

Vakcína proti meningokokům skupiny B Trumenba

Pavla Křížová

NRL pro meningokokové nákazy
Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav
Praha

HVD, 2019, Satelitní symposium Pfizer

Prohlášení

Tato prezentace vznikla bez nároku
na jakoukoli odměnu.

MenB-fHbp vakcína (Trumenba)

- V České republice byla v lednu 2018 uvedena na trh dvousložková MenB-fHbp vakcína s možností aplikace od 10 let věku (Trumenba).
- Účinnou složkou této vakcíny je faktor H binding protein (fHbp), který je ve vakcíně zastoupen stejným dílem podčeledí A a B.
- Více než 96 % invazivních izolátů meningokoků séroskupiny B v Evropě exprimuje varianty fHbp z kterékoliv podčeledi na povrchu bakterie.

Surveillance IMO v Evropě

- Evropská data surveillance invazivního meningokokového onemocnění ukazují, že jeho incidence a zastoupení jednotlivých séro skupin se dynamicky mění geograficky i časově (Whittaker R. et al., 2017).
- Dlouhodobě nejvíce případů IMO v Evropě působí séro skupina B.

Incidence IMO dle séroskupin v Evropě, 2004-2014

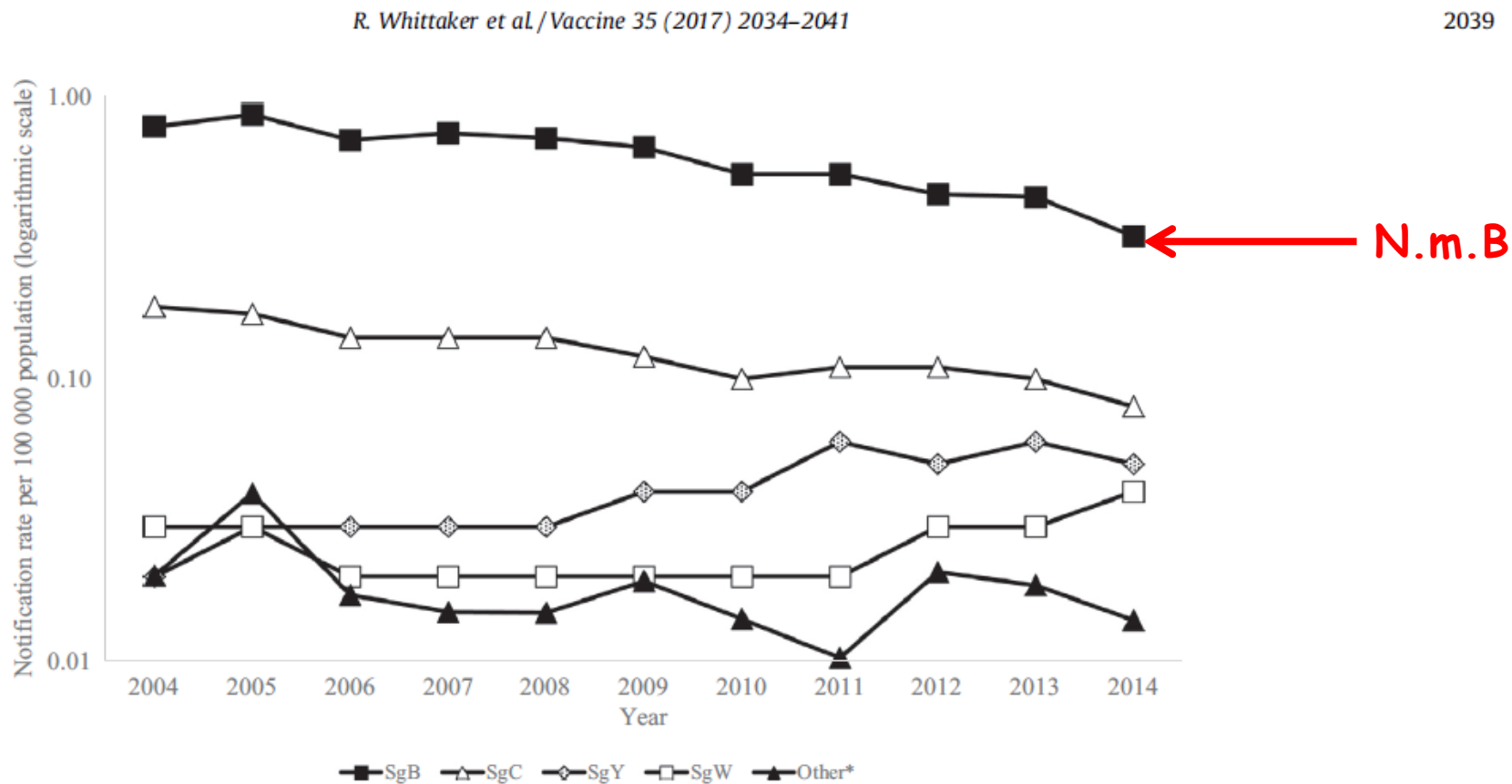
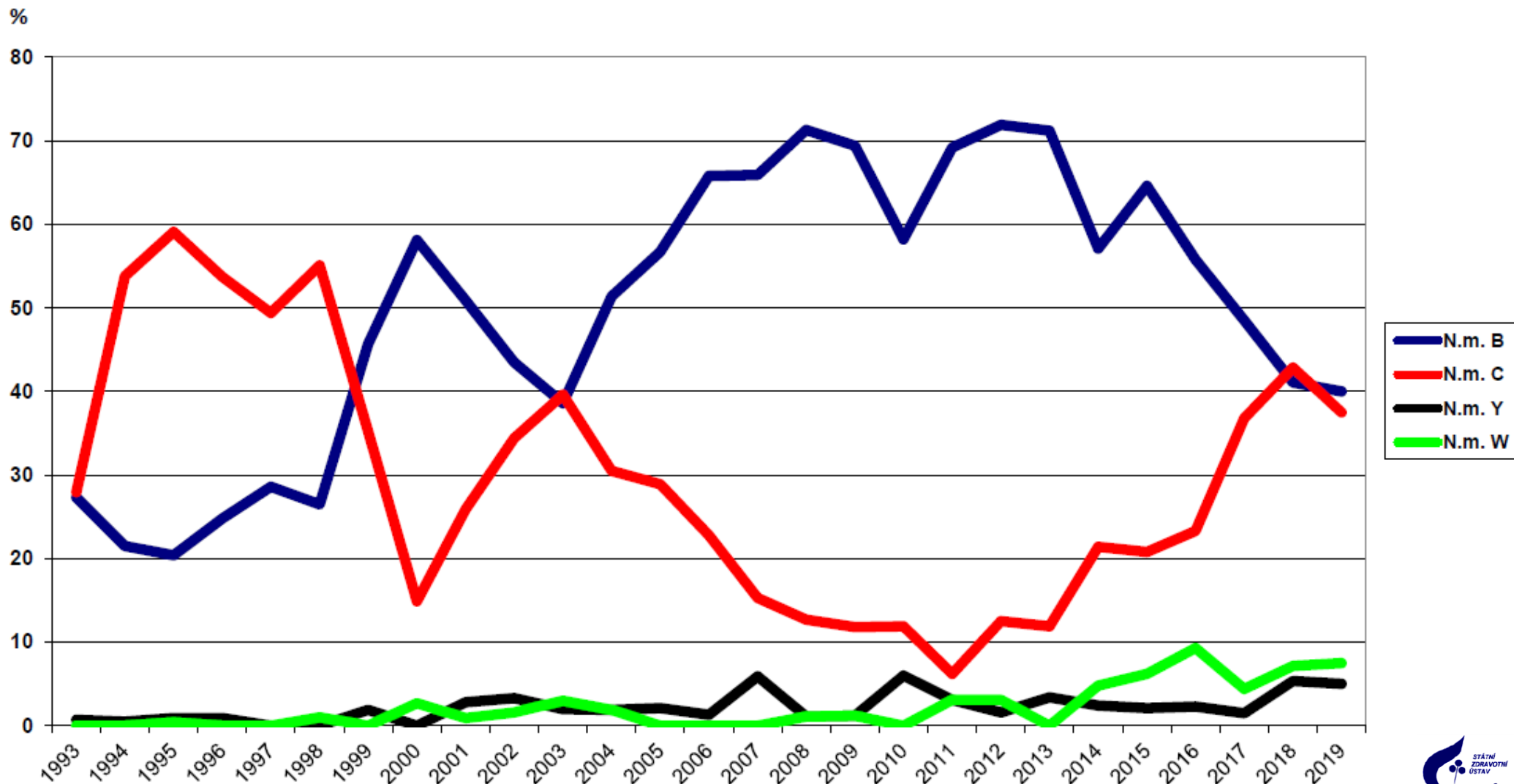


