нОПВ2: Резюме по клинической разработке и доказательным данным

Обновление на апрель 2023 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**

Рисунок 1. Краткий обзор ключевых испытаний в рамках схемы клинической разработки нОПВ2 4

Что на сегодняшний день продемонстрировали клинические испытания по нОПВ2 с точки зрения безопасности, иммуногенности и генетической стабильности вакцины?? **5**

Таблица 2. Ключевые испытания нОПВ2: сводка результатов по каждому клиническому испытанию 5

Какие другие исследования предоставляют полезную информацию о нОПВ2 (в дополнение к исследованиям, проведенным в рамках клинических исследований по нОПВ2)? **5**

Таблица 3. Исследования, демонстрирующие эффективность нОПВ2 в полевых условиях 6

Таблица 4: Подробный список публикаций по нОПВ2 для ознакомления 10

Что исследования нОПВ2 показали в отношении мОПВ2?

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

[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

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 бивалетной ОПВ (бОПВ) при проведении плановой иммунизации[4]. 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 вирулентными[5]. 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 (т.е. снижение риска потери вакцинным вирусом аттенуации в ключевых участках, связанных с вирулентностью).

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).

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 1 или c1)[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 nOPV2 приведена в Таблице 1 для справки[7].

Таблица 1. Модификации генома вируса мОПВ2, предпринятые для создания нОПВ2 c1, 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 *domV*, 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 A-G 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 domV, описанной выше, неаттенуированным domV другого вируса, в результате чего полученный рекомбинантный вирус потеряет свою аттенуацию и станет более пригодным для репликации. С этим перемещением и модификацией cre

[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 c2) 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.

[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 молчащие 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.

	единочный эпизод рекомбинации, который заменяет *domV* нОПВ2, также удалит cre, ингибируя репликацию вируса и тем самым делая вирус нежизнеспособным и неинфекционным.
Введрение 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?

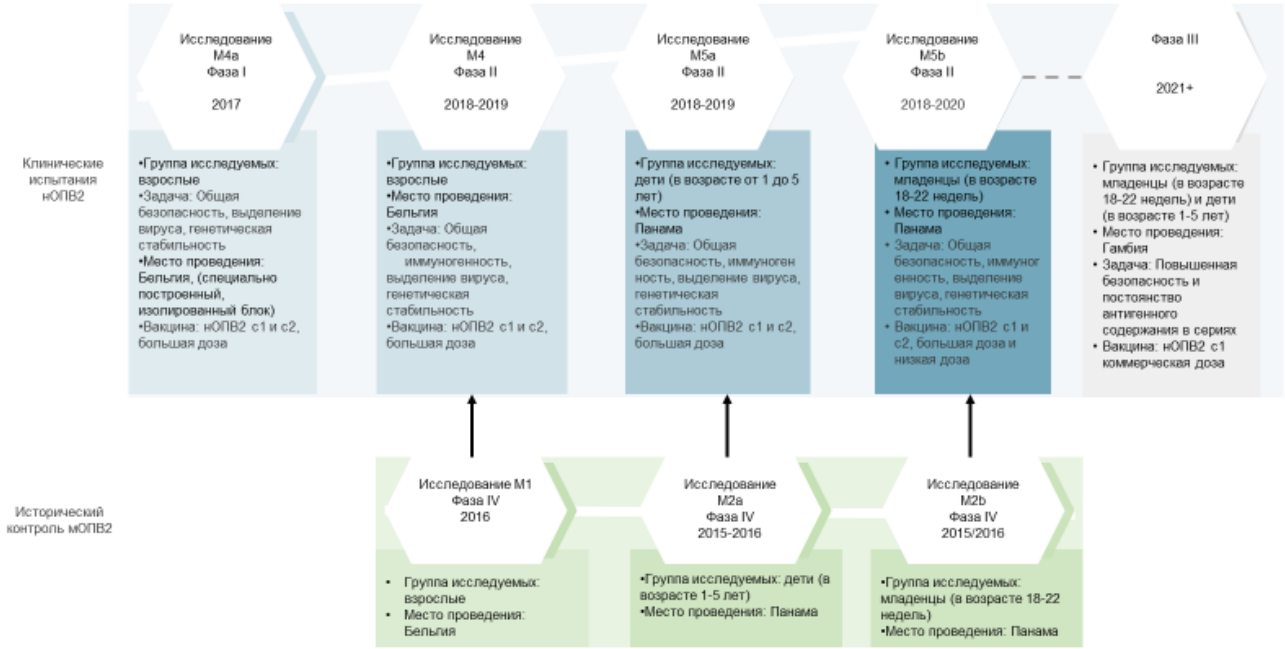
Схема клинической разработки нОПВ2 была разработана не только для оценки безопасности, иммуногенности и генетической стабильности нОПВ2 в различных популяциях, но и для проведения сравнительной оценки нОПВ2 и мОПВ2. Схема оценивала нОПВ2 в различных популяциях, кульминацией которой стали исследуемые 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 контейнменту 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 испытаний[8].

