

لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2: ملخص التطوير السريري

ما هو لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2 (اللقاح المستجد) ولم نحتاج إليه؟

تحتوي لقاحات شلل الأطفال الفموية، التي تستعمل للوقاية من شلل الأطفال في البلدان المتضررة والبلدان المعرضة للخطر، 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. بالإضافة إلى ذلك، يتكاثر في الأمعاء ويتم إفرازه (ذرفه) أساساً عن طريق البراز في المجتمعات المحلية. هذا 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، وتختلف في تركيبها الوراثية عن شكل فيروس شلل الأطفال البري ولكنها تسبب المرض تماماً مثل فيروس شلل الأطفال البري. ولأن فيروسات شلل الأطفال هذه مشتقة من فيروس اللقاح، فإنها تسمى فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات.¹⁻² وفي المناطق التي لا تزال فيها مناعة السكان ضد فيروس شلل الأطفال منخفضة، يمكن أن تنتشر فيها فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات بين الأفراد داخل المجتمع، ويطلق عليها حينها فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات.³ لقاح شلل الأطفال الفموي المستجد من النمط 2، هو صيغة معدلة من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وهو اللقاح الذي يستعمل حالياً في الاستجابة لفاشيات فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات من النمط 2. كما أن اللقاح المستجد يشابه لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، مع زيادة في الاستقرار بسبب التعديلات على المواقع المستهدفة

¹ يتم تعريف فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات على أنها سلالات فيروسات لقاح شلل الأطفال الفموي التي تكون متباعدة بأكثر من 1% (أو < 10 تغيرات نيوكليوتيد، للأنماط 1 و3) أو متباعدة < 0.6% (< 6 تغيرات نيوكليوتيد، للنوع 2) من سلالة لقاح شلل الأطفال الفموي المقابلة في المنطقة الجينومية الكاملة. VP1 المصدر: المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. التصنيف والإبلاغ عن فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات: الإرشادات التوجيهية للمبادرة العالمية. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf تم الاطلاع عليه في 3 كانون الثاني / يناير 2021. (لاحظ أن عتبة النمط 2 أقل لتمكين الكشف المبكر عن فاشيات فيروس شلل الأطفال المشتق من اللقاح من النمط 2. المصدر: Lopcalco PL. Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. Epidemiol Infect. 2017 Feb;145(3):413-419. doi: 10.1017/S0950268816002569. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27866483.)

² ملحوظة: يختلف ذلك عن شلل الأطفال المرتبط باللقاح أو الإصابة بشلل الأطفال المسبب للشلل وهو حدث ضار نادر مرتبط بالتطعيم ضد شلل الأطفال الذي قد يتعرض له متلقي لقاح شلل الأطفال الفموي أو المخالطين المقربين منه. ويكون خطر الإصابة بشلل الأطفال المسبب للشلل أعلى بعد الحصول على الجرعة الأولى وينخفض بشكل حاد مع إعطاء الجرعات اللاحقة. هناك القليل من الأدلة على سريان الفيروس بعد حالات الإصابة بشلل الأطفال المسبب للشلل. المصدر: Lopcalco PL، 2017.

³ يتم تعريف فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات على أنها عزلات من فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات التي يوجد لها دليل على انتقال العدوى بها من شخص إلى آخر داخل المجتمع. وعلى وجه التحديد، هي عبارة عن فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات ذات الصلة وراثياً والتي يتم عزلها لدى: 1) شخصين على الأقل (لا يعانون بالضرورة من حالات الشلل الرخو الحاد، ولا يعتبرون مخالطين مباشرين (أي الأسر)، 2) من فرد واحد وعينه واحدة أو أكثر من عينات الترصد البيئي، أو 3) من عينتين أو أكثر من عينات الترصد البيئي إذا تم جمعها من أكثر من موقع تجميع مميز للترصد البيئي (لا يوجد تداخل في مناطق تجميع المياه)، أو من موقع واحد إذا تم الجمع بفارق أكثر من شهرين. المصدر: المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال. التصنيف والإبلاغ عن فيروسات شلل الأطفال المشتقة من اللقاحات. الإرشادات التوجيهية للمبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf تم الاطلاع عليه في 3 كانون الثاني / يناير 2021

