

нОПВ2: Резюме в отношении ее клинической разработки Обновление на июнь 2022 г.

Содержание

Что такое нОПВ2 и для чего она нужна?	1
Как была разработана нОПВ2?	2
Таблица 1. Модификации генома вируса мОПВ2 для создания нОПВ2 с1, штамма-кандидата нОПВ2, отобранного для полной клинической разработки и представления для включения в Систему применения в условиях чрезвычайных ситуаций (EUL).....	3
Какая научная клиническая схема использовалась для тестирования нОПВ2 и ее сравнения с мОПВ2?	4
Таблица 2. Краткий обзор схемы клинической разработки нОПВ2	5
Что продемонстрировали эти исследования в отношении безопасности, иммуногенности и генетической стабильности нОПВ2?	5
Таблица 3. Основные испытания в отношении нОПВ2: резюме результатов по каждому из них	6
Что эти исследования нОПВ2 продемонстрировали в отношении мОПВ2?.....	10
С какими другими исследованиями следует ознакомиться (в дополнение к основным исследованиям, связанным с клинической схемой изучением нОПВ2)?.....	10
Таблица 4: Исследования в отношении нОПВ2, с которыми следует ознакомиться	10
Последующие шаги и дополнительная информация	12

Что такое нОПВ2 и для чего она нужна?

Оральные полиомиелитные вакцины (ОПВ), используемые для предотвращения или прерывания вспышек полиомиелита, содержат аттенуированные (ослабленные) штаммы живого полиовируса. Ослабленный вакцинный вирус индуцирует защитный иммунитет против паралитического полиомиелита посредством образования антител. Кроме того, он размножается в кишечнике человека и выделяется, главным образом, со стулом. Эта репликация и выделение вируса в большинстве случаев полезны: поскольку вакцинный вирус индуцирует местный иммунитет в месте репликации вируса (в кишечнике) и выделяется в течение нескольких недель, таким образом в течение этого периода он может передаваться между людьми в сообществе, обеспечивая проведение вторичной или «пассивной» иммунизации против полиомиелита.

Однако в редких случаях вирусы ОПВ могут мутировать таким образом, что они восстанавливают свою вирулентность, которая становится сравнимой с дикими полиовирусами. Поскольку эти полиовирусы происходят из аттенуированного вакцинного вируса, их называют вакцино-родственными полиовирусами, или ВРПВ. В территориях с постоянно низким коллективным иммунитетом к полиовирусам ВРПВ могут циркулировать среди местного населения, и тогда их называют **циркулирующими вакцино-родственными**

полиовирусами, или цВРПВ^{1,2,3}. Новая оральная полиомиелитная вакцина 2 типа или нОПВ2 представляет собой модифицированную версию моновалентной оральной полиомиелитной вакцины 2 типа (мОПВ2), оральной полиомиелитной вакцины, которая использовалась при реализации ответных мер на вспышки, вызванные цВРПВ 2 типа, возникавшие после глобального «перехода» от использования трехвалентной ОПВ (тОПВ) на использование бивалентной ОПВ (бОПВ) при проведении плановой иммунизации⁴. нОПВ2 сходна с мОПВ2, но она имеет повышенную генетическую стабильность, полученную в результате модификаций целевых участков генома вакцинного штамма. Повышенная генетическая стабильность вакцины может помочь уменьшить риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и снизить вероятность появления нового типа цВРПВ 2, при этом сохраняя иммунную защиту, которую обеспечивает оригинальная вакцина. Это обеспечивает, что польза, связанная с использованием оральной полиомиелитной вакцины (т.е. индивидуальная и коллективная защита), может сохраняться, в то же время значительно снижая вероятность мутаций, которые могут привести к вирулентности вакцинного вируса, а это означает, что нОПВ2 может помочь снизить риск продолжения вспышек цВРПВ2.

Как была разработана нОПВ2?

Первоначальные мероприятия по разработке нОПВ2 начались более десяти лет назад под руководством консорциума экспертов, которые ранее проводили исследования для того, чтобы понять молекулярную основу аттенуации вакцинных штаммов ОПВ, а также генетических мутаций, которые привели к тому, что в некоторых случаях эти вакцинные штаммы стали вирулентными⁵. Эти знания были использованы для получения вакцинных штаммов нОПВ2, которые сохраняли основные характеристики вакцины мОПВ2 (т.е. аттенуацию, антигенные и иммуногенные характеристики) при одновременном повышении ее генетической стабильности

¹ ВРПВ определяются как штаммы вируса ОПВ, отличающиеся >1% (или >=10 изменений нуклеотидов в отношении типов 1 и 3) или > 0,6 % (>= 6 изменений нуклеотидов в отношении типа 2) от полной геномной области VP1 соответствующего штамма ОПВ. Источник: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf, accessed 3 January 2021). Обратите внимание, что пороговое значение для типа 2 ниже, что позволит обеспечить раннее выявление вспышек, вызванных цВРПВ2. (Source: 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 Примечание. Этот тип отличается от вакциноассоциированного паралитического полиомиелита или ВАПП. ВАПП — это редкое побочное проявление, связанное с вакцинацией против полиомиелита, которое возникает у реципиентов ОПВ или их близких контактов. Риск возникновения ВАПП наиболее высок после введения первой дозы и резко снижается при введении последующих доз. Источник: Lopalco PL, 2017.

