المرحلة الثانية / M4 أدناه-https://www.nature.com/articles/s41541-021-00355-y)	**تفاصيل الدراسة:** في عام 2017، تم تطعيم 30 شخصا بالغا، سبق تطعيمهم فقط بلقاح شلل الأطفال المعطل، بجرعة عالية من أحد اللقاحين المرشحين المستجدين (10 ^ 6، CCID50) (n=15 لكل من المجموعتين). **المأمونية:** تم تحمل اللقاحين المرشحين المستجدين بشكل جيد بين البالغين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل، ولم يتم الإبلاغ عن أي أحداث ضارة خطيرة.[9] **الاستمناع:** كان كلا اللقاحين المرشحين المستجدين يتسمان بالاستمناع. وبعد 28 يوما من التطعيم، كانت هناك معدلات عالية للتحول المصلي في كلتا المجموعتين وكان لدى جميع المشاركين عيار من الأجسام المضادة الواقية من المصل. بالإضافة إلى ذلك، أظهر تقييم أجرته المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها ونُشر في *the Journal of Infectious Diseases* ارتفاعا متواضعا، ولكن يمكن اكتشافه في إجمالي الأجسام المضادة الخاصة بشلل الأطفال، وكذا الأجسام المضادة من الغلوبولين المناعي A (IgA) لكلا المرشحين بعد قياس مباشر لمعايير الأجسام المضادة في عينات براز المشاركين. **الإفراز الفيروسي (الذرف):** تم الكشف عن فيروس اللقاح في براز جميع الأشخاص الخمسة عشر الذين تلقوا المرشح 1 وفي براز 13 (87٪) من أولئك الذين تلقوا المرشح 2. توقف الإفراز في المتوسط بعد 23 يوما على إعطاء المرشح 1 و 12 يوما على إعطاء المرشح 2. **الاستقرار الوراثي:** أظهر اختبار عينات براز المشاركين للكشف عن الطفرة العصبية في نماذج الفئران عدم وجود دليل على زيادة الطفرة في المجال الخامس للمنطقة غير المترجمة

[9] ملحوظة: يعرف حدث ضار خطير بأنه أي حدث طبي غير مرغوب فيه ناتج عن تسبب أي جرعة: في الوفاة؛ ويتطلب الدخول إلى المستشفى أو تمديد فترة الاستشفاء الحالية؛ ويؤدي إلى إعاقة أو عجز مستمر أو كبير ؛ يهدد الحياة ؛ ينتج عنه تشوه أو عيب خلقي. مصطلح "severe" "شديد" ليس مرادفا لـ "serious" خطير. في اللغة الإنجليزية، يتم استخدام كلمة "شديد" لوصف (شدة) حدث معين (كما هو الحال في خفيف متوسط أو شديد (mild, moderate, or severe))؛ إلا أن، الحدث نفسه قد يكون ذا أهمية طبية طفيفة نسبيا (مثل الصداع الشديد). إن الخطورة (وليست الشدة)، التي تستند إلى نتيجة المرض/ الحدث أو معايير العمل، هي بمثابة دليل لتحديد التزامات الإبلاغ التنظيمية. المصدر: رصد سلامة المنتجات الطبية: نظام الإبلاغ للعموم. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336225/9789241503198-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y، (بالإنجليزية) تم الاطلاع في 26 مايو/أيار 2022).