Fig. 3. Annual notification rate per 100,000 population of invasive meningococcal disease by serogroup, 25 European countries, 2004-2014. *Includes all cases reported as serogroup A, 29E, X, Z, other or non-groupable. Percentage change in annual notification rate: SgB: -8.2% (95%CI: -10.2; -6.1); SgC: -7.0% (95%CI: -8.4; -5.5); SgY: 10.6% (95% CI: 7.4; 14.0); SgW: 2.29 (95%CI: -3.88; 8.87); Other: -4.49 (95%CI: -10.83; 2.30).

Surveillance IMO v České republice, 1993 - 2019 (25.9.) procento séroskupin

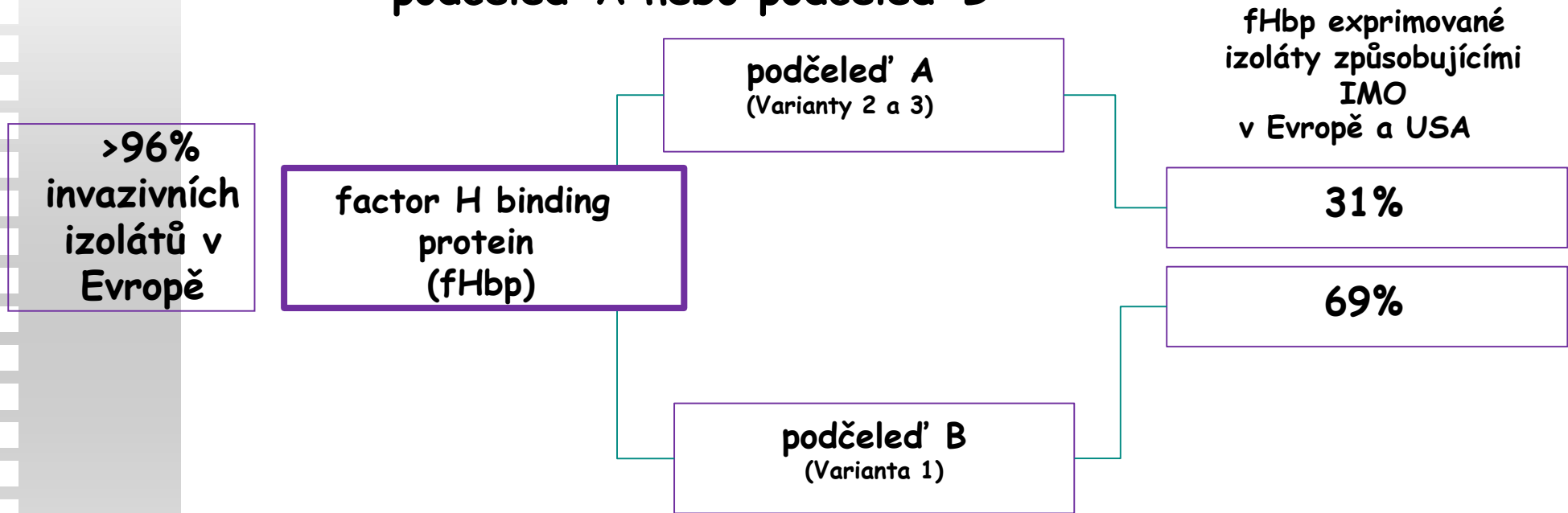


Formulace MenB-fHbp vakcíny

- Vakcína Trumenba obsahuje lipidovanou formu fHbp antigenů, která vyvolává vyšší tvorbu baktericidních protilátek než nelipidovaná forma a podporuje zkříženou reaktivitu vyvolaných protilátek (Fletcher L.D. et al., 2004).
- Silná protilátková odpověď na lipidované fHbp antigeny je široce zaměřena na heterogenní proteiny stejné podčeledi fHbp (Zlotnick G.W. et al., 2015).
- Bivalentní formulace MenB vakcíny s lipidovanými antigeny fHbp z obou podčeledí A a B pomáhá poskytovat širokou protekci proti MenB IMO (Fletcher L.D. et al., 2004).