³ цВРПВ определяются, как изоляты ВРПВ, в отношении которых имеются данные о передаче их от человека человеку среди местного населения. Более конкретно, они генетически связаны с ВРПВ, которые были изолированы: i) как минимум у двух лиц (не обязательно случаев ОВП), которые являются прямыми (т. е., домашними) контактами, ii) из одной индивидуальной и одной или более проб из окружающей среды (ОС), или iii) из двух или более проб из ОС, если они были собраны более чем в одной точке сбора проб из ОС (зоны покрытия которых не перекрываются), или в одном месте, если интервал между сборами проб был более двух месяцев. Источник: Global Polio Eradication Initiative. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV): GPEI guidelines. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Aug2016_EN.pdf, accessed 3 January 2021).

⁴ Более детальную информацию по «переходу» см.: World Health Organization. *Weekly Epidem Rec.* 11 Dec 2015; 90(50):681-700 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254536/WER9050.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, accessed 26 May 2022). Детальную информацию по протоколам реагирования на вспышки, вызванные полиовирусом 2 типа с использованием мОПВ2, пожалуйста, смотрите ранее выпущенные протоколы реагирования, такие как: Global Polio Eradication Initiative. *Standard operating procedures: Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2: Protocol for poliovirus type 2, effective 01 November 2017 until 30 April 2018.* Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/01/pol-sop-responding-polio-event-outbreak-part2-20180117.pdf>, accessed 26 May 2022).

⁵ Партнерами программы по нОПВ2 являются: PT Bio Farma, Университет Антверпена, Программа по борьбе с инфекционными заболеваниями в развивающихся странах (FIDEC), icddr, b, ПОТЗ, Калифорнийский университет, Сан-Франциско, Национальный институт биологических стандартов и контроля Великобритании, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, а также партнерские агентства Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (Всемирная организация здравоохранения, Ротари, Центры США по контролю и профилактике заболеваний, ЮНИСЕФ, Фонд Билла и Мелинды Гейтс и Гави).

(т.е. снижение риска потери вакцинным вирусом аттенуации в ключевых участках, связанных с вирулентностью).

В то время как были разработаны два кандидата, после всесторонней оценки доклинической, клинической и производственной информации по вакцинам-кандидатам был выбран один кандидат (часто называемый нОПВ2- кандидат или с1)⁶. Выбранный штамм несет в себе ключевые модификации генома (по сравнению с мОПВ2). Эти модификации были протестированы с помощью ряда доклинических методов (например, серийного пассирования, анализа клеточных культур, используемых для оценки температурной чувствительности, тестирования на моделях трансгенных мышей) до начала клинической разработки в 2017 г. Дополнительная информация о модификациях для выбора штамма нОПВ2 приведена в Таблице 1 для справки⁷.

Таблица 1. Модификации генома вируса мОПВ2, предпринятые для создания нОПВ2 с1, штамма-кандидата нОПВ2, отобранного для полной клинической разработки и включения в Систему применения в условиях чрезвычайных ситуаций (EUL)

Модификация	Научное обоснование
Реструктурированная, генетически стабилизированная структура «стебель-петля» РНК в 5'-некодирующей области, известной как домен V или <i>domV</i> , называемой S15domV	Эта область является основным детерминантом аттенуации ОПВ2 и часто служит «привратником», который ведет к другим мутациям. Для вируса мОПВ2 существует одна специфическая мутация А-Г в нуклеотиде 481, которая приводит к повышенной устойчивости к температуре и делает вирус более нейровирулентным. Генетически стабилизированный S15domV был разработан для того, чтобы избежать потери аттенуации из-за мутаций в домене V.
Перемещение и изменение важного элемента репликации, называемого цис-действующим элементом репликации, в 5'-нетранслируемой области (cre5)	Это уменьшает частоту эпизодов рекомбинации. Без этой мутации единичный эпизод рекомбинации с другим вирусом потенциально может привести к замене <i>domV</i> , описанной выше, неаттенуированным <i>domV</i> другого вируса,

⁶ При тестировании среди младенцев и детей в фазе II в Панаме (M5a и M5b) второй из двух штаммов-кандидатов нОПВ2 едва соответствовал критерию в отношении иммуногенности (в частности, серозащите) при более низкой дозе и, таким образом, этот штамм-кандидат (кандидат 2 или нОПВ2 с2) не был передан для дальнейшей клинической разработки и направления в ВОЗ для включения в систему для применения в условиях чрезвычайных ситуаций (EUL). Подробнее см.: 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32540-X).