في جينوم سلالة اللقاح. ومن المرجح أن يخفض الاستقرار الوراثي المتزايد للقاح من خطر الإصابة بشلل الأطفال المسبب للشلل المرتبط باللقاح (VAPP)، وقد يقلل أيضا من احتمال الإصابة بالمرض الناجم عن فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات، مع الحفاظ على الحماية المناعية التي يوفرها اللقاح. وسوف يضمن امكانية استمرار الفوائد المرتبطة باستخدام لقاح شلل الأطفال العموي (أي التمنيع السلبي)، مع تقليل احتمال حدوث طفرات تؤدي إلى طفرة في فيروس اللقاح - بمعنى أن اللقاح المستجد يمكن أن يساعد في تقليل خطر استمرار فاشيات فيروسات شلل الأطفال الدائرة المشتقة من اللقاحات من النمط 2.

كيف تم تطوير اللقاح المستجد؟

بدأت أنشطة التطوير المبكر للقاح المستجد منذ ما يقرب من عشر سنوات، بقيادة اتحاد للخبراء الذين سبق وأن أجروا دراسات لفهم الأساس الجزيئي لتوهين سلالات لقاح شلل الأطفال العموي وكذلك الطفرات الوراثية التي أدت بسلالات اللقاح أن تصبح أكثر ضراوة في بعض الحالات.⁴ وقد تم تسخير هذه الرؤى لتصميم سلالات اللقاح المستجد التي حافظت على الخصائص الأساسية للقاح شلل الأطفال العموي أحادي التكافؤ من النمط 2 (أي خصائص التوهين والاستعداد والاستمناع) مع زيادة استقراره الوراثي (أي تقليص خطر فقدان فيروس اللقاح للتوهين).

تم اختيار سلالة واحدة من اللقاح المستجد (يشار إليها غالبًا باسم المرشح 1 للقاح المستجد، أو c1) بعد تقييم شامل للمعلومات قبل السريرية والسريرية والتصنيعية للقاحات المرشحة. وتحمل السلالة المختارة خمسة تعديلات رئيسية على الجينوم (مقارنة بسلالة لقاح شلل الأطفال العموي أحادي التكافؤ من النمط 2). تم اختبار هذه التعديلات قبل بدء التطوير السريري في عام 2017 من خلال عدد من الأساليب قبل السريرية (على سبيل المثال التمرير التسلسلي ومقاييسات زراعة الخلايا المستخدمة لتقدير الحساسية للحرارة والاختبار في نماذج الفئران المعدلة وراثيًا). ويمكن الاطلاع على مزيد من المعلومات عن التعديلات على سلالة اللقاح المستجد التي وقع عليها الاختيار في الجدول 1 أدناه، كمرجع.⁵

الجدول 1. التعديلات التي تم إجراؤها على جينوم فيروس لقاح شلل الأطفال العموي أحادي التكافؤ من النمط 2 لتوليد سلالة

اللقاح المستجد التي تم اختيارها للتطوير السريري الكامل وتقديم طلب إذن بالاستخدام بموجب بروتوكول EUL

⁴ يشمل شركاء برنامج اللقاح المستجد: PT Bio Farma، جامعة أنتويرب، مكافحة الأمراض المعدية في البلدان الناشئة (FIDEC)، icddr، b، PATH، جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو، المعهد 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، روتاري، المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها، اليونيسف، مؤسسة بيل وميليندا غيتس والتحالف العالمي للقاحات والتحصين).