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
	5′، موقع المحدد الأساسي للتوهين للقاح شلل الأطفال الفموي من سلالة سابين من النمط 2 (النوكليوتيد 481). وبالإضافة إلى ذلك، من بين 15 عينة من أُخذت من المشاركين الذين تم إعطاؤهم المرشح 1، تم الاحتفاظ بجميع التعديلات الوراثية المُهندسة في المرشح 1.
المرحلة 2، بلجيكا **تجربة مقارنة اللقاح المستجد بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، جميع مجموعات البالغين من متلقي اللقاح المستجد (دراسة M4) مقارنة بمجموعات الشواهد المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 خلال المرحلة 4 (دراسة M1)** النتائج الإجمالية للتجارب المنشورة في مجلة *The Lancet* بيانات إضافية عن الاستقرار الوراثي نُشرت في "*npj vaccines*"	**تفاصيل الدراسة:** خلال الفترة 2018–2019، تم إعطاء البالغين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال الفموي إما جرعة واحدة أو جرعتين عاليتين من أحد اللقاحين المرشحين المستجدين (n =50 كل من المجموعات الأربع). وأعطيت للبالغين الذين سبق تطعيمهم فقط بلقاح شلل الأطفال المعطل، إما جرعتين عاليتين من المرشح 1 للقاح المستجد (n=17)أو جرعتين عاليتين من المرشح 2 للقاح المستجد (n=16)، أو دواء وهمي (n=17). ولإثبات عدم دونية لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، قورنت نتائج المجموعات الخاضعة للدراسة بـ 100 شخص بالغ تم تطعيمهم في عام 2016 بجرعة أو جرعتين قياسيتين من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. وعلى غرار المجموعات التي تُجرى عليها دراسة اللقاح المستجد، فإن مجموعات الشواهد المرجعية للقاح شلل الأطفال الفموي من النمط 2 هذه لها سبق تطعيمها بكل من لقاح شلل الأطفال المعطل ولقاح شلل الأطفال الفموي. **المأمونية:** تحمل المشاركون بشكل جيد كلا من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، واللقاحين المرشحين المستجدين، دون وقوع أي أحداث ضارة خطيرة أو عمليات سحب تم تحديدها على أنها ذات صلة بالتطعيم. **الاستمناع:** كانت معدلات الحماية المصلية مرتفعة عند خط الأساس وبعد التطعيم لكل من اللقاحين المرشحين المستجدين، وأظهرت عدم الدونية مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. وكان متوسط عيارات الأجسام المضادة الواقية من المصل متشابهة في جميع المجموعات التي تلقت التطعيم، سواء باللقاح المستجد أو بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. **الإفراز الفيروسي (الذرف):** تم إفراز لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وكلا اللقاحين المرشحين المستجدين في البراز بمعدل مماثل بين المشاركين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال الفموي، وتوقف جميع المشاركين في الدراسة تقريبا عن

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
	الإفراز بحلول نهاية فترة المتابعة التي دامت 28 يوما. ولوحظ أن الإفراز كان أعلى لدى المشاركين الذين تم تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل فقط، خاصة بعد الجرعة الأولى (كما هو متوقع، لأن لقاح شلل الأطفال المعطل يؤدي إلى ضعف أو انعدام المناعة المعوية الأولية). وبعد الجرعة الثانية، كان عدد المفرزين للقاح وحجم الإفراز الفيروسي أقل حجما مما كان عليه بعد تلقيهم الجرعة الأولى، مما يشير إلى أن جرعة واحدة من أي من اللقاحين المرشحين المستجدين قد أحدثت مناعة معوية لدى المتلقين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل فقط. **الاستقرار الوراثي:** واتساقا مع نتائج دراسة المرحلة 1، لم يظهر تسلسل فيروس اللقاح في عينات براز المشاركين أي ارتداد في موقع التوهين الأولي المستقر وراثيا (dom V) لأي من اللقاحين المرشحين المستجدين. وفيما يخص المرشح 1 للقاح المستجد، لم يتم ملاحظة أي طفرات في عنصر النسخ المتماثل، ولم تلاحظ أي متغيرات تتفق مع الارتداد في مواقع تعديل Rec1/K38R أو Hifi/D53N للبوليميراز ثلاثي الأبعاد. وبالإضافة إلى نتائج الاستقرار الوراثي المنشورة في *The Lancet*، والتي قارنت بين مجموعات M4 وM1، تم نشر تحليل في *npj Vaccines* يقارن بين كل من مجموعات M4a وM4 مع مجموعات M3 (الأطفال الشواهد للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 المطعمين سابقا بلقاح شلل الأطفال المعطل فقط). وسمحت هذه الدراسة بتقييم الاستقرار الوراثي للمرشحَين للقاح المستجد لدى البالغين الذين تم تطعيمهم بكل من لقاح شلل الأطفال المعطل ولقاح شلل الأطفال الفموي، ثم مقارنته بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. ولم يظهر تسلسل الجيل التالي لعينات البراز أي دليل على الارتداد في المجال الخامس، وأشار اختبار الفوعة العصبية من خلال نماذج الفئران إلى أن كلا اللقاحين المرشحين المستجدين أقل احتمالا بكثير للتطور نحو فوعة شديدة لفيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح من النمط 2، مقارنة مع سابين-2.
المرحلة الثانية، التجربة المقارِنة، بنما **M5a وM5b (الأطفال والرضع الذين تلقوا اللقاح المستجد مقارنة بـ M2a وM2b (الأطفال والرضع، الشواهد المرجعية، الذين تلقوا لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، خلال المرحلة 4)** النتائج الإجمالية للتجارب المنشورة في *The Lancet*	**تفاصيل الدراسة:** خلال الفترة 2018-2019، أجريت دراسات لمقارنة مرشحَي اللقاح المستجد بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 لدى الأطفال والرضع. ويدل سجل التطعيم لكل من المجموعات التي تلقت اللقاح المستجد ومجموعات الشواهد المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 أن التمنيع ضد شلل الأطفال كان كاملا إما بلقاح شلل الأطفال الفموي ثلاثي التكافؤ أو لقاح شلل الأطفال المعطل. وفي المجموعات التي تلقت اللقاح المستجد تم التطعيم بجرعات عالية ومنخفضة من كلا اللقاحين المرشحين المستجدين، لتشمل نطاق الجرعات المعتمدة في الاستخدام العملي، من الاستخدامات الأولى (جرعة عالية) إلى نهاية فترة الصلاحية (جرعة منخفضة).