⁷ Как будет описано далее в этом документе, в клиническую разработку в 2017 году были включены две вакцины-кандидаты нОПВ2. Модификации, описанные в Таблице 1, относятся к вакцине нОПВ2 кандидату 1, которая в конечном счете была выбрана для дальнейшей клинической разработки и представления для применения в рамках системы EUL. В отношении кандидата 2 молчание некодирующие модификации, проведенные в капсиде (VP1-4), были разработаны для снижения способности к репликации и, возможно, для улучшения стабильности аттенуированного фенотипа, а также для снижения передачи. Чтобы узнать больше о модификациях вакцины-кандидата 1, описанных в этой Таблице, см.: 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. For more complete details on the modifications to candidate 2, see 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. The candidate 1 and candidate 2 modifications are also summarized in Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, on behalf of the nOPV2 Working Group. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*. 2022 Mar 17; S0264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050.

	в результате чего полученный рекомбинантный вирус потеряет свою аттенуацию и станет более пригодным для репликации. С этим перемещением и модификацией <i>cre</i> одиночный эпизод рекомбинации, который заменяет <i>domV</i> нОПВ2, также удалит <i>cre</i> , ингибируя репликацию вируса и тем самым делая вирус нежизнеспособным и неинфекционным.
Введение замен двух аминокислот: High Fidelity (D53N) и Rec 1 (K38R) в вирусную РНК-зависимую полимеразу РНК (3Dpol)	Чтобы ограничить адаптивную способность вируса за счет снижения уровня мутаций и улучшения точности репликации (в случае с D53N) и уменьшения частоты рекомбинации (в случае с K38R).

Какая научная клиническая схема использовалась для тестирования нОПВ2 и ее сравнения с мОПВ2?

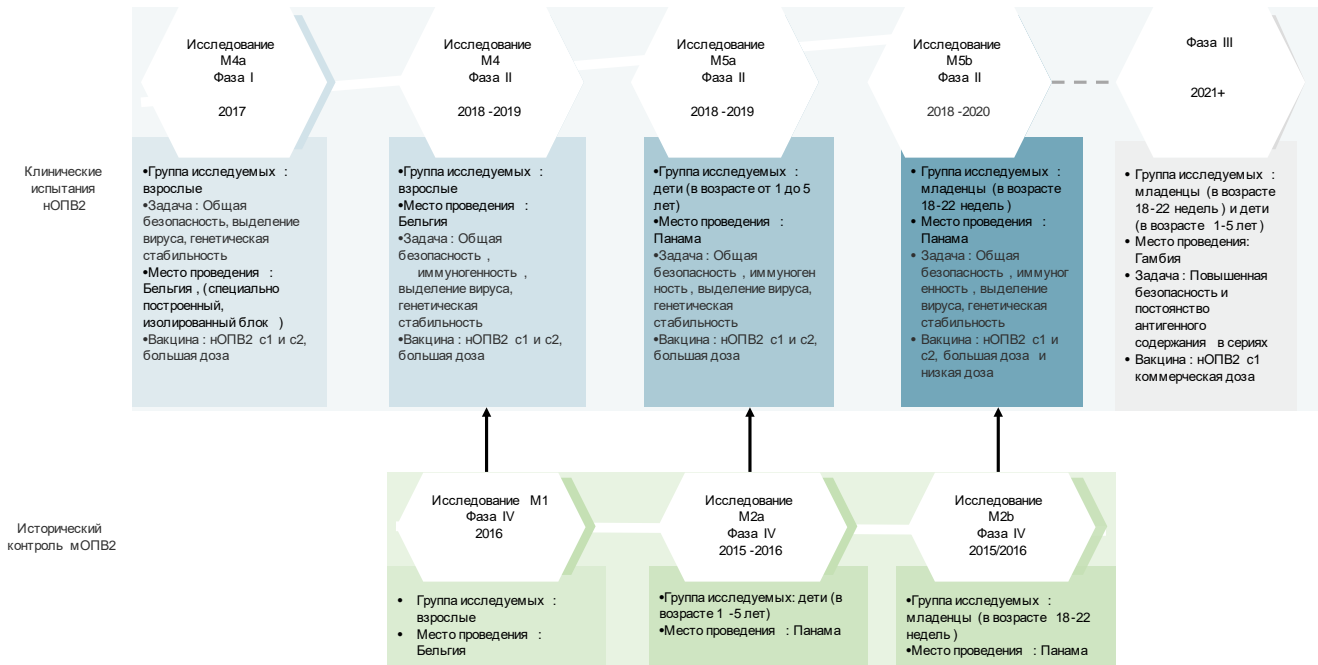
Схема клинической разработки нОПВ2 была разработана не только для оценки безопасности, иммуногенности и генетической стабильности нОПВ2 в различных популяциях, но и для проведения сравнительной оценки нОПВ2 и мОПВ2. Схема оценивала нОПВ2 в различных популяциях, кульминацией которой стали исследуемые популяции, которые наиболее близко представляют целевую группу для нОПВ2: дети и младенцы с анамнезом ОПВ и вакцинации с применением ИПВ. В испытаниях, в которых сравнивались мОПВ2 и нОПВ2, нОПВ2 сравнивалась с историческими контрольными группами, получившими лицензированную вакцину мОПВ2, с использованием аналогичных схем исследования. В 2015-2016 гг. в качестве не параллельных испытаний были проведены исторические контрольные испытания мОПВ2 для будущего сравнения ее с нОПВ2. Это было сделано в ожидании рекомендаций по контейменту в отношении мОПВ2, которые должны были вступить в силу в 2016 г. в связи с изъятием вакцины из национальных календарей прививок, что не позволило бы использовать мОПВ2 при проведении клинических испытаний⁸.