Podklady pro zahrnutí obou podčeledí fHBP (A a B) do vakcíny proti meningokoku séroskupiny B

Kmeny *Neisseria meningitidis* B exprimují jednu z variant fHBP:
podčeleď A nebo podčeleď B



Vakcína Trumenba se skládá ze dvou variant proteinu vázajícího rekombinantní lipidovaný faktor H (fHbp). Varianty fHbp se dělí do 2 imunologicky odlišných podčeledí, A a B, a **více než 96 % izolátů meningokoků séroskupiny B v Evropě exprimuje varianty fHbp z kterékoliv podčeledi na povrchu bakterie.**

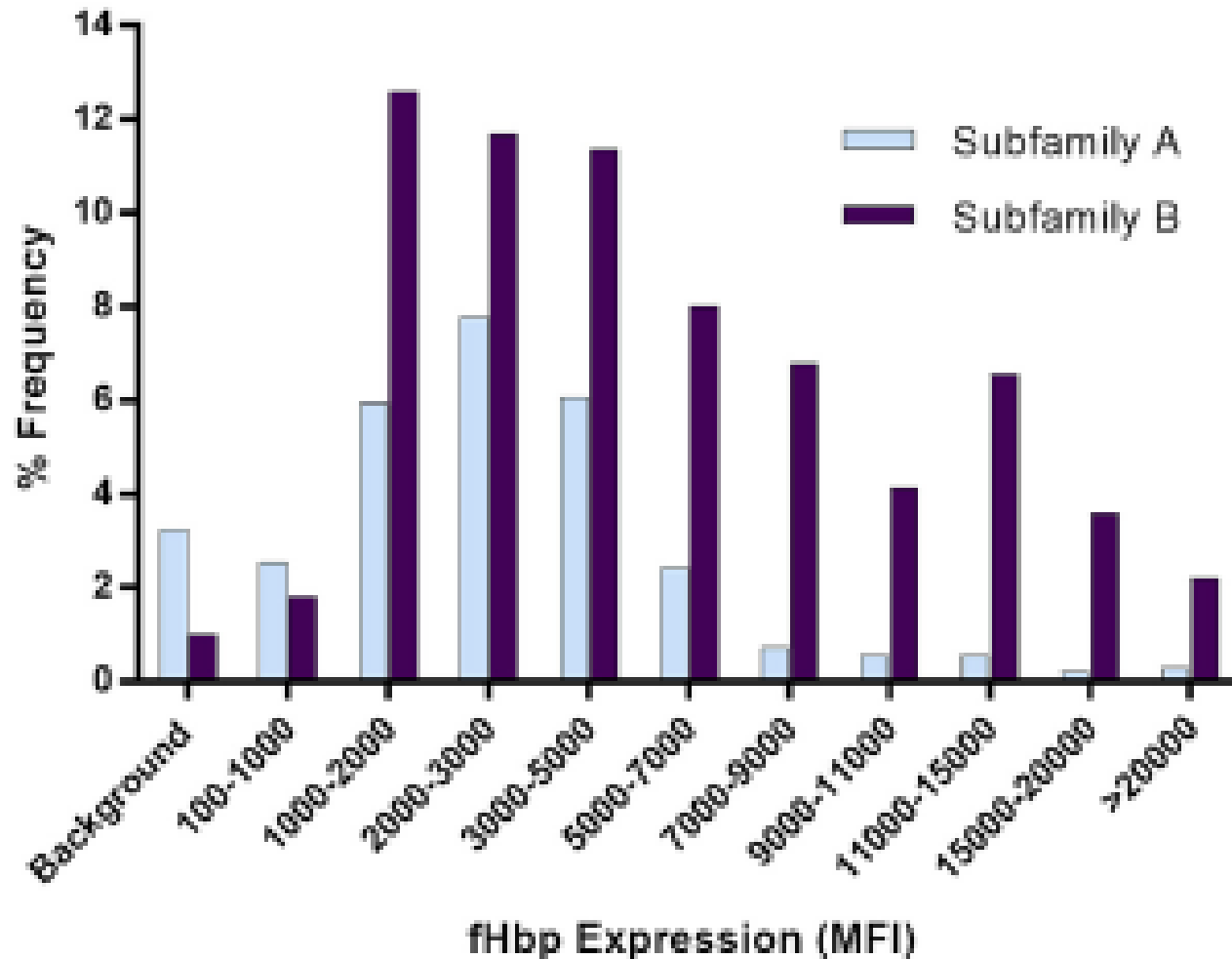
Reference:

1) SPC Trumenba 2) Hoiseth SK et al. A Multi-country Evaluation of *Neisseria meningitidis* Serogroup B Factor H–Binding Proteins and Implications for Vaccine Coverage in Different Age Groups. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, Volume 32, Number 10, October 2013

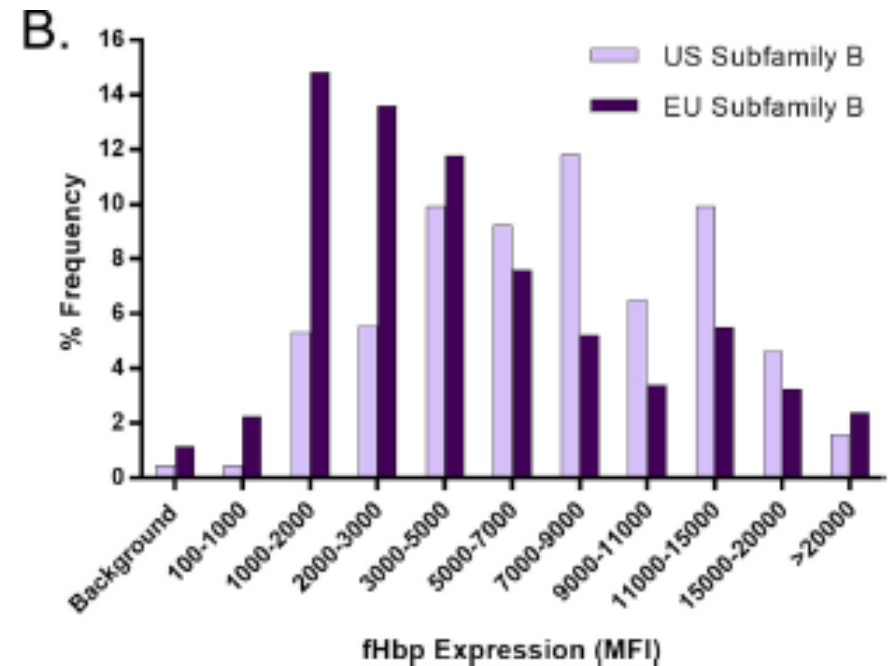
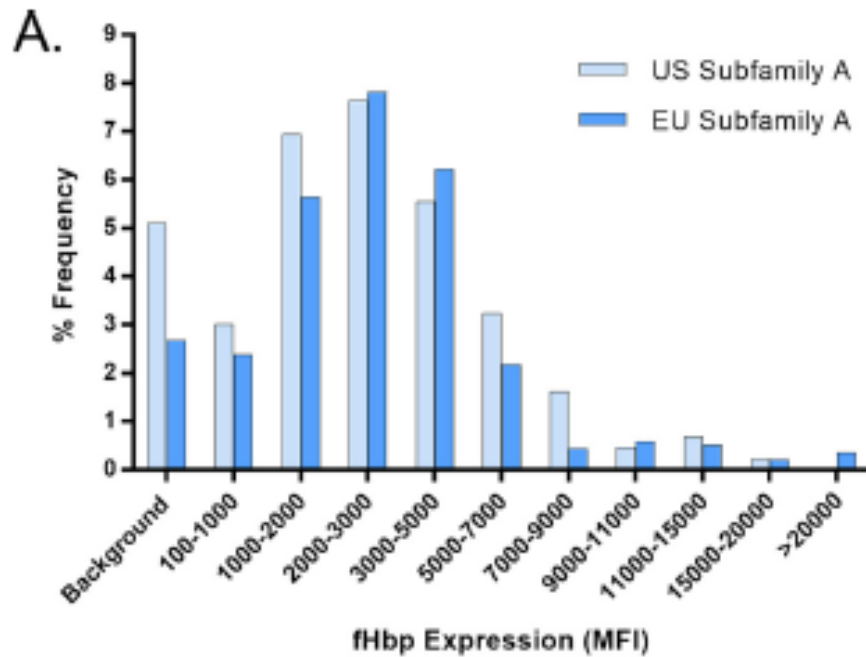
Metoda MEASURE

- Pro studium baktericidního působení protilátek vyvolaných vakcínou Trumenba na *Neisseria meningitidis* B byla vyvinuta metoda MEASURE (flow cytometric meningococcal antigen surface expression assay), v níž bylo testováno 1814 izolátů invazivních *N. meningitidis* B z USA, UK, Francie, Norska a České republiky.
- Tato studie prokázala, že více než 91 % všech izolátů exprimovalo fHbp z podčeledi A či B v dostatečném množství, aby byly citlivé k baktericidnímu působení protilátek vyvolaných vakcínou Trumenba. Tato exprese je relativně konzistentní ve všech sledovaných geografických oblastech.