⁵ كما سيتم وصفه بمزيد من التفصيل في هذه الوثيقة، دخل اثنان من اللقاحين المستجدين المرشحين في التطوير السريري في عام 2017. تتعلق التعديلات الموضحة في هذا الجدول باللقاح المستجد المرشح 1، والذي تم اختياره في النهاية لمزيد من التطوير السريري وتقديم طلب اللقاح بموجب بروتوكول EUL في المرشح 2، تم تصميم تعديلات صامتة غير مشفرة تمت هندستها داخل الكابسيد (VP1-4) لتقليل الملاءمة التكاثرية، وربما لتحسين استقرار النمط الظاهري الموهن مع تقليل الانتقال أيضًا. لمعرفة المزيد حول التعديلات على اللقاح المرشح 1 المعروضة في هذا الجدول، يرجى الرجوع إلى Yeh MT، Bujaki E، Macadam A، Revets H، De Coster I، Van Damme P، Bandyopadhyay AS، Weiner AJ، Konz J، Wahid R، Smith M، Dolan PT، Andino R. هندسة لقاح شلل الأطفال الحي الموهن لمنع الارتداد إلى الطفرة. ميكروب مضيف الخلية. 2020 13 مايو؛ 27 (5): 751-736. e8. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.003. Epub 2020 23 أبريل. PMID: 32330425. PMCID: PMC7566161. مزيد من التفاصيل الكاملة حول التعديلات على المرشح 2، راجع J. Konopka-Anstadt، R. Campagnoli، A. Vincent، J. Shaw، L. Wei، N. T. Wynne، S. E. Smithee، E. Bujaki، M. Te Yeh، T. Zagorodnyaya، A. Weiner، K. Chumakov، R. Andino، A. Macadam، O. Kew، C. Burns. تطوير لقاح جديد لفيروس شلل الأطفال العموي في إطار الشوط الأخير لاستئصال شلل الأطفال باستخدام تحسين الكودون. لقاحات NPJ. 2020 مارس 20؛ 26: 5. doi: 10.1038/s41541-020-0176-7. PMID: 32218998; PMCID: PMC7083942.

تعديل	الأساس المنطقي العلمي
1: بنية حلقة جذعية للRNA أعيدت هيكلتها ومستقرة وراثيًا في المنطقة غير المشفرة 5'، والمعروفة باسم المجال V أو domV، وتسمى S15domV	هذا الموقع هو المحدد الرئيسي لتوهين لقاح شلل الأطفال الفموي من النمط 2 وغالبًا ما يكون بمثابة "حارس البوابة" الذي يؤدي إلى طفرات أخرى. وبالنسبة لفيروس لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، هناك طفرة محددة من أ إلى ز (A-G) عند النوكليوتيد 481 تؤدي إلى زيادة تحمل درجة الحرارة وتجعل الفيروس أكثر فتكًا بالأعصاب. تم تصميم S15domV المستقر وراثيًا لتجنب فقدان التوهين من خلال طفرات أحادية النقطة في المجال V.
2 و3: تم نقل وتعديل (عنصر النسخ المتماثل cis-act)، المسمى cre5، داخل المنطقة غير المترجمة 5'	لمنع استبدال اللقاح المستجد domV المعدل والموهن المذكورة أعلاه مع domV غير الموهن من فيروس آخر من خلال حدث واحد لإعادة التركيب.
4 و5: تم تقديم بديلين للأحماض الأمينية (D53N وR38K) في بوليميراز الRNA المعتمد على الحمض النووي، البرنس الفيروسي (Dpol3)	الحد من القدرة التكيفية للفيروس عن طريق الحد من معدل الطفرات وتكرار إعادة التركيب.