Для обеспечения достаточной статистической достоверности при подготовке выводов о том, были ли соблюдены критерии не меньшей эффективности по сравнению с мОПВ2, было определено число субъектов, включенных в каждое исследование для сравнения. Уникальной особенностью испытаний были обширное последующее наблюдение и сбор проб стула: для долгосрочной оценки безопасности младенцев наблюдали в течение приблизительно 6 месяцев после вакцинации. Кроме того, в ходе проведения различных исследований было собрано от 14 до 28 проб стула от субъекта, что позволило провести детальную оценку выделения вируса и его генетической стабильности. Этот беспрецедентный масштаб выборки и уровень тщательности проведения исследований помогли получить максимально надежную базу данных и обеспечить уверенность в выводах исследований.

В таблице ниже представлены наиболее важные аспекты схемы.

⁸ Рекомендации по контейменту вступили в силу в 2016 г., вслед за переходом от применения тОПВ к применению БОПВ. См: WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208872/WHO_POLIO_15.05_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, accessed 26 May 2022).

Таблица 2. Краткий обзор схемы клинической разработки нОПВ2



Источник: Macklin G, Peak C, Eisenhower M, Kurji F, Mach O, Konz J, Gast C, Bachtiar NS, Bandyopadhyay AS, and Zipursky S, от имени рабочей группы по нОПВ2. Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel oral polio vaccine type 2 (nOPV2) experience. Vaccine. 2022 Mar 17; SO264-410X(22)00195-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.050. Рис. 1. План клинической разработки нОПВ2. Дополнительные исследования фазы II и контрольные испытания, которые не были приоритетными для представления данных для EUL, на этом рисунке не показаны, но описаны в тексте этой статьи и далее в этом документе.

Что продемонстрировали эти исследования в отношении безопасности, иммуногенности и генетической стабильности нОПВ2?

Основные выводы относительно исследований изложены ниже. Подробное резюме результатов каждого испытания представлено в Таблице 3.

Безопасность: Данные этих исследований показывают, что нОПВ2 хорошо переносится взрослыми, детьми младшего возраста и младенцами. На основании имеющихся данных проблем с безопасностью выявлено не было.

Иммунная защита (иммуногенность): Иммунный ответ измеряют посредством определения уровня серозащиты, сероконверсии и путем определения уровней нейтрализующих антител. Не менее эффективная серозащита была установлена как для низких, так и для больших доз нОПВ2 (т.е. существенной разницы в показателях серозащиты между нОПВ2 и мОПВ2 не было). Во всех исследованиях нОПВ2 продемонстрировала выраженный иммунный ответ с высокими уровнями сероконверсии, сопоставимыми с мОПВ2.

Генетическая стабильность: Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на повышенную генетическую стабильность нОПВ2 по сравнению с мОПВ2. Для оценки генетической стабильности исследователи использовали метод секвенирования нового поколения (NGS) для проведения анализа генома полиовируса как из партий вакцины, так и выделенного из стула, после вакцинации против полиовируса, и описывали наличие и особенности любых идентифицированных полиморфизмов (т.е. вариаций генома

вакцинового вируса нОПВ2). Имеющиеся на сегодня результаты показали, что модификации нОПВ2 оставались интактными; более детальную информацию по методике NGS можно найти в 2022 *npj Vaccines paper*, в которой описывается, как NGS использовалось при проведении анализа проб стула, а также в 2021 *Vaccine paper*, в которой описано, как NGS может использоваться для идентификации и анализа полиморфизмов в произведенных сериях вакцины. Для оценки фенотипической стабильности исследователи использовали общепринятый метод оценки потери аттенуации вакцинным вирусом: мышинные модели, полученные в результате тестирования, проводимого ВОЗ перед выпуском серий ОПВ, которые используются для оценки нейровирулентности полиовирусов (т.е. для оценки показателей паралича среди трансгенных мышей после введения в спинной мозг выделенного амплифицированного вируса). Используя эту мышиную модель, можно было сравнить вакцинные вирусы, выделенные из проб стула участников исследования после вакцинации мОПВ2 или нОПВ2. У участников, получивших мОПВ2, выделенный вакцинный вирус обычно вызывал высокие уровни паралича у мышинной модели приблизительно через 7 дней. Напротив, выбранный кандидат нОПВ2, кандидат 1, продемонстрировал ограниченный паралич у мышей, ассоциируемый с пробами стула, полученными в ходе исследований, независимо от возраста участников исследования (взрослых и детей, дополнительные данные в отношении младенцев будут предоставлены позднее).