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 контейнменту 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).

Рисунок 1. Краткий обзор ключевых испытаний в рамках 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; S0264-410X(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 на сегодняшний день продемонстрировали клинические испытания нОПВ2 с точки зрения безопасности, иммуногенности и генетической стабильности вакцины?

Основные выводы по клиническим исследованиям приведены ниже.

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 при проведении клинических испытаний, как для низких, так и для больших доз нОПВ2 (т.е. существенной разницы в показателях серозащиты между нОПВ2 и мОПВ2 не было). Во всех клинических испытаниях 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

вакцинного 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: мышиные 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 мышиной модели приблизительно через 7 дней. Напротив, нОПВ2 продемонстрировала ограниченный паралич мышей, ассоциируемый с пробами стула, полученными в ходе исследований, независимо от возраста участников исследования.

Выделение: Данные исследований, проведенных среди взрослых, показали сопоставимые с мОПВ2 показатели в течение первой недели после ее введения и значительно более низкие уровни выделения в течение 28 дней после вакцинации. 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 со сравнимой с нОПВ2 скоростью выделения к 28 дню; 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. Среди младенцев при введении более низкой дозы (исследование M5b и исследование в Бангладеш среди новорожденных, не подвергавшихся вакцинации) 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. Что касается количества вируса, выделяемого у младенцев, анализ когорт M5b, опубликованный в *The Journal of Infectious Diseases*, показал, что количество инфекционной дозы, выделяемой среди младенцев, было значительно ниже для всех групп нОПВ2 на 28-й день. А в исследовании среди новорожденных в Бангладеш, общее количество выделяемой нОПВ2 было низким.

Таблица 2. Основные испытания в отношении нОПВ2: резюме результатов по каждому из них

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
Фаза I исследования по нОПВ2, Бельгия, взрослые (исследование M4a) Результаты испытания опубликованы в журнале *The Lancet*	**Детали исследования:** В 2017 году 30 взрослых, ранее вакцинированных только ИПВ, были вакцинированы большой дозой (10^6 дозы микроорганизма, которая инфицирует 50% клеток или CCID50) одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2 (по 15 человек в каждой из двух групп). **Безопасность:** Обе вакцины-кандиды нОПВ2 хорошо переносились взрослыми, которым ранее вводили только ИПВ, серьезных побочных проявлений[9] зарегистрировано не было.

[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

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
Дополнительные данные по иммуногенности в отношении иммунного ответа в кишечнике (включая IgA) опубликованы в *Journal of Infectious Diseases* Дополнительные данные по генетической стабильности опубликованы в *npj Vaccines* (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 ниже)	**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 *Journal of Infectious Diseases,* 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. **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. **Генетическая стабильность:** Тестирование проб стула участников на предмет определения нейровирулетности в мышиных моделях продемонстрировало отсутствие признаков повышении 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.
Фаза II, Бельгия, сравнение нОПВ2 с историческими контролями мОПВ2 Все группы, взрослые (исследование M4), в сравнении с историческими контрольными группами мОПВ2 фазы IV (исследование M1)	**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.