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
تحليل إضافي لإفرازات مجموعات الرضع نُشر في The Journal of Infectious Diseases https://www.nature.com/articles/s41541-022-00437-5استقرار وراثي إضافي وتحليل إعادة التركيب الأولي لمجموعات الأطفال نُشر في "لقاحات npj" تحليل استقرار وراثي ومظهري إضافي لمجموعات الرضع نُشر في The Lancet Microbe	*الأطفال:* تم تطعيم 101 طفل تتراوح أعمارهم بين سنة و5 سنوات بجرعتين عاليتين من أحد اللقاحين المرشحين المستجدين. وتمت مقارنة النتائج المستمدة من هذه المجموعات بتلك المتعلقة بمجموعة الشواهد المرجعية المؤلفة من 50 طفلا تتراوح أعمارهم بين سنة و5 سنوات تم تطعيمهم في الفترة 2015–2016 بجرعتين قياسيتين من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. *الرضع:* تم تطعيم 574 رضيعا الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و22 أسبوعا بجرعة منخفضة واحدة أو جرعة عالية واحدة من أحد اللقاحين المرشحين المستجدين؛ وتلقت كل مجموعة فرعية من هذه المجموعات جرعة ثانية (n=50 في كل مجموعة، سواء كانت جرعة منخفضة أو عالية، بإجمالي 200 في المجموع). وتمت مقارنة النتائج المستمدة من هذه المجموعات مع 110 من الرضع تتراوح أعمارهم بين 18 و22 أسبوعا تم تطعيمهم في الفترة 2015–2016 بجرعة واحدة من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وتلقت مجموعة فرعية منها ((n=50) جرعة ثانية من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. **المأمونية:** تم تحمل لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وكلا اللقاحين المرشحين المستجدين بشكل جيد من قبل المجموعات الخاضعة للدراسة، ولم يتم تسجيل أي أحداث ضارة خطيرة مرتبطة سببيا بالتطعيم. **الاستمناع:** استوفى معيار عدم الدونية المعتمد للحماية المصلية عند الرضع في اليوم 28 بالنسبة لجميع المرشحين الذين تلقوا الجرعات المنخفضة والعالية من اللقاح المستجد 2 المرشح بعد جرعة واحدة، باستثناء الجرعة المنخفضة من المرشح 2 للقاح المستجد. وعقب جرعة ثانية من اللقاح، كانت معدلات الحماية المصلية والتحويل المصلي مرتفعة بشكل موحد عبر المجموعات اللقاحين المرشحين المستجدين. **الإفراز الفيروسي (الذرف):** كان تحليل عينات البراز جاريا حين نُشرت دراسة *The Lancet*؛ وتم نشر تحليل متعمق لعينات الرضع لاحقا في *The Journal of Infectious Diseases*. وكانت المعدلات المقدرة للإفراز، التي تقاس بالحمض النووي الريبي الفيروسي والفيروس المعدي، إما متشابهة أو أقل شيوعا بالنسبة للقاح المستجد مقارنة مع لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 خلال أيام أخذ العينات بعد التطعيم لكل من الجرعات العالية والمنخفضة. وبينما كان الإفراز الفيروسي للقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 مماثلا في الأسبوع الأول بعد التطعيم، فإن نسبة الإفراز في اليوم 28 كانت أقل بكثير بالنسبة لكل من اللقاحين المرشحين المستجدين مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. وبالإضافة إلى ذلك، كانت معدلات الإفراز أقل بعد الجرعات الثانية لكل من اللقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، مما يشير إلى أن