Выделение: Данные исследований, проведенных среди взрослых, показали сопоставимые с мОПВ2 показатели, и практически все участники исследований прекращали выделение вируса в течение 28 дней после вакцинации. В то время как дополнительные данные ожидаются, данные исследования M5a, опубликованные в журнале *Lancet*, показали, что среди детей в возрасте 1–5 лет наблюдается одинаковое количество детей, выделяющих вирус независимо от того, получали ли они мОПВ2 или одну большую дозу одной из нОПВ2-кандидатов; однако среди детей наблюдались значительно более высокие пиковые титры выделения после одной большой дозы любой из вакцин-кандидатов нОПВ2, чем после введения одной дозы мОПВ2. Наконец, среди младенцев при введении более низкой дозы уровень выделения после применения нОПВ2 был сопоставим с мОПВ2 на пике выделения (первые 2 недели); однако доля младенцев, которые выделяли нОПВ2, была ниже, чем в контрольной группе мОПВ2 на 4-й неделе, что указывает на вероятно более короткую продолжительность выделения.

Таблица 3. Основные испытания в отношении нОПВ2: резюме результатов по каждому из них

Исследование	Резюме и основные результаты
<p>нОПВ2 Фаза I, Бельгия, взрослые (также называется исследование M4a) Результаты испытания опубликованы в журнале <i>The Lancet</i></p>	<p>Детали исследования: В 2017 году 30 взрослых, ранее вакцинированных только ИПВ, были вакцинированы большой дозой (10⁶ дозы микроорганизма, которая инфицирует 50% клеток или CCID50) одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2 (по 15 человек в каждой из двух групп).</p> <p>Безопасность: Обе вакцины-кандиды нОПВ2 хорошо переносились взрослыми, которым ранее вводили только ИПВ, серьезных побочных проявлений⁹ зарегистрировано не было.</p>

⁹ Примечание. Серьезное побочное проявление определяется как любое неблагоприятное медицинское проявление при применении любой дозы: приводящее к смерти; требующее госпитализации в стационар или продления текущей госпитализации; приводящее к стойкой или значительной инвалидности или нетрудоспособности; угрожающее жизни; приводящее к врожденной аномалии или врожденному дефекту. Термин «тяжелое» не является синонимом серьезного. В английском языке «тяжелый» используется для описания интенсивности (тяжести) конкретного эпизода (например, «легкий», «умеренный» или «тяжелый»); однако сам эпизод может иметь относительно небольшое медицинское значение (например, сильная головная боль). Серьезность (не тяжесть), которая основана на критериях исхода состояния пациента/эпизода или действия, служит ориентиром для определения обязательств отчетности в соответствии с нормативными требованиями. Источник: Safety Monitoring of Medical Products: Reporting system for the general public. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336225/9789241503198-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, accessed 26 May 2022).

Исследование	Резюме и основные результаты
<p>Дополнительные данные по иммуногенности в отношении иммунного ответа в кишечнике (включая IgA) опубликованы в <i>Journal of Infectious Diseases</i></p> <p>Дополнительные данные по генетической стабильности опубликованы в <i>npr Vaccines</i> (для проведения этого анализа данные нОПВ2 Фазы I/M4a были скомбинированы с данными Фазы II/M4; более детальную информацию см. в разделе Фаза II/M4)</p>	<p>Иммуногенность: Обе вакцины-кандидаты нОПВ2 были иммуногенны. Через 28 дней после вакцинации наблюдались высокие показатели сероконверсии в обеих группах, и все участники имели серо-защитные титры антител. Кроме того, оценка была проведена Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, и ее результаты опубликованы в <i>Journal of Infectious Diseases</i>, которые показали небольшой, но определяемый подъем уровня специфических для полиомиелита IgA антител в отношении обеих вакцин-кандидатов после прямого измерения титров антител в пробах стула участников.</p> <p>Выделение вируса: Вакцинный вирус был выявлен в пробах стула всех 15 участников, получивших вакцину-кандидат 1, и 13 участников (87% of), получивших вакцину-кандидат 2. В среднем выделение вируса прекратилось через 23 дня после введения вакцины-кандидата 1 и через 12 дней после введения вакцины-кандидата 2.</p> <p>Генетическая стабильность: Тестирование проб стула участников на предмет определения нейровирулетности в мышинных моделях продемонстрировало отсутствие признаков повышения вирулетности в домене V 5'-нетранслируемого участка, месте первичного детерминанта аттенуации в отношении ОПВ2 Сэбин (нуклеотид 481). Кроме того, среди 15 проб, полученных от участников, получивших вакцину-кандидат 1, были сохранены все генетические модификации, внесенные в вакцину-кандидат 1.</p>
<p>нОПВ2 Фаза II, Бельгия (также называется исследование M4), сравниваемое с историческими контролями мОПВ2 Фазы IV (исследование M1)</p> <p>Все группы взрослых</p> <p>Общие результаты исследования опубликованы в <i>The Lancet</i></p>	<p>Детали исследования: В 2018-19 гг. взрослым, которым ранее были привиты ОПВ, была введена одна или две большие дозы одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2 (по 50 человек в каждой из четырех групп). Взрослым, которых ранее вакцинировали только ИПВ, вводили либо две большие дозы нОПВ2 кандидата 1 (n=17), две большие дозы нОПВ2 кандидата 2 (n=16), или плацебо (n=17). Чтобы добиться не меньшей эффективности, чем в случае применения мОПВ2, результаты исследований групп сравнивали с результатами 100 взрослых, вакцинированных в 2016 г. одной или двумя стандартными дозами мОПВ2. Как и исследуемые группы, в которых применяли нОПВ2, эти контрольные группы мОПВ2 также ранее были вакцинированы как ИПВ, так и ОПВ.</p> <p>Безопасность: мОПВ2 и обе вакцины-кандидаты нОПВ2 хорошо переносились участниками без серьезных побочных проявлений или изъятий из исследования, которые были бы связаны с вакцинацией.</p>