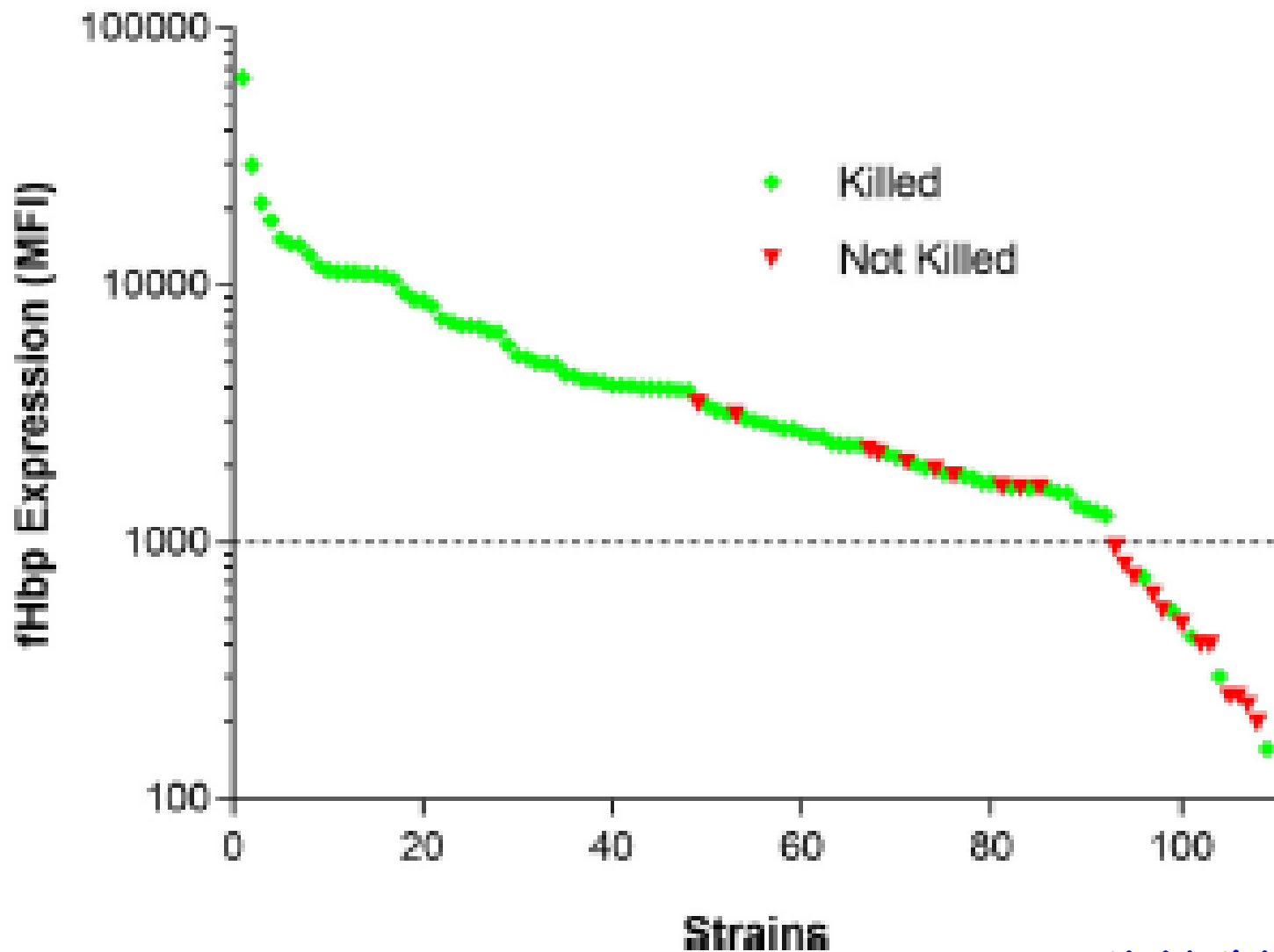
Expresse fHbp byla detekována u více než 95 % *N. meningitidis* B z IMO izolovaných v letech 2000 - 2006 v USA, UK, Francii, Norsku, ČR, Španělsku a Německu (n = 1814)



Hladiny exprese fHbp jsou rozloženy podobně v Evropě i USA



Na souboru 109 izolátů byla prokázána korelace
hladiny exprese fHbp a citlivosti v baktericidním testu.
Korelát baktericidního účinku = exprese fHbp 1000 MFI.