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).

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
Общие результаты исследования опубликованы в *The Lancet* Дополнительные данные о генетической стабильности опубликованы в *npj Vaccines*	**Безопасность:** мОПВ2 и обе вакцины-кандидаты нОПВ2 хорошо переносились участниками без серьезных побочных проявлений или изъятий из исследования, которые были бы связаны с вакцинацией. **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. **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. **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 Hifi/D53N. В дополнение к результатам генетической стабильности, опубликованным в журнале *The Lancet*, в котором сравнивались когорты M4 и M1, в *npj Vaccines* был опубликован анализ, сравнивающий когорты M4a и M4 с когортой M3 (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 мышиных моделях показало, что обе вакцины-кандидата нОПВ2 значительно менее вероятно, чем Сэбин-2, будут эволюционировать в сторону значительной вирулентности цВРПВ2.
Фаза II, Сравнительное исследование, Панама M5a и M5b, (нОПВ2 у детей и младенцев), в сравнении с M2a и M2b (исторические	**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

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
контроли мОПВ2 Фаза IV, дети и младенцы) Общие результаты исследования опубликованы в *The Lancet* Дополнительный анализ выделения вируса среди когорт младенцев был опубликован в *Journal of Infectious Diseases* Дополнительный анализ генетической стабильности и предварительной рекомбинации среди когорт детей опубликован в *npj Vaccines* Дополнительный анализ генетической и фенотипической стабильности среди когорт детей опубликован в *The Lancet Microbe*	доза) до конца срока годности (низкая доза). *Дети:* 101 ребенок в возрасте от 1 до 5 лет были вакцинированы двумя высокими дозами одной из двух вакцин-кандидатов нОПВ2. Результаты, полученные в этих 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. *Младенцы:* 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. **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. **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. **Выделение вируса:** На момент публикации в журнале *Lancet* анализ проб стула все еще продолжался; данные детального анализа проб, полученных от младенцев, были позднее опубликованы в *Journal of Infectious Diseases.* 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. **Генетическая стабильность:** Пробы стула, полученные от детей в возрасте от 1 года до 5 лет при проведении испытаний M2 и M5, были в дальнейшем проанализированы относительно генетической стабильности выделяемого вируса, и результаты этого исследования были опубликованы в *npj Vaccines.* Модифицированные тесты на нейровирулентность у трансгенных мышей (mTgmNVT) показали значительно сниженную вероятность развития паралича у мышей от вируса, полученного от реципиентов нОПВ2-c1, 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,