Исследование	Резюме и основные результаты
<p>Дополнительные данные о генетической стабильности опубликованы в <i>npi Vaccines</i></p>	<p>Иммуногенность: Уровни серозащиты были высокими как на исходном уровне, так и после вакцинации с применением обеих вакцин-кандидатов нОПВ2, и продемонстрировали сравнимый с мОПВ2 уровень защиты. Средние титры защитных антител был сходным во всех вакцинированных когортах, независимо от применения нОПВ2 или мОПВ2.</p> <p>Выделение вируса: Вирусы мОПВ2 и обоих кандидатов нОПВ2 выделялись со стулом на одном и том же уровне у всех участников, которым ранее вводилась ОПВ, и практически у всех участников исследования выделение прекратилось к концу 28-дневного периода наблюдения. Выделение было выше у участников, вакцинированных только ИПВ, особенно после введения первой дозы (как и ожидалось, поскольку ИПВ практически не индуцирует первичный кишечный иммунитет). После введения второй дозы число реципиентов, выделяющих вирус, и величина экскреции вируса были ниже, чем после введения первой дозы, что указывает на то, что одна доза любой из вакцин-кандидата нОПВ2 индуцировала кишечный иммунитет у реципиентов, которые ранее были вакцинированы только ИПВ.</p> <p>Генетическая стабильность: Как и при проведении исследования фазы I секвенирование вакцинного вируса из проб стула участников не показало реверсии в генетически стабилизированном участке первичной аттенуации (домен V) ни у одной из вакцин-кандидатов нОПВ2. В отношении нОПВ2 с1 не наблюдалось мутаций в перемещенном цис-действующем элементе, и не наблюдались варианты, соответствующие реверсии в местах модификации 3D-полимеразы Rec1/K38R или Nifi/D53N.</p> <p>В дополнение к результатам генетической стабильности, опубликованным в журнале <i>The Lancet</i>, в котором сравнивались когорты М4 и М1, в <i>npi Vaccines</i> был опубликован анализ, сравнивающий когорты М4а и М4 с когортой М3 (контрольные дети в отношении мОПВ2, ранее вакцинированные только ИПВ). Это исследование позволило оценить генетическую стабильность двух вакцин-кандидатов нОПВ2 среди взрослых, которые ранее были вакцинированы как ИПВ, так и ОПВ, а затем сравнить их с мОПВ2. Секвенирование методом нового поколения (NGS) проб стула не показало наличия реверсии в домене V, а тестирование в отношении нейровирулентности на мышинных моделях показало, что обе вакцины-кандидата нОПВ2 значительно менее вероятно, чем Сэбин-2, будут эволюционировать в сторону значительной вирулентности цВРПВ2.</p>
<p>нОПВ2 Фаза II, Панама (М5а и М5б, дети и младенцы), в сравнении с историческими контролями мОПВ2 Фаза IV (М2а и М2б, дети и младенцы) Общие результаты исследования</p>	<p>Детали исследования: В 2018-2019 гг. были проведены исследования относительно сравнения вакцин-кандидатов нОПВ2 с мОПВ2 среди детей и младенцев. В группах нОПВ2 и исторической контрольной группе мОПВ2 все дети полностью получили курс вакцинации против полиомиелита с применением либо тОПВ, либо ИПВ. В группах нОПВ2 вводились обе вакцины-кандидаты в большой и низкой дозах, чтобы охватить диапазон дозировок, испытанных на практике, от первых использований (большая доза) до конца срока годности (низкая доза).</p> <p><i>Дети:</i> 101 ребенок в возрасте от 1 до 5 лет были вакцинированы двумя высокими дозами одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2. Результаты, полученные в этих</p>