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 المأمونية والاستمناع والاستقرار الوراثي للقاح المستجد لدى مجموعات سكانية مختلفة، ولكن أيضا لتقديم تقييم مقارن بين اللقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. قام إطار العمل بتقييم اللقاح المستجد في مجموعات سكانية مختلفة، وبلغ ذروته في مجموعات الدراسة التي تمثل بشكل وثيق المجموعة المستهدفة باللقاح المستجد: الأطفال والرضع الذين لديهم سجل تطعيم بلقاح شلل الأطفال الفموي ولقاح شلل الأطفال المعطل. وفي التجارب التي تقارن لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 باللقاح المستجد، يتم مقارنة اللقاح المستجد بالمجموعات المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 المرخص، باستخدام تصاميم دراسة مماثلة. وبدلاً من التجارب المتزامنة، أجريت تجارب مرجعية باستعمال لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 في الفترة 2015-2016 لمقارنة مستقبلية مع اللقاح المستجد. تم القيام بذلك تحسباً لإرشادات احتواء 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 يمنع استخدام لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 في التجارب السريرية.⁶

⁶ دخلت المبادئ التوجيهية للاحتواء حيز التنفيذ في عام 2016، بعد "استبدال" لقاح شلل الأطفال الفموي ثلاثي التكافؤ بلقاح شلل الأطفال الفموي ثنائي التكافؤ انظر: ⁶ خطة العمل العالمية لمنظمة الصحة العالمية بشأن التقليل إلى أدنى حد من المخاطر المرتبطة بالمرافق عقب استئصال فيروس شلل الأطفال البري من نمط معين والوقف المتتابع لاستعمال اللقاح الفموي المضاد لفيروس شلل الأطفال. 2014. https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/08/GAPIII_2014_AR.pdf

وقد تم تحديد عدد المواضيع المدرجة في كل دراسة من أجل فريق المقارنة لضمان قوة إحصائية كافية لاستخلاص استنتاجات للنظر في استيفاء معايير عدم الدونية مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. والميزة الفريدة للتجارب هي المتابعة المكثفة وأخذ عينات البراز: تمت متابعة الرضع لمدة 6 أشهر تقريباً بعد التطعيم لتقييم المأمونية على المدى الطويل. بالإضافة إلى ذلك، تم جمع ما بين 14 و 28 عينة براز لكل مشارك خلال دراسات مختلفة، مما يتيح تقييماً مفصلاً 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 ويصف الدراسات الإضافية الجارية / القادمة التي لم تبدأ و / أو لم تكتمل بعد.

الجدول 2. لمحة من إطار التطوير السريري للقاح المستجد

2017	المرحلة 1، بلجيكا: المأمونية والاستمناع والإفراز الفيروسي والاستقرار الوراثي لاثنتين من اللقاحات المستجدة المرشحة لدى البالغين، الذكور، سنة، تطعيمهم فقط بلقاح شلل الأطفال، المعطل، تحت الاحتواء
2018-2019	المرحلة الثانية، بلجيكا: المأمونية والاستمناع والإفراز الفيروسي والاستقرار الوراثي لاثنتين من اللقاحات المستجدة المرشحة لدى البالغين الذين سبق تطعيمهم بكل من لقاح شلل الأطفال المعطل ولقاح شلل الأطفال الفموي، بالمقارنة مع المجموعات المرجعية التي سبق أن تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من
2018-2019	المرحلة الثانية، بنما: المأمونية والاستمناع والإفراز الفيروسي والاستقرار الوراثي لاثنتين من اللقاحات المستجدة المرشحة لدى الأطفال والرضع الذين سبق تطعيمهم بكل من لقاح شلل الأطفال المعطل ولقاح شلل الأطفال الفموي، بالمقارنة مع المجموعات المرجعية التي سبق أن تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي
2020-2021	المرحلة الثانية، بنغلاديش: * المأمونية والاستمناع للقاح المستجد المرشح الذي تم اختياره عند الرضع الذين لد بسنة، تلقحهم
	المرحلة الثانية، بنغلاديش: * المأمونية والاستمناع للقاح المستجد المرشح الذي تمت مناولته مع لقاح شلل الأطفال الفموي، الثنائي، التكافؤ عند الرضع
2021	المرحلة الثالثة، غامبيا: * المأمونية، الاستمناع والاتساق من دفعة إلى أخرى للقاح المستجد المرشح الذي تم اختباره

*ملاحظة: تشير العلامة النجمية في الجدول أعلاه إلى أن الدراسة جارية أو لم تبدأ بعد.