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
	что модификации нОПВ2 сохранялись при репликации вируса в кишечнике: не было обнаружено полиморфизмов, соответствующих повышенной вирулентности, в домене V S15 выделенного нОПВ2-c1, и не было мутаций, влияющих на модифицированные участки K38R/Rec1 или D53N/Hifi3 3D-полимеразы. Точно так же, в исследованиях M2 и M5, образцы стула младенцев в возрасте 18-22 недель были проанализированы на генетическую и фенотипическую стабильность, результаты были опубликованы в The Lancet Microbe. mTgmNVT снова указывает на значительно сниженную вероятность паралича мышей от вируса, полученного от реципиентов нОПВ2, по сравнению с реципиентами мОПВ2 (расчетное aOR равно 4,5 log10 = 0,007 (95% ДИ 0,002–0,023; p<0,0001)). После NGS, проведенного на вирусной РНК в образцах стула нОПВ2, не наблюдалось реверсивного полиморфизма в области V домена выделенной нОПВ2. Это контрастирует с образцами мОПВ2, в которых наблюдалась последовательная реверсия нуклеотида 481 домена V, основного сайта аттенуации. **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. Рекомбинантные вирусы не были обнаружены ни в детском, ни в когортном анализе младенцев.
Фаза II Исследование, сравнивающее нОПВ2 с плацебо в ключевой подгруппе населения: не вакцинированные новорожденные в Бангладеш Общие результаты исследования были опубликованы в The Lancet	**Детали исследования:** В 2020–2021 гг. новорожденные дети были выбраны методом случайной выборки (2:1) для получения либо двух доз нОПВ2 10^5+/-0,5 CCID50 (n=220), либо плацебо (n=110), которые вводились в возрасте 0–3 дней и в 4 недель. **Безопасность:** Было установлено, что нОПВ2 так же хорошо переносится, как и плацебо, количество нежелательных явлений было незначительным. О серьезных нежелательных явлениях или нежелательных явлениях, представляющих особый интерес, связанных с исследованием, не сообщалось. **Иммуногенность:** Две дозы нОПВ2 вызывали сероконверсию в 90 % случаев, в результате чего 99 % реципиентов нОПВ2 уже на 8 неделе формировались необходимые титры серозащиты, а у 16 (100%) серозащитные титры на были уже на 8-й неделе. **Выделение вируса:** Матерей попросили собрать примерно по 8 г стула при рождении ребенка, а также на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 неделе их жизни. Как и ожидалось, выделения полиовируса типов 1, 2 или 3, обнаруживаемого с помощью ОТ-ПЦР, в исходных образцах стула не наблюдалось. Однако выделение наблюдалось на 2-й неделе у младенцев, получивших нОПВ2 (52%), а также на 4-й и 6-й неделе (40% и 64% соответственно), после чего оно постепенно снижалось (n=1 выделение реципиента нОПВ2 на 12-й неделе). В дополнение к продолжительности выделения вируса также измеряли количество выделяемого вируса. Количество вируса, выделяемого группой, получившей нОПВ2, оказалось низким: только 17% на 2-й неделе (через 2 недели после введения 1 дозы) и 14% на 6-й неделе (через 2 недели после введения 2 дозы) выделяли достаточно вируса, чтобы его можно было измерить с помощью культуры тканей (то есть, положительный результат ОТ-ПЦР на определение 2 типа вируса или по меньшей мере CCID50 вируса нОПВ2 на грамм стула). Это указывает на отсутствие

Клиническое исследование	Резюме и основные результаты
	доказательств какого-либо повышенного риска передачи вакцинного вируса нОПВ2 для тех, кто получает нОПВ2 в качестве своей первой вакцины против полиомиелита, по сравнению с теми, кто получает ИПВ в качестве своей первой вакцины против полиомиелита до получения нОПВ2[10].

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

В дополнение к исследованиям, которые являются частью клинической системы оценки нОПВ2, существуют и другие известные исследования, посвященные изучению ключевых характеристик нОПВ2. См. в таблице 3 сводку исследований, демонстрирующих эффективность нОПВ2 в полевых условиях, и в таблице 4 — подробный список публикаций, с которыми можно ознакомиться.