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
	الجرعات الأولى من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 وكل من اللقاحين المرشحين المستجدين يحفزان المناعة المعوية. **الاستقرار الوراثي:** تم تحليل عينات البراز لأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة و 5 سنوات في تجارب M2 وM5 بشكل أكبر، من أجل الاستقرار الوراثي للفيروس الذي تم إفرازه، وتم نشر النتائج في *npj Vaccines*. وأشارت اختبارات الفوعة العصبية المعدلة وراثيا للفئران (mTgmNVT) إلى انخفاض كبير في احتمالات شلل الفئران بسبب الفيروس الذي تم الحصول عليه من المتلقين للمرشح 1 للقاح المستجد مقارنة مع المتلقين للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 (نسبة الأرجحية المعدلة [aOR] = 0.001، 95٪ 0.121، p = 0.0060، CI < 0.001). كما أُجري تسلسل الجيل التالي على الجينوم الكامل لفيروس شلل الأطفال الذي تم إفرازه في البراز، لتقييم استقراره الوراثي. وأشار تحليل تسلسل الجيل التالي إلى أنه تم الاحتفاظ بتعديلات اللقاح المستجد عند تكاثر الفيروس في الأمعاء: ولم يتم الكشف عن أي تعدد أشكال يتوافق مع زيادة الفوعة في المجال الخامس S15 للمرشح 1 للقاح المستجد الذي تم إفرازه، ولم يتم ملاحظة أي طفرات تؤثر على مواقع K38R / Rec1 أو D53N / Hifi3 المعدلة للبوليميراز ثلاثي الأبعاد. وعلى نحوٍ مماثل، تم تحليل عينات البراز من رضع تتراوح أعمارهم بين 18 و22 أسبوعا في تجربتي M2 وM5 من أجل الاستقرار الوراثي والظاهري، مع نشر النتائج في *The Lancet Microbe*. وأشارت اختبارات الفوعة العصبية المعدلة وراثيا للفئران مرة أخرى إلى انخفاض كبير في احتمالات إصابة الفئران بالشلل بسبب الفيروس الذي تم الحصول عليه من المتلقين للقاح المستجد مقارنة مع المتلقين للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. (وتقدر نسبة الأرجحية المعدلة (aOR at 4·5 log10 = 0·007 (95% CI 0·002– 0.023; p<0·0001)). وبعد إجراء تسلسل الجيل التالي على الحمض النووي الريبي الفيروسي في عينات البراز للذين تلقوا اللقاح المستجد، لوحظ عدم وجود تعدد أشكال عكسي في منطقة المجال الخامس للقاح المستجد الذي تم إفرازه. مما يتناقض مع عينات لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، التي شهدت ارتدادا ثابتا في المجال الخامس نوكليوتيد 481، وهو موقع التوهين الأساسي. **إعادة التركيب:** تم استخدام خرائط التغطية لمطابقة قراءات عينات البراز لمجموعات الأطفال مع المراجع الفيروسية الرئيسية (فيروس سابين 2 المرجعي وكذا فيروس سابين1، وفيروس سابين 3، والفيروسات المعوية غير المسببة لشلل الأطفال). لم تلاحظ أي فيروسات مؤتلفة في التحليل التي أجريت على مجموعات الاطفال أو الرضع.

التجربة السريرية	الملخص والنتائج الرئيسية
دراسة المرحلة الثانية التي تقارن بين اللقاح المستجد والدواء الوهمي في مجموعة سكانية فرعية رئيسية: الرضع حديثي الولادة اللذين لم يتلقوا أي جرعات في بنغلاديش النتائج الإجمالية للتجارب المنشورة في The Lancet	**تفاصيل الدراسة:** في الفترة 2020–2021، تم تحديد الأطفال حديثي الولادة عشوائيا (2:1) لتلقي جرعتين من اللقاح المستجد 10^5+/-0.5 CCID50 (n=220) أو دواء وهمي (n=110)، الذي يتم إعطاؤه في سن 0–3 أيام وبعد مرور 4 أسابيع عن الولادة. **المأمونية:** تم التوصل إلى أن اللقاح المستجد جيد التحمل مثل الدواء الوهمي، مع وجود أحداث ضارة مستحثة خفيفة فقط. ولم يتم الإبلاغ عن أي أحداث ضارة خطيرة أو أحداث ضارة ذات أهمية خاصة مرتبطة بالدراسة. **الاستمناع:** نتج عن أخذ جرعتين من اللقاح المستجد معدل تحول مصلي بنسبة 90٪، مما أدى إلى حصول 99٪ من متلقي اللقاح المستجد على عيارات الحماية المصلية في الأسبوع 8. وبالإضافة إلى ذلك، من بين 16 متلقيا للقاح المستجد الذين لم يكن لديهم في البداية عيارات من الأجسام المضادة من النمط 2 لفيروس شلل الأطفال عند الولادة، أصبح لدى 8 منهم (50٪) عيارات حماية مصلية في الأسبوع 4، ثم 16 في الأسبوع 8 (100٪). **الإفراز الفيروسي (الذرف):** طُلب من الأمهات جمع عينات من حوالي 8 جرام من البراز عند الولادة وفي الأسابيع 2 و4 و6 و8 و10 و12. وكما هو متوقع، لم يلاحظ في عينات البراز الأساسية أي إفراز يمكن اكتشافه بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي لفيروسات شلل الأطفال من النمط 1 أو 2 أو 3. إلا أنه، لوحظ إفراز في الأسبوع الثاني لدى الذين تلقوا اللقاح المستجد (52٪) وكذلك في الأسبوعين 4 و6 (40٪ و64٪ على التوالي) قبل أن يتراجع تدريجيا (n=1 إفراز المتلقي للقاح المستجد في الأسبوع 12). وعلاوة على قياس مدة الإفراز، تم قياس كمية الإفراز أيضا. وتبين أن كميات الفيروس التي تفرزها المجموعة التي تلقت اللقاح المستجد منخفضة: 17٪ فقط في الأسبوع الثاني (أسبوعان بعد الجرعة 1) و14٪ في الأسبوع 6 (أسبوعان بعد الجرعة 2) قاموا بإفراز كمية كافية من الفيروس قابلة للقياس عن طريق الزراعة المختبرية (أي فيروس تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي الإيجابي من النمط 2 أو على الأقل فيروس اللقاح المستجد CCID50 لكل غرام من البراز). مما يشير إلى أنه لا توجد أي دلائل على الزيادة في خطر انتقال فيروس اللقاح المستجد لدى أولئك الذين يتلقون اللقاح المستجد كأول تطعيم ضد فيروس شلل الأطفال، مقارنة بأولئك الذين يتلقون لقاح شلل الأطفال المعطل كأول تطعيم ضد شلل الأطفال قبل تلقي اللقاح المستجد.[10]