تجدون أدناه الاستنتاجات الرئيسية لجميع الدراسات. ويرد ملخص نتائج كل تجربة في الجدول 3، كمرجع.

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

الحماية المناعية (الاستمناع): يتم قياس الاستجابات المناعية من خلال معدلات الحماية المصلية، واستجابات الانقلاب المصلي، وتحليل مستويات الأجسام المضادة المعادلة. تم تحديد عدم الدونية للحماية المصلية لكل من الجرعات المنخفضة والجرعات العالية من اللقاح المستجد (أي لم يكن هناك فرق كبير في معدلات الانقلاب المصلي بين اللقاح المستجد ولقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2). في جميع الدراسات، أظهر اللقاح المستجد استجابات مناعية قوية مع معدلات انقلاب مصلي عالية كانت مشابهة للقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2.

اختيار اللقاح المرشح: تجاوزت السلالة الثانية من سلالاتي اللقاح المستجد المرشحين بصعوبة معيار عدم الدونية للاستمناع (على وجه الخصوص، الحماية المصلية) عند الجرعة المنخفضة؛ وبالتالي، فإن هذه السلالة المرشحة (المرشح 2) لم يتم الدفع بها لمزيد من التطوير السريري وتقديمها إلى منظمة الصحة العالمية بموجب بروتوكول EUL.

الاستقرار الوراثي: تشير البيانات حتى الآن إلى زيادة الاستقرار الوراثي للقاح المستجد مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. لتقييم الاستقرار، استخدم الباحثون طريقة شائعة لتقييم فقدان فيروس اللقاح للتوهين: نماذج الفئران المستمدة من مقايضة إطلاق لقاح شلل الأطفال الفموي لمنظمة الصحة العالمية والتي تُستخدم لتقييم الطفرة العصبية لفيروسات شلل الأطفال (أي لقياس معدلات الشلل في الفئران المعدلة وراثيًا بعد التطعيم داخل النخاع من فيروس الإفراز المتضخم). باستخدام 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. عند المشاركين الذين يتلقون لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، يتسبب فيروس اللقاح الذي يتم إفرازه عادةً في ارتفاع معدلات الشلل عند الفئران المخبرية بعد حوالي 7 أيام. في المقابل، يُظهر مرشح اللقاح المستجد الذي تم اختياره، المرشح 1، شللاً محدودًا عند الفئران مرتبطاً بعينات البراز التي تم جمعها عبر الدراسات، بغض النظر عن عمر المشاركين في الدراسة (البالغين والأطفال، مع بيانات إضافية قادمة تتعلق بالرضع).

الإفراز: عند الرضع، كان معدل إفراز اللقاح المستجد مشابهًا لمعدل إفراز لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ في ذروة الإفراز (أول أسبوعين). ومع ذلك، بحلول الأسبوع 4، كانت نسبة الرضع الذين أفرزوا اللقاح المستجد أقل من نسبة المجموعات المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ مما يشير إلى فترة إفراز يحتمل أنها أقصر.