Таблица 3: Исследования, демонстрирующие эффективность нОПВ2 в полевых условиях

Оценка иммуногенности нОПВ2, применявшейся в кампаниях реагирования на вспышки: Таджикистан, 2021 г. Результаты опубликованы в The Lancet
Для оценки серологической распространенности полиовируса 2 типа среди детей до 5 лет в 7 районах Таджикистана было проведено серологическое обследование населения с выявлением изолятов цВРПВ2. Образцы высушенных капель крови собирали в 3 конкретных временных точках во время посещений медицинских учреждений в районе, которые были отобраны путем простой случайной выборки без замены с использованием Epi Info. 1 визит был за несколько дней до проведения первой кампании с применением нОПВ2, 2 визит — через 1 месяц после проведения первой кампании с применением нОПВ2 (непосредственно перед второй кампанией, проводившейся с применением нОПВ2), а 3 визит — через 1 месяц после завершения второй кампании. Информация об участии в кампаниях с применением нОПВ2 была собрана на основании бесед с родителями. Дети в возрасте до 6 месяцев были исключены из исследования из-за возможности потенциального взаимодействия с материнскими антителами, кроме того были исключены дети, не завершившие все 3 посещения во время исследования. Серопозитивность для каждого серотипа определяли, как реципрокный титр антител, нейтрализующих полиовирус, равный 8 и более. Что касается серологической распространенности в исследуемой популяции, после одной дозы нОПВ2 серопревалентность полиовируса типа 2 увеличилась до 77% (95% ДИ от 70 до 82; 161/210), а после введения двух доз нОПВ2 серопревалентность увеличилась до 83% (с 77 по 88; 174/209). Это увеличение серопревалентности было статистически значимым между исходным уровнем и после введения одной дозы нОПВ2 (51 процентный пункт [от 42 до 59]; p<0,0001), но не между первой и второй дозами (6 процентных пунктов [от –2 до 15]); p=0·12). Сероконверсию определяли, как переход от серонегативного к серопозитивному состоянию (от обратного титра <8 до ≥8) у детей, имевших антитела на исходном уровне. Доля детей с сероконверсией между 1 и2 визитами составила 67% (89/132; 95% ДИ 59–75), между 2 и 3 визитами — 44% (20/45; 30–60), а между 1 и 3 визитами составила 77% (101/132; 68–83; табл. 2). Первая доза нОПВ2 была более иммуногенной, чем вторая (сероконверсия 67% против 44%; p=0,010). Примечательно, что в 7 районах уровень сероконверсии

[10] See also: 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 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

варьировал.

Оценка иммуногенности нОПВ2, применяемой в ходе кампаний по реагированию на вспышки: Либерия, 2021 г.

Результаты опубликованы в журнале The Lancet Global Health.

Для измерения распространенности полиовируса 2 типа и титров антител среди детей, проживающих в районах, в которых проводились две кампании реагирования на вспышки с применением нОПВ2 в Либерии, через более чем четыре недели после завершения второй кампании было проведено перекрестное обследование на уровне общин среди детей в возрасте до 5 лет. В четырех географических регионах Либерии использовалась методология групповой выборки, а затем проводилась простая случайная выборка домохозяйств в кластерах для выявления подходящих участников. Информация об участии в кампаниях нОПВ2 собиралась во время бесед с родителями, кроме того собирались и анализировались образцы сухих капель крови. Дети в возрасте до 6 месяцев были исключены из исследования из-за возможности потенциального взаимодействия с материнскими антителами, кроме того из исследования были исключены дети с острыми или хроническими заболеваниями, или нуждающиеся в госпитализации на момент проведения исследования.

Из 436 участников, данные которых можно было проанализировать, 85 % сообщили о получении двух доз нОПВ2, 10 % — одной дозы и 5 % — не получали доз. Не наблюдалось существенной разницы между распространенностью 2 серотипа у детей, которые сообщили о получении двух доз нОПВ2 (42% [95% ДИ: 36,8, 47,5%]), одной дозы (28% [95% ДИ: 12,1 , 49,4]), или без доз (37,5% [95% ДИ: 8,5, 75,5]). Вакцинация ИПВ в анамнезе не была значимо связана с распространенностью 2 серотипа.

Потенциальные объяснения более низкой, чем ожидалось, серопревалентности (с учетом результатов других исследований) могут включать в себя высокую распространенность хронических кишечных инфекций в условиях ограниченных ресурсов, что может поставить под угрозу иммуногенность нОПВ2,[11] и/или низкий фактический охват кампании с применением нОПВ2, несмотря на большое количество сообщений от родителей.

Оценка генетической стабильности нОПВ2 в период ее начального использования: март-октябрь 2021 г. (многострановое исследование)