Исследование	Резюме и основные результаты
<p>опубликованы в <i>The Lancet</i></p> <p>Дополнительный анализ выделения вируса среди когорт младенцев был опубликован в <i>Journal of Infectious Diseases</i></p> <p>Дополнительный анализ генетической стабильности и предварительной рекомбинации среди когорт детей опубликован в <i>nprj Vaccines</i></p>	<p>группах, сравнивались с исторической контрольной группой – 50 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, вакцинированной двумя стандартными дозами мОПВ2 в 2015 – 2016 гг. <i>Младенцы</i>: 574 младенцев в возрасте от 18 до 22 недель были вакцинированы одной низкой или одной большой дозой одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2; подгруппа каждой из этих групп (50 детей в каждой группе, с применением большой или низкой доз, всего 200 человек) получили вторую дозу. Результаты, полученные в этих группах, сравнивались с результатами 110 младенцев в возрасте от 18 до 22 недель, вакцинированными в 2015-2016 гг. одной дозой мОПВ2, одна из подгрупп (50 человек) получила вторую дозу мОПВ2.</p> <p>Безопасность: мОПВ2 и обе вакцины-кандидаты нОПВ2 хорошо переносились всеми возрастными когортами, принимавшими участие в исследовании; серьезных побочных проявлений, имеющих причинно-следственную связь с применением вакцины, обнаружено не было.</p> <p>Иммуногенность: Установленный критерий обеспечения не меньшей эффективности на 28-й день серозащиты после введения одной дозы для младенцев был соблюден в отношении всех низких и больших доз новых вакцин-кандидатов ОПВ2, за исключением низкой дозы вакцины-кандидата 2 нОПВ2. После введения второй дозы вакцины уровни серозащиты и сероконверсии были одинаково высокими во всех группах, получивших вакцины-кандидаты нОПВ2.</p> <p>Выделение вируса: На момент публикации в журнале <i>Lancet</i> анализ проб стула все еще продолжался; данные детального анализа проб, полученных от младенцев, были позднее опубликованы в <i>Journal of Infectious Diseases</i>. Расчетные уровни выделения вируса, определяемые как вирусная РНК и инфекционный вирус, были либо одинаковыми, либо чаще ниже в отношении нОПВ2, чем в отношении мОПВ2, в течение периода сбора проб после вакцинации в случаях применения как больших, так и низких доз. В то время как выделение вируса мОПВ2 и нОПВ2 было одинаковым в первую неделю после вакцинации, доля выделения на 28-й день была значительно ниже в отношении обеих вакцин-кандидатов нОПВ2, чем в отношении мОПВ2. Кроме того, уровни выделения были ниже после введения вторых доз как мОПВ2, так и нОПВ2, что указывает на то, что первые дозы мОПВ2, как и каждая из вакцин-кандидатов нОПВ2, индуцировали кишечный иммунитет.</p> <p>Генетическая стабильность: Пробы стула, полученные от детей в возрасте от 1 года до 5 лет при проведении испытаний М2 и М5, были в дальнейшем проанализированы относительно генетической стабильности выделяемого вируса, и результаты этого исследования были опубликованы в <i>nprj Vaccines</i>. Модифицированные тесты на нейровирулентность у трансгенных мышей (mTgmNVT) показали значительно сниженную вероятность развития паралича у мышей от вируса, полученного от реципиентов нОПВ2-с1, по сравнению с реципиентами мОПВ2 (скорректированное отношение шансов [aOR] = 0,001, 95% ДИ <0,001, 0,121, p = 0,0060). Для оценки стабильности генома также было проведено секвенирование нового поколения (NGS) полноразмерного генома полиовируса, выделенного со стулом. Анализ NGS показал, что модификации нОПВ2 сохранялись при репликации вируса в кишечнике: не было обнаружено полиморфизмов, соответствующих повышенной вирулентности, в домене</p>

Исследование	Резюме и основные результаты
	<p>V S15 выделенного нОПВ2-с1, и не было мутаций, влияющих на модифицированные участки K38R/Rec1 или D53N/Hifi3 3D-полимеразы.</p> <p>Рекомбинация: Для чтения карты проб стула детей в отношении основных вирусов (эталонный вирус Сэбина 2, а также вирус Сэбина 1, вирус Сэбина 3 и неполиомиелитные энтеровирусы) использовались карты кратности наблюдения. Рекомбинантные вирусы не наблюдались. Как отмечается в публикации <i>nprj Vaccines</i>, рекомбинация будет оцениваться более всесторонне при проведении предстоящего анализа когорт младенцев клинических испытаний M2 и M5.</p>

Что эти исследования нОПВ2 продемонстрировали в отношении мОПВ2?

Помимо демонстрации сопоставимой безопасности, иммуногенности и повышенной генетической стабильности нОПВ2 по сравнению с мОПВ2, эти испытания также позволили получить дополнительно существенные данные, демонстрирующие, что мОПВ2 является безопасной и иммуногенной вакциной. Дополнительные исследования мОПВ2, которые являются частью схемы клинической разработки нОПВ2, но не обсуждаются в этом документе, поскольку они не использовались в сравнительных испытаниях, также подтвердили безопасность и иммуногенность мОПВ2. Одним из примеров является исследование M3 в Литве, в котором оценивали вакцинированных ИПВ детей, которым вводилась контрольная доза мОПВ2, и в ходе которого была продемонстрирована способность мОПВ2 индуцировать кишечный иммунитет и обеспечивать серозащиту против полиовируса 2 типа¹⁰.

С какими другими исследованиями следует ознакомиться (в дополнение к основным исследованиям, связанным с клинической схемой изучения нОПВ2)?

В дополнение к исследованиям, которые являются частью основной клинической разработки нОПВ2 (описанных выше и выделенных жирным шрифтом ниже), имеются другие известные исследования, посвященные изучению ключевых моментов в отношении нОПВ2. Пожалуйста, ознакомьтесь с приведенной ниже таблицей в отношении других исследований, с которыми следует ознакомиться.