الجدول 3- التجارب الرئيسية لللقاح المستجد: ملخص النتائج لكل تجربة

التجربة	الملخص، والنتائج الرئيسية
اللقاح المستجد المرحلة الأولى	تفاصيل الدراسة: في عام 2017، تم تطعيم 30 شخصًا بالغًا، سبق تطعيمهم فقط باستعمال لقاح شلل الأطفال المعطل، بجرعة عالية من أحد اللقاحين المستجدين المرشحين (10 ⁶ CCID50)
نتائج التجارب الشاملة المنشورة في	

<p>المأمونية: تم تحمل اللقاحين المستجدين المرشحين بشكل جيد بين البالغين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل، ولم يتم الإبلاغ عن أي أحداث ضارة⁷ خطيرة.</p> <p>الاستمناع: كان كلا اللقاحين المستجدين المرشحين مستمنعين. بعد 28 يوماً من التطعيم، كانت هناك معدلات عالية للتحويل المصلي في كلتا المجموعتين وكان لدى جميع المشاركين عيار من الأجسام المضادة الواقية من المصل. بالإضافة إلى ذلك، بالنسبة لكلا اللقاحين المرشحين، لوحظ ارتفاع متواضع ولكن يمكن اكتشافه في إجمالي الأجسام المضادة الخاصة بشلل الأطفال والأجسام المضادة IGA بعد قياس مباشر لمعايير الأجسام المضادة في عينات براز المشاركين.</p> <p>إفراز فيروس (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 يوماً على إعطاء المرشح 1 و12 يوماً على إعطاء المرشح 2.</p> <p>الاستقرار الوراثي: أظهر اختبار عينات براز المشاركين للكشف عن الطفرة العصبية في نماذج الفئران عدم وجود دليل على زيادة الطفرة في مجال المنطقة غير المترجمة 5'، وهي موقع المحدد الأساسي لتوهين لقاح شلل الأطفال الفموي، من سلالة ساندين من النمط 2 (النيوكلاه تد 481).</p>	<p><u>بيانات إضافية عن استجابات الأجسام المضادة المعوية (IGA) المنشورة في السارية</u></p>
<p>تفاصيل الدراسة: في 2018-19، تم إعطاء البالغين، الذين سبق أن تلقوا لقاح شلل الأطفال الفموي، إما جرعة واحدة أو جرعتين عاليتين من أحد اللقاحين المستجدين المرشحين (n = 50) لكل من المجموعات الأربع). أعطيت البالغين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل فقط، إما جرعتين عاليتين من اللقاح المستجد المرشح 1 (n=17)، أو جرعتين عاليتين من اللقاح المستجد المرشح 2 (n=16)، أو دواء وهمي (n=17). لإثبات عدم دونية لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، تمت مقارنة نتائج مجموعات الدراسة 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 تجرى عليها دراسة اللقاح المستجد، فإن المجموعات المرجعية للقاح شلل الأطفال الفموي من النمط 2 هذه سبق تطعيمها بكل من لقاح شلل الأطفال المعطل ولقاح شلل الأطفال الفموي.</p> <p>المأمونية: تحمل المشاركون لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 واللقاحين المستجدين المرشحين بشكل جيد، مع عدم وجود أحداث ضارة خطيرة أو عمليات سحب تم تحديدها على أنها ذات صلة بالتطعيم.</p> <p>الاستمناع: كانت معدلات الحماية المصلية عالية عند خط الأساس وبعد التطعيم لكل من اللقاحين المستجدين المرشحين وأظهر عدم الدونية مقارنة بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. كانت</p>	<p>اللقاح المستجد المرحلة الثانية، بلجيكا، مقارنة مع المجموعات المرجعية التي سبق لها أن تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 خلال النتائج المنشورة في مجلة The Lancet</p>

⁷ ملاحظته: يتم تعريف الحدث الضار الخطير بأنه أي حدث طبي غير مرغوب فيه ناتج عن سبب أي جرعة؛ في أن تؤدي إلى الوفاة؛ تتطلب دخول المريض إلى المستشفى أو تمديد فترة العلاج الحالية في المستشفيات؛ أن تؤدي إلى عجز أو إعاقة دائمة أو كبيرة؛ أن تهدد الحياة؛ ينتج عنها تشوه أو عيب خلقي. إن مصطلح "شديد" ليس مرادفاً لكلمة "خطير". يتم استخدام "شديد" لوصف (شدة) حدث معين (كما هو الحال خفيف، متوسط أو شديد)؛ إلا أن الحدث نفسه قد يكون ذا أهمية طبية طفيفة نسبياً (مثل الصداع الشديد). إن الخطورة (وليست الشدة)، التي تستند إلى نتيجة المريض/الحدث أو معايير العمل، هي بمثابة دليل لتحديد التزامات الإبلاغ التنظيمية. المصدر: منظمة الصحة العالمية. مأمونية مراقبة المنتجات الطبية: نظام الإبلاغ للعموم. 2012.