Результаты опубликованы в CDC MMWR

В течение начального периода использования нОПВ2 (март-октябрь 2021 г.) 128 изолятов нОПВ2 были идентифицированы в образцах стула, собранных в ходе планового эпиднадзора за ОВП, проводившегося в 6 разных странах, и 123 изолята были выявлены в 39 различных пробах окружающей среды, взятых в 7 странах. Для этих 251 изолятов нОПВ2 были созданы последовательности полного генома, после чего последовательность каждого изолята сравнивалась с последовательностью вакцинного штамма нОПВ2. Изоляты были отнесены к одной из 9 категорий на основе их профиля риска и потери ключевых аттенуирующих мутаций нОПВ2. Среди 251 изолята 32 (13%) были отнесены к категории 9 (что означает отсутствие изменений по сравнению с нОПВ2), а 213 (85%) были отнесены к категории 8 (отсутствие реверсивных мутаций в домене V, отсутствие рекомбинации и 0–5 замены VP1). Ни у одного из изолятов не было изменений в участике первичной аттенуации (домен V), которые, по прогнозам, должны были бы увеличить нейровирулентность. Наиболее частые мутации были отмечены в положениях нуклеотидов, которые, как было показано или предполагалось, немного уменьшали аттенуацию, когда присутствовали по отдельности.

В дополнение к этим изолятам нОПВ2 в рамках данного исследования были проанализированы полногеномные последовательности 331 изолята цВРПВ2, полученные от вспышек в странах, географически

[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

связанных с применением нОПВ2. Ни один из них не содержал ни одного из трех нуклеотидов, специфичных для нОПВ2, в участке, кодирующем капсид, в положениях 814, 817 и 1375, что указывает на то, что ни один из секвенированных изолятов цВРПВ2 не был получен из рекомбинантного вируса нОПВ2.

Таблица 4. Подробный список публикаций по нОПВ2 для ознакомления

Примечание: исследования, кратко изложенные в этой статье, выделены **жирным шрифтом**.

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
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)	Engineering the Live-Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence (Разработка живой аттенуированной вакцины против полиомиелита для предотвращения восстановления вирулентности)
Описание модификаций, внесенных в отношении генома вируса нОПВ2 для создания нОПВ2 кандидата 2	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)
Общие результаты исследований Фазы I (данные исследования M4a, проведенного среди здоровых взрослых в Бельгии)	**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)
Дополнительные данные иммуногенности в отношении реакций кишечных антител, включая IgA (из исследования M4a, проведенного среди здоровых взрослых, Бельгия)	**Intestinal Antibody Responses to 2 Novel Live Attenuated Type 2 Oral Poliovirus Vaccines in Healthy Adults in Belgium** (Индуцирование кишечных антител в ответ на введение 2 новых живых аттенуированных оральных вакцин против полиомиелита 2 типа здоровым взрослым в Бельгии)
Общие результаты испытания в Фазе II (Сравнение данных исследований M4 и M1, здоровые взрослые, Бельгия)	**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)
Общие результаты испытания в Фазе II (Сравнение результатов исследований M5a и M5b с результатами M2a и M2b, здоровые младенцы и дети, Панама)	**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 2типа) в

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
	сравнении с моновалентной оральной полиовирусной вакциной типа 2 у детей и младенцев: два клинических испытания)
Дополнительный вирусологический анализ выделений (в когорте младенцев в Фазе II испытания - сравнение данных M5a и M5b с M2a и M2b, здоровые младенцы и дети, Панама)	**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)
Генетическая стабильность (Сравнение данных в отношении испытания мОПВ2 среди детских когорт в Фазе IV в Литве с данными когорт взрослых при испытании M4a в отношении нОПВ2 в Фазе I и испытания M4 в Фазе II в Бельгии)	**Assessment of genetic changes and neurovirulence of shed Sabin and novel type 2 oral polio vaccine viruses** (Оценка генетических изменений и нейровирулентности выделенных вакцинных вирусов Сэбина и новой оральной полиомиелитной вакицины 2 типа)
Генетическая стабильность и анализ предварительной рекомбинации (данные испытаний M5a и M5b среди детских когорт в Фазе II в сравнении с данными M2a и M2b, 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)
Анализ генетической и фенотипической стабильности (из когорт младенцев исследования фазы II, сравнивающего M5a и M5b с M2a и M2b, здоровые младенцы и дети, Панама)	**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** **(Генетическая и фенотипическая стабильность полиовируса, выделенного от младенцев, получивших новые пероральные вакцины против полиомиелита 2 типа или Сэбина 2 типа в Панаме: анализ двух клинических испытаний)**
Общие результаты клинических испытаний (из испытаний фазы II, Бангладеш, новорожденные, ранее не вакцинированные)	**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** **(Оценка безопасности, иммуногенности и выделения с фекалиями новой оральной полиомиелитной вакцины 2 типа у здоровых новорожденных в Бангладеш: рандомизированное контролируемое клиническое исследование 2 фазы)**
Исследование по оценке иммуногенности нОПВ2, применявшейся в кампаниях реагирования на вспышки: Таджикистан, 2021 г.	**Assessment of serological responses following vaccination campaigns with type 2 novel oral polio vaccine: a population-based study in Tajikistan in 2021** **(Оценка серологических реакций после кампаний**