[10] يرجى أيضا الاطلاع على: Gast C, Bandyopadhyay AS, Sáez-Llorens X, De Leon T, DeAntonio R, Jimeno J, Aguirre G, McDuffie LM, Coffee E, Mathis DL, Oberste MS, Weldon WC, Konopka-Anstadt JL, Modlin J, Bachtiar NS, Fix A, Konz J, Clemens R, Costa Clemens SA, Rüttimann R. Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered

ما هي الدراسات الأخرى التي توفر معلومات مفيدة عن اللقاح المستجد (بالإضافة إلى الدراسات المرتبطة بإطار عمل البحوث السريرية للقاح المستجد)؟

بالإضافة إلى الدراسات التي تشكل جزءا من إطار العمل السريري للقاح المستجد، هناك دراسات بارزة أخرى تتناول السمات الرئيسية للقاح المستجد. يرجى الرجوع إلى الجدول 3 للاطلاع على موجز للدراسات التي تثبت فعالية اللقاح المستجد ميدانيا، والجدول 4 للاطلاع على قائمة مفصلة بالمنشورات التي ينبغي الرجوع إليها.

الجدول 3: الدراسات التي تثبت فعالية اللقاح المستجد ميدانيا

تقييم استمناع اللقاح المستجد الذي يُستخدم في حملات الاستجابة للفاشية: طاجيكستان 2021 النتائج المنشورة في The lancet
لتقييم الانتشار المصلي لفيروس شلل الأطفال من النمط 2 لدى الأطفال دون سن الخامسة، أجري مسح مصلي مجتمعي في 7 مقاطعات في طاجيكستان للكشف عن معزولات فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاحات من النمط 2. تم جمع عينات بقع الدم المجففة في 3 نقاط زمنية محددة خلال زيارات المرافق الصحية في المنطقة التي تم اختيارها من خلال أخذ عينات عشوائية بسيطة دون استبدال باستخدام Epi Info. وكانت الزيارة 1 خلال الأيام ما قبل الحملة الأولى باللقاح المستجد، وكانت الزيارة 2 بعد شهر واحد من الحملة الأولى باللقاح المستجد (مباشرة قبل الحملة الثانية باللقاح المستجد)، وكانت الزيارة 3 بعد شهر واحد من اختتام الحملة الثانية. وجرى الإبلاغ عن المشاركة في حملات اللقاح المستجد من خلال استدعاء أولياء الأمور. وتم استبعاد الأطفال <6 أشهر بسبب التداخل المحتمل مع الأجسام المضادة للأمهات، كما تم استبعاد الأطفال الذين لم يكملوا جميع الزيارات الدراسية الثلاثة. تم تعريف الإيجابية المصلية لكل نمط مصلي على أنها العيار المتبادل للأجسام المضادة التي تعمل على تحييد فيروس شلل الأطفال لعدد 8 أو أكثر. وفيما يتعلق بالانتشار المصلي لدى المجموعة الخاضعة للدراسة، ارتفع الانتشار المصلي ضد فيروس شلل الأطفال من النمط 2 بعد جرعة واحدة من اللقاح المستجد إلى 77٪ (فاصل الثقة 95٪ من 70 إلى 82؛ 161/210) وبعد جرعتين من اللقاح المستجد ارتفع الانتشار المصلي إلى 83٪ (77–88؛ 174/209). وكانت هذه الزيادة في الانتشار المصلي ذات دلالة إحصائية بين خط الأساس، وبعد جرعة واحدة من اللقاح المستجد (51 نقطة مئوية [42 إلى 59]؛ p<0·0001)، ولكن ليس بين الجرعتين الأولى والثانية (6 نقاط مئوية [−2 إلى 15]؛ p=0·12). تم تعريف التحول المصلي على أنه التغيير من سلبي مصلي إلى إيجابي مصلي (من عيار متبادل من <8 إلى ≥8) في الأطفال الذين لديهم أجسام مضادة عند خط الأساس. كانت نسبة الأطفال الذين تحولوا مصليا بين الزيارة 1 و2 67٪ (132/89؛ فاصل الثقة 95٪ 59–75)، وبين الزيارة 2 و3 44٪ (20/45; 30–60)، وبين الزيارة 1 و3 77٪ (132/101؛ 68–83؛ الجدول 2). وكانت الجرعة الأولى من اللقاح المستجد أكثر استمناعا من الجرعة الثانية (التحول المصلي 67٪ مقابل 44٪؛ p= 0·010). والجدير بالذكر أن التحول المصلي كان متنوعا عبر 7 مقاطعات.
تقييم استمناع اللقاح المستجد المستخدم في حملات الاستجابة للفاشية: ليبيريا 2021 النتائج المنشورة في The Lancet Global Health
لقياس الانتشار المصلي لفيروس شلل الأطفال من النمط 2، وعيارات الأجسام المضادة بين الأطفال الذين يعيشون في المناطق التي تستهدفها حملتان للاستجابة لفاشية باللقاح المستجد في ليبيريا، أجري مسح مجتمعي شامل للانتشار المصلي بين الأطفال دون سن الخامسة بعد أكثر من أربعة أسابيع

Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials. J Infect Dis. 2022 Sep 1; 226(5): 852–861. doi: 10.1093/infdis/jiab507

من اختتام الحملة الثانية. واستخدمت منهجية أخذ العينات العنقودية في أربع مناطق جغرافية في ليبريا، ثم استخدمت عينات عشوائية بسيطة من الأسر المعيشية داخل المجموعات لتحديد المشاركين المؤهلين. وجرى الإبلاغ عن المشاركة في حملات باللقاح المستجد باستدعاء أولياء الأمور، كما جُمعت عينات بقع الدم المجففة وتم تحليلها. وتم استبعاد الأطفال <6 أشهر من الدراسة بسبب التداخل المحتمل مع الأجسام المضادة للأمهات، شأنهم في ذلك شأن الأطفال الذين يعانون من أمراض حادة أو مزمنة أو يحتاجون إلى دخول المستشفى حين التسجيل. ومن بين 436 مشاركا يتوفرون على بيانات قابلة للتحليل، قام 85٪ منهم بالإبلاغ عن تلقي جرعتين من اللقاح المستجد، و10٪ جرعة واحدة، و5٪ عدم تلقي أي جرعة. ولم يُلاحظ وجود فرق واضح بين الانتشار المصلي للنمط 2 لدى الأطفال الذين أبلغوا عن تلقي جرعتين من اللقاح المستجد (42٪ [فاصل الثقة 95٪: [47·5% ,36·8٪])، أو جرعة واحدة (28٪ [فاصل الثقة 95٪: 49·4 ,12·1])، أو عدم تلقي أي جرعة (37·5% [فاصل الثقة 95٪: .([75·5 ,8·5]). ولم يرتبط تاريخ التطعيم بلقاح شلل الأطفال المعطل ارتباطا كبيرا بالانتشار المصلي للنمط 2. وقد تشمل التفسيرات المحتملة لنتائج الانتشار المصلي الأقل من المتوقَع (بالنظر إلى نتائج دراسات أخرى) ارتفاع معدل انتشار العدوى المعوية المزمنة في البيئات محدودة الموارد، مما قد يقوض استمناع اللقاح المستجد،[11] و/أو التغطية الفعلية المنخفضة للحملة باللقاح المستجد على الرغم من ارتفاع مستوى الإبلاغ المستمد من استدعاء أولياء الأمور.
تقييم الاستقرار الوراثي للقاح المستجد خلال فترة استخدامه الأولي: آذار/ مارس – تشرين الأول/ أكتوبر 2021 (متعدد البلدان) النتائج المنشورة في سلسلة التقرير الأسبوعي للمراضة والوفيات (MMWR) الصادر عن المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC)
خلال فترة الاستخدام الأولي للقاح المستجد (آذار/ مارس – تشرين الأول/ أكتوبر 2021)، تم تحديد 128 معزولة اللقاح المستجد من عينات البراز التي تم جمعها من خلال الترصد الروتيني للشلل الرخو الحاد الذي أجري في 6 بلدان مختلفة، وتم تحديد 123 معزولة من 39 عينة ترصد بيئي مختلفة من 7 بلدان. وجرى توليد تسلسلات الجينوم الكامل لهذه المعزولات البالغ عددها 251 معزولة اللقاح المستجد، ثم قُورن تسلسل كل معزولة بتسلسل سلالة لقاح اللقاح المستجد. وتم تصنيف المعزولات في واحدة من 9 فئات بناء على ملف تعريف المخاطر وفقدان الطفرات الموهنة الرئيسية للقاح المستجد. ومن بين المعزولات البالغ عددها 251، صُنفت 32 معزولة (13٪) على أنها الفئة 9 (أي عدم وجود تغييرات من اللقاح المستجد)، كما صُنفت 213 معزولة (85٪) على أنها من الفئة 8 (لم تظهر أي طفرات ارتدادية في المجال الخامس، ولا إعادة تركيب، وبدائل لـ VP1 0–5). ولم تظهر أي تغييرات لدى أي من المعزولات في موقع التوهين الأساسي (المجال الخامس) والتي من المتوقع أن تزيد من الفوعة العصبية. ولوحظت الطفرات الأكثر شيوعا في مواضع النوكليوتيدات التي تم إظهارها أو استنتاجها للتخفيف بشكل طفيف من التوهين عند وجودها بشكل فردي. وبالإضافة إلى معزولات اللقاح المستجد هذه، تم تحليل تسلسل الجينوم الكامل لـ 331 معزولة لفيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح من النمط 2 من الفاشيات في البلدان المرتبطة جغرافيا باللقاح المستجد كجزء من هذه الدراسة. ولم يثبت أن أي منها يحتوي على أي من النوكليوتيدات الثلاثة الخاصة باللقاح المستجد في منطقة تشفير القفيصة في المواقع 814 و817 و1375، مما يشير إلى أن أيا من معزولات فيروس شلل الأطفال الدائر المشتق من اللقاح من النمط 2 المتتابعة لم تكن مشتقة من فيروس مؤتلف للقاح المستجد.