عيارات الأجسام المضادة الواقية من المصل متشابهة في جميع المجموعات الملقحة، سواء بالنسبة للقاح المستجد أو لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. الإفراز الفيروسي (الذرف): تم إفراز لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 وكلا من اللقاحين المستجدين المرشحين في البراز بمعدل مماثل بين المشاركين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال الفموي، وتوقف جميع المشاركين في الدراسة تقريبا عن الإفراز بحلول نهاية فترة المتابعة التي بلغت مدتها 28 يوما. ولوحظ أن الإفراز كان أعلى لدى المشاركين الذين تلقوا فقط لقاح شلل الأطفال المعطل، خاصة بعد الجرعة الأولى (كما هو متوقع، ويرجع ذلك إلى حقيقة أن لقاح شلل الأطفال المعطل يؤدي إلى القليل أو انعدام المناعة المعوية الأولية). بعد الجرعة الثانية، كان عدد المفريين للقاح وحجم الإفراز الفيروسي أقل حجما منه بعد تلقيهم الجرعة الأولى، مما يشير إلى أن جرعة واحدة من أي من اللقاحين المستجدين المرشحين قد أحدثت مناعة معوية لدى المتلقين الذين سبق تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل الوراثي: بما يتفق مع نتائج دراسة المرحلة الأولى، لم يظهر تسلسل لفيروس اللقاح في عينات براز المشاركين أي ارتداد في موقع التوهين الأولي المستقر وراثياً (المجال الخامس) لأي من اللقاحين المستجدين المرشحين.

تفاصيل الدراسة: خلال الفترة 2018-2019، أجريت دراسات لمقارنة اللقاحين المستجدين المرشحين بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 لدى الأطفال والرضع. ويدل سجل التطعيم لكل من المجموعات التي تلقت اللقاح المستجد والمجموعات المرجعية التي تلقت لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 أن التمتع ضد شلل الأطفال كان كاملا إما بلقاح شلل الأطفال الفموي الثلاثي التكافؤ أو لقاح شلل الأطفال المعطل. **الأطفال:** تم تطعيم 101 طفل تتراوح أعمارهم بين سنة و5 سنوات جرعتين عاليتين من أحد اللقاحين المستجدين المرشحين. وقورنت النتائج التي أسفرت عنها هذه المجموعات بتلك المتعلقة بالمجموعة المرجعية المكونة من 50 طفلا تتراوح أعمارهم بين سنة و5 سنوات تم تطعيمهم في سنة 2015-2016 بجرعتين قياسيتين من لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2. **الرضع:** تم تطعيم 574 رضيعاً من عمر 18 إلى 22 أسبوعاً بجرعة منخفضة واحدة أو جرعة عالية واحدة من أحد اللقاحين المستجدين المرشحين؛ وتلقت كل مجموعة فرعية من هذه المجموعات (n = 50) في كل مجموعة، سواء كانت جرعة منخفضة أو عالية، بإجمالي 200 في المجموع) جرعة ثانية. وتمت مقارنة نتائج هذه المجموعات مع 110 من الرضع الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و22 أسبوعاً تم تطعيمهم في 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 وكل من اللقاحين المستجدين المرشحين بشكل جيد من قبل المجموعات المشاركة في الدراسة، ولم يتم تسجيل أي أحداث ضارة خطيرة على أنها مرتبطة سبباً بالتطعيم.