Тема	Название публикации и ссылка (если имеется)
	вакцинации, проводимой с применением новой оральной полиомиелитной вакциной 2 типа: популяционное исследование в Таджикистане в 2021 г.)
Исследование по оценке иммуногенности нОПВ2, применявшейся в кампаниях реагирования на вспышки: Либерия, 2021 г.	**Poliovirus antibodies following two rounds of campaigns with a type 2 novel oral poliovirus vaccine in Liberia: a clustered, population-based seroprevalence survey** (Антитела к полиовирусу после двух раундов кампаний, проводившейся с применением новой оральной вакциной против полиомиелита 2 типа в Либерии: групповое исследование распространенности среди населения)
Исследование по оценке генетической стабильности нОПВ2 в период ее начального использования: март-октябрь 2021 г. (многострановой)	**Genetic Characterization of Novel Oral Polio Vaccine Type 2 Viruses During Initial Use Phase Under Emergency Use Listing — Worldwide, March–October 2021** **(Генетическая характеристика новых вирусов оральной полиомиелитной вакцины 2 типа во время первоначального этапа ее использования после ее внесения в список для использования в чрезвычайных ситуациях — во всем мире, март–октябрь 2021 г.)**
Оценка генетической гетерогенности нОПВ2 посредством применения секвенирования нового поколения (NGS) при тестировании партий вакцин	Evaluation and validation of next-generation sequencing to support lot release for a novel type 2 oral poliovirus vaccine (Оценка и валидация секвенирования следующего поколения для поддержки выпуска партии новой пероральной полиовирусной вакцины типа 2)
Краткое изложение хронологии применения нОПВ2 на основании включения ее в EUL	Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience (Обеспечение ускоренного внедрения вакцины в связи с чрезвычайными ситуациями в области общественного здравоохранения, имеющими международное значение (ЧСЗМЗ): опыт новой оральной полиомиелитной вакцины типа 2 (нОПВ2))
Краткая информация о клинической разработке нОПВ2 и глобальном внедрении	A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story (Новый инструмент для искоренения древнего бедствия: история новой оральной вакцины против полиомиелита 2 типа 2)

Что исследования нОПВ2 показали в отношении мОПВ2?

Помимо демонстрации сопоставимой безопасности, иммуногенности и повышенной генетической стабильности нОПВ2 по сравнению с мОПВ2, испытания нОПВ2 также добавили существенные доказательства того, что мОПВ2 является безопасной и иммуногенной вакциной. В дополнение к исследованиям, обсуждаемым в этой статье, исследования по мОПВ2, которые были проведены, но не использовались в сравнительных испытаниях, также подтвердили безопасность и иммуногенность мОПВ2. Одним из примеров является исследование М3 в Литве, в котором оценивали вакцинированных ИПВ детей, которым вводилась

контрольная доза мОПВ2, которые продемонстрировали способность мОПВ2 индуцировать кишечный иммунитет и обеспечивать серозащиту от полиовируса 2 типа.[12]

Последующие шаги и дополнительная информация

Это резюме будет обновляться по мере завершения исследований и/или по мере появления новой информации. Тем временем, ознакомиться 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.

[12] For more details, see: 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.