الجدول 4: قائمة مفصلة بمنشورات اللقاح المستجد، للاطلاع

ملاحظة: الدراسات الملخصة في هذه الوثيقة مكتوبة **بالخط العريض**

[11] Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis. 1991 Sep–Oct;13(5):926–39. doi: 10.1093/clinids/13.5.926

موضوع	عنوان المنشور والرابط (إن وجد)
وصف التعديلات التي أدخلت على جينوم اللقاح المستجد لتوليد المرشح 1 للقاح المستجد (اختير للتطوير السريري الكامل وإدراجه في الإذن بالاستخدام بموجب بروتوكول الاستعمالات الطارئة لمنظمة الصحة العالمية)	Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence
وصف التعديلات التي أدخلت على جينوم فيروس اللقاح المستجد لتوليد المرشح 2 للقاح المستجد	Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization
النتائج الإجمالية لتجربة المرحلة الأولى (من تجربة M4A التي أجريت على البالغين الأصحاء، بلجيكا)	**The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study**
بيانات استمناعية إضافية حول استجابات الأجسام المضادة المعوية بما في ذلك الغلوبولين المناعي A (IgA) (من تجربة M4a التي أجريت على البالغين الأصحاء، بلجيكا)	**Intestinal Antibody Responses to 2 Novel Live Attenuated Type 2 Oral Poliovirus Vaccines in Healthy Adults in Belgium**
النتائج الإجمالية لتجربة المرحلة الثانية (مقارنة M4 بـ M1، البالغين الأصحاء، بلجيكا)	**Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in healthy adults: two clinical trials**
النتائج الإجمالية لتجارب المرحلة الثانية (مقارنة M5a وM5b بـ M2a وM2b، الرضع والأطفال الأصحاء، بنما)	**Safety and immunogenicity of two novel type 2 oral poliovirus vaccine candidates compared with a monovalent type 2 oral poliovirus vaccine in children and infants: two clinical trials**
تحليل إضافي للإفراز الفيروسي (من مجموعات الرضع في تجربة المرحلة الثانية التي تقارن M5a وM5b بـ M2a وM2b، الرضع والأطفال الأصحاء، بنما)	**Fecal Shedding of 2 Novel Live Attenuated Oral Poliovirus Type 2 Vaccine Candidates by Healthy Infants Administered Bivalent Oral Poliovirus Vaccine/Inactivated Poliovirus Vaccine: 2 Randomized Clinical Trials**
الاستقرار الوراثي (مقارنة مجموعات الأطفال لتجربة لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، المرحلة الرابعة M3 في ليتوانيا بمجموعات البالغين لتجارب اللقاح المستجد، المرحلة الأولى M4a والمرحلة الثانية M4، بلجيكا)	**Assessment of genetic changes and neurovirulence of shed Sabin and novel type 2 oral polio vaccine viruses**
الاستقرار الوراثي وتحليل إعادة التركيب الأولي (من مجموعات الأطفال في تجربة المرحلة الثانية التي تقارن M5a وM5b بـ M2a وM2b، الرضع والأطفال الأصحاء، بنما)	**Evaluating stability of attenuated Sabin and two novel type 2 oral poliovirus vaccines in children**
تحليل الاستقرار الوراثي والنمط الظاهري (من مجموعات الرضع في تجربة المرحلة الثانية التي تقارن M5a وM5b بـ M2a وM2b، الرضع والأطفال الأصحاء، بنما)	**Genetic and phenotypic stability of poliovirus shed from infants who received novel type 2 or Sabin type 2 oral poliovirus vaccines in Panama: an analysis of two clinical trials**
النتائج الإجمالية للتجارب السريرية (من تجربة المرحلة الثانية، بنغلاديش، حديثي الولادة الذين لم يتلقوا أي لقاح)	**Evaluation of the safety, immunogenicity, and faecal shedding of novel oral polio vaccine type 2 in healthy newborn infants in Bangladesh: a randomised, controlled, phase 2 clinical trial**
دراسة تقييم استمناع اللقاح المستجد المستخدم في حملات الاستجابة للفاشيات: طاجيكستان 2021	**Assessment of serological responses following vaccination campaigns with type 2 novel oral polio vaccine: a population-based study in Tajikistan in 2021**