اللقاح المستجد
المرحلة الثانية، بنما
(الأطفال والرضع)،
مقارنة بالمجموعات
المرجعية التي تلقت
لقاح شلل الأطفال
الفموي أحادي
التكافؤ من النمط 2
النتائج المنشورة في
مجلة The Lancet

الاستمناح: تم استيفاء معيار عدم الدونية المعتمد للحماية المصلية عند الرضع في اليوم 28 لجميع المرشحين الجدد للجرعات المنخفضة والجرعات العالية من اللقاح المستجد بعد جرعة واحدة، باستثناء الجرعة المنخفضة لللقاح المستجد المرشح 1. بعد جرعة ثانية من اللقاح، كانت كل من الحماية المصلية ومعدلات الانقلاب المصلي عالية بشكل موحد في مجموعات اللقاحين المستجدين المرشحين. **الإفراز الفيروسي (ذرف):** كان تحليل عينات البراز جارياً حين نشر الدراسة، ولكن أشارت البيانات الأولية إلى أنه في الوقت الذي كانت فيه معدلات الإفراز في اليوم السابع متشابهة بالنسبة لللقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 واللقاحين المستجدين المرشحين، كان معدل الإفراز أقل بكثير للقاحين المستجدين المرشحين مقارنةً بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ، وكان ذلك واضحاً لدى الرضع في اليوم الثامن والعشرين. كان تحليل عينات البراز جارياً وقت تقديم الوثيقة ونشرها؛ وسيتم نشر البيانات الكاملة **الاستقرار الوراثي:** كان تحليل عينات البراز جارياً وقت تقديم الوثيقة ونشرها؛ وسيتم نشر البيانات الكاملة بشكل منفصل لكل من الإفراز والاستقرار الوراثي وسيتم تحديث هذا الجدول بعد ذلك.

ما الذي أثبتته التجارب التي أجريت في إطار التطوير السريري لللقاح المستجد بخصوص لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2؟

بالإضافة إلى إثبات المأمونية القابلة للمقارنة والاستمناح والاستقرار الجيني المعزز لللقاح المستجد مقارنة مع لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، أضافت هذه التجارب أيضاً أدلة مهمة إلى مجموعة البيانات التي تُظهر أن لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ آمن وفعال. وهناك دراسات إضافية لللقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 التي هي جزء من إطار التطوير السريري لللقاح المستجد، ولكن لم تناقش في هذه الوثيقة لأنها لم يتم استخدامها في تجارب المقارنة، وتعزز أيضاً مأمونية لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 واستمناحه. ومن الأمثلة على ذلك دراسة أجريت في ليتوانيا قامت بإخضاع أطفال، تم تطعيمهم بلقاح شلل الأطفال المعطل، للتطعيم بلقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2، وأثبتت قدرة لقاح شلل الأطفال الفموي أحادي التكافؤ من النمط 2 على تحفيز المناعة المعوية وتوفير الحماية المصلية ضد فيروس شلل الأطفال من النمط 2.⁸

الخطوات التالية والمزيد من المعلومات

سيجري تحديث هذه الوثيقة حين استكمال الدراسات و/أو كلما أصبحت المعلومات متاحة للجمهور. وإلى ذلك الحين يمكنكم الاطلاع على جميع البحوث العلمية والبيانات حول اللقاح المستجد، بما في ذلك جميع المنشورات التي استعرضها الأقران وتقرير تقييم توصية اللقاح المستجد بموجب بروتوكول EUL، يرجى زيارة صفحة اللقاح المستجد على موقع المبادرة العالمية لاستئصال شلل الأطفال:

⁸ للمزيد من التفاصيل، انظر:

<http://polioeradication.org>/اللقاح المستجد. ويمكنك مراسلة [اللقاح المستجد@who.int](mailto:who.int@المستجد) بشأن أية أسئلة أخرى.