Klinické studie MenB-fHbp vakcíny

- Imunogenicitá vakcíny MenB-fHbp byla prokázána proti čtyřem primárním a deseti dodatečným izolátům *N. meningitidis* B v klinických studiích - fáze 3 (Ostergaard L. et al., 2017) a proti 27 izolátům, v nichž deset nejčastějších variant fHbp reprezentuje přibližně 80% MenB izolátů působících IMO v Evropě a USA (Harris S.L. et al., 2017).
- Data klinických studií prokázala, že vakcína Trumenba je dobře snášena ve dvou očkovacích schématech:
 - dvoudávkovém (0 m + 6 m)nebo
 - třídávkovém (první dvě dávky ve vzájemném intervalu 1 měsíc a více + třetí dávka za 4 měsíce a více po druhé dávce) (Vesikari T. et al., 2016 a Ostergaard L. et al., 2017).

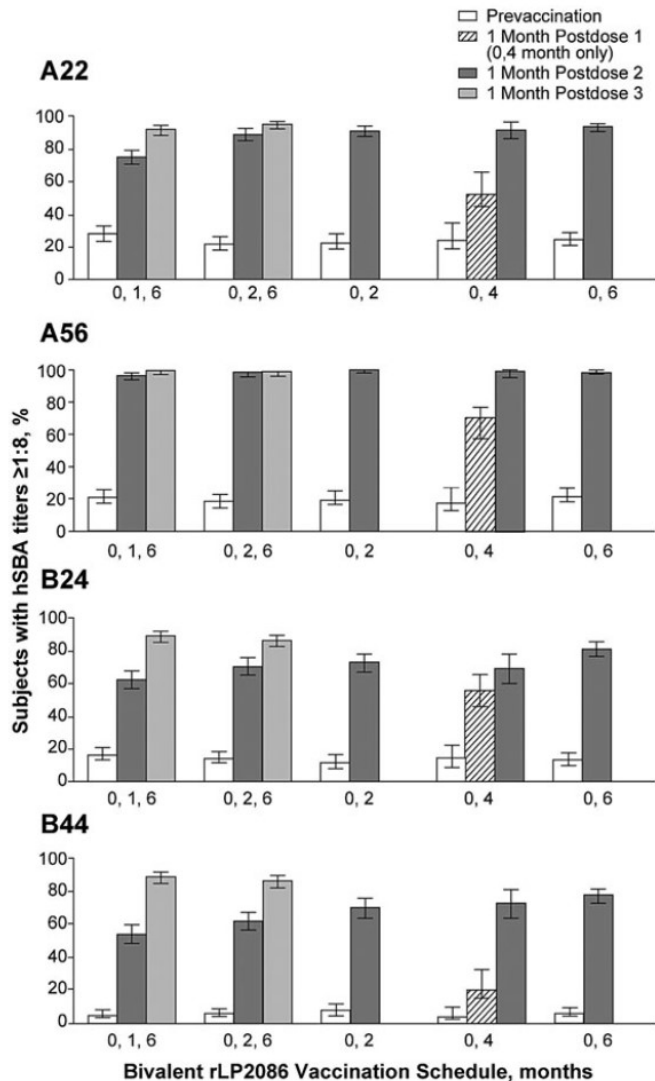


Figure 2. Percentage of subjects with hSBA titers $\geq 1:8$ against *N meningitidis* serogroup B test strains A22, A56, B24, and B44 at baseline and 1 month after injection with bivalent rLP2086 or saline. Errors shown are 95% confidence intervals. hSBA, human serum bactericidal antibody assay using human complement.