Таблица 4. Исследования в отношении нОПВ2, с которыми следует ознакомиться

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
<p>Описание модификаций, внесенных в отношении генома вируса нОПВ2 при создании нОПВ2 кандидата 1 (выбранного для клинической разработки и для включения в систему ВОЗ применения в условиях чрезвычайных ситуаций)</p>	<p>Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence (Разработка живой аттенуированной вакцины против полиомиелита для предотвращения восстановления вирулентности)</p>
<p>Описание модификаций, внесенных в отношении генома вируса нОПВ2 для создания нОПВ2 кандидата 2</p>	<p>Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization (Разработка новой оральной вакцины против полиомиелита для ликвидации в ходе реализации плана завершающего этапа с использованием деоптимизации кодонов)</p>

¹⁰ Для получения дополнительных данных см.: 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.

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
<p>Общие результаты исследований Фазы I (данные исследования М4а, проведенного среди здоровых взрослых в Бельгии)</p>	<p>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 (Безопасность и иммуногенность двух новых живых аттенуированных моновалентных (серотип 2) оральных полиовирусных вакцин среди здоровых взрослых: двойное слепое одноцентровое исследование фазы 1)</p>
<p>Дополнительные данные иммуногенности в отношении реакций кишечных антител, включая IgA (из исследования М4а, проведенного среди здоровых взрослых, Бельгия)</p>	<p>Intestinal Antibody Responses to 2 Novel Live Attenuated Type 2 Oral Poliovirus Vaccines in Healthy Adults in Belgium (Индукция кишечных антител в ответ на введение 2 новых живых аттенуированных оральных вакцин против полиомиелита 2 типа здоровым взрослым в Бельгии)</p>
<p>Общие результаты испытания в Фазе II (Сравнение данных исследований М4 и М1, здоровые взрослые, Бельгия)</p>	<p>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 (Безопасность и иммуногенность двух новых оральных полиомиелитных вакцин-кандидатов 2 типа в сравнении с моновалентной оральной полиовирусной вакциной 2 типа среди здоровых взрослых: два клинических испытания)</p>
<p>Общие результаты испытания в Фазе II (Сравнение результатов исследований М5а и М5b с результатами М2а и М2b, здоровые младенцы и дети, Панама)</p>	<p>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 (Безопасность и иммуногенность двух новых вакцин-кандидатов (оральных полиомиелитных вакцин 2 типа) в сравнении с моновалентной оральной полиовирусной вакциной типа 2 у детей и младенцев: два клинических испытания)</p>
<p>Дополнительный вирусологический анализ выделений (в когорте младенцев в Фазе II испытания - сравнение данных М5а и М5b с М2а и М2b, здоровые младенцы и дети, Панама)</p>	<p>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 (Выделение вируса с фекалиями после применения 2 новых живых аттенуированных оральных полиовирусных вакцин 2 типа среди здоровых младенцев, вакцинированных бивалентной оральной полиомиелитной вакциной/инактивированной полиомиелитной вакциной: 2 рандомизированных клинических испытания)</p>
<p>Генетическая стабильность (Сравнение данных в отношении испытания мОПВ2 среди детского когорта в Фазе IV в Литве с данными когорта взрослых при испытании М4а в отношении</p>	<p>Assessment of genetic changes and neurovirulence of shed Sabin and novel type 2 oral polio vaccine viruses</p>

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
нОПВ2 в Фазе I и испытания М4 в Фазе II в Бельгии)	(Оценка генетических изменений и нейровирулентности выделенных вакцинных вирусов Сэбина и новой оральной полиомиелитной вакцины 2 типа)
Генетическая стабильность и анализ предварительной рекомбинации (данные испытаний М5а и М5б среди детских когорт в Фазе II в сравнении с данными М2а и М2б, здоровые младенцы и дети, Панама)	Evaluating stability of attenuated Sabin and two novel type 2 oral poliovirus vaccines in children (Оценка стабильности вакцинного ослабленного вируса Сэбина и двух новых оральных полиомиелитных вакцин 2 типа среди детей)
Краткое изложение путей использования нОПВ2 в рамках системы EUL	Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience (Возможность ускоренного внедрения вакцины для применения при чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения, имеющих международное значение (PHEIC): опыт применения новой оральной полиомиелитной вакцины 2 типа (нОПВ2))
Оценка генетической гетерогенности нОПВ2 посредством применения секвенирования нового поколения (NGS) при тестировании серий вакцин	Evaluation and validation of next-generation sequencing to support lot release for a novel type 2 oral poliovirus vaccine (Оценка и валидация секвенирования нового поколения в отношении поддержки выпуска новой оральной полиомиелитной вакцины 2 типа)

Последующие шаги и дополнительная информация

Это резюме будет обновляться по мере завершения исследований и/или по мере появления новой информации. Тем временем, ознакомьтесь со всей доступной информацией по нОПВ2, включая отчет об оценке рекомендаций EUL в отношении нОПВ2, вы можете на веб-странице нОПВ2 на веб-сайте ГИЛП: <http://polioeradication.org/nOPV2>. Если у вас возникнут какие-либо вопросы, вы также можете их задать по электронному адресу nOPV2@who.int.