موضوع	عنوان المنشور والرابط (إن وجد)
دراسة تقييم استمناع اللقاح المستجد المستخدم في حملات الاستجابة للفاشيات: ليبيريا 2021	**Poliovirus antibodies following two rounds of campaigns with a type 2 novel oral poliovirus vaccine in Liberia: a clustered, population-based seroprevalence survey**
دارسة تقييم الاستقرار الوراثي للقاح المستجد خلال فترة استخدامه الأولي: آذار/مارس – تشرين الأول/ أكتوبر 2021 (متعدد البلدان)	**Genetic Characterization of Novel Oral Polio Vaccine Type 2 Viruses During Initial Use Phase Under Emergency Use Listing — Worldwide, March–October 2021**
تقييم عدم التجانس الوراثي للقاح المستجد من خلال تطبيق تسلسل الجيل التالي (NGS) في اختبار دفعات اللقاحات	Evaluation and validation of next-generation sequencing to support lot release for a novel type 2 oral poliovirus vaccine
ملخص المسار المستخدم لطرح اللقاح المستجد بموجب بروتوكول EUL	Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience
ملخص التطوير السريري للقاح المستجد وطرحه عالميا	A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story

ما الذي أثبتته أبحاث اللقاح المستجد بخصوص لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2؟

علاوة على إثبات المأمونية القابلة للمقارنة، والاستمناع، والاستقرار الوراثي المعزز للقاح اللقاح المستجد مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، أضافت تجارب اللقاح المستجد أيضا بينات هامة إلى مجموعة البيانات التي تظهر مأمونية لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ واستمناعه. وبالإضافة إلى الدراسات التي نوقشت في هذه الوثيقة، فإن دراسات لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 التي أجريت ولكنها لم تستخدم في تجارب المقارنة قد عززت أيضا مأمونية لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي من النمط 2 التكافؤ واستمناعه. ومن الأمثلة على ذلك دراسة M3 التي أجريت في ليتوانيا، والتي قامت بتقييم إخضاع الأطفال، الذين تم تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل، للتطعيم بجرعة تحدي من اللقاح الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وأثبتت قدرة هذا الأخير على تحفيز المناعة المعوية وتوفير الحماية المصلية ضد فيروس شلل الأطفال من النمط 2.[12]

الخطوات التالية والمزيد من المعلومات

سيجري تحديث هذا الملخص حين استكمال الدراسات و / أو كلما أصبحت المعلومات متاحة للجمهور. وإلى ذلك الحين يمكنكم الاطلاع على جميع المعلومات المتاحة عن اللقاح المستجد، بما في ذلك تقرير تقييم توصية اللقاح المستجد بموجب بروتوكول EUL، ويرجى زيارة اللقاح المستجد على موقع المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال: http://polioeradication.org/nOPV2. يمكنكم أيضا توجيه أسئلتكم إلى nOPV2@who.int .

[12] لمزيد من التفاصيل، يرجى الاطلاع على: Bandyopadhyay AS, Gast C, Brickley EB, Rüttimann R, Clemens R, Oberste MS, Weldon WC, Ackerman ME, Connor RI, Wieland-Alter WF, Wright P, Usonis V. A randomized phase 4 study of immunogenicity and safety following monovalent oral type 2 Sabin polio vaccine challenge in IPV-vaccinated children in Lithuania. J Infect Dis. 2021; 223(1):119-127. doi: 10.1093/infdis/jiaa390.