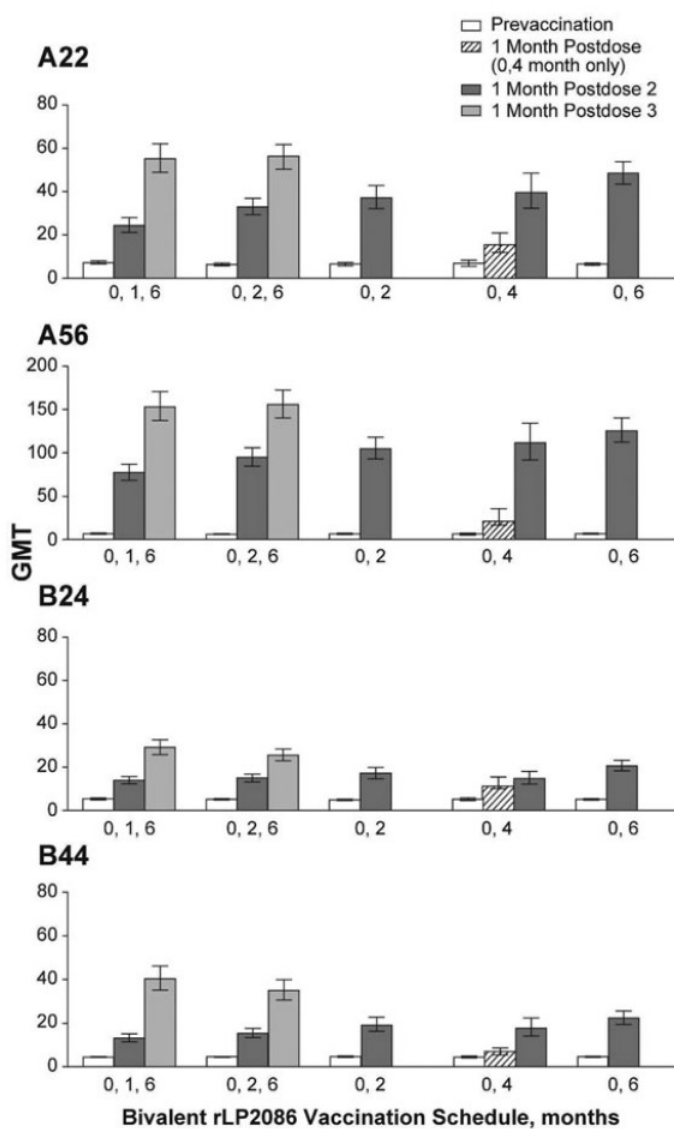


Figure 3. Geometric mean titers (GMTs) against *N meningitidis* serogroup B test strains A22, A56, B24, and B44 at baseline and 1 month after injection with bivalent rLP2086 or saline.

Není statisticky významný rozdíl v tvorbě baktericidních protilátek u třídávkového schématu:

0, 1, 6 měsíců versus 0, 2, 6 měsíců

Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents

Timo Vesikari,¹ Lars Østergaard,² Javier Diez-Domingo,³ Jacek Wysocki,⁴ Carl-Erik Flodmark,⁵ Johannes Beeslaar,⁶ Joseph Eiden,⁷ Qin Jiang,⁸ Kathrin U. Jansen,⁷ Thomas R. Jones,⁷ Shannon L. Harris,⁷ Robert E. O'Neill,⁷ Laura J. York,⁹ Graham Crowther,⁶ and John L. Perez⁸

Bivalent rLP2086 in Adolescents

Table 2. Genotypic Characteristics of *N meningitidis* serogroup B Test Strains

Strain ID	fHBP Variant (fHBP Peptide ID ^a)	Homology, ^b %	fHBP Subgroup	ST Clonal Complex	PorA Subtype
PMB2001	A56 (187)	98.1	N1C2	cc213	P1.22,14
PMB2707	B44 (15)	91.6	N4/N5	cc269	P1.19-1,10-4
PMB80	A22 (19)	88.9	N2C2	cc41/44	P1.21,16
PMB2948	B24 (1)	86.2	N6	cc32	P1.12-1,13-1

Abbreviations: fHBP, factor H binding protein; ID, identification; ST, sequence type.

^afHBP peptide ID is from <http://pubmlst.org/neisseria/fHbp/>.

^bAmino acid identity to the fHBP subfamily matched vaccine component: A05 for the strains expressing fHBP subfamily A variants, or B01 for the strains expressing fHBP subfamily B variants. Within fHBP subfamily, the percentage amino acid identity is >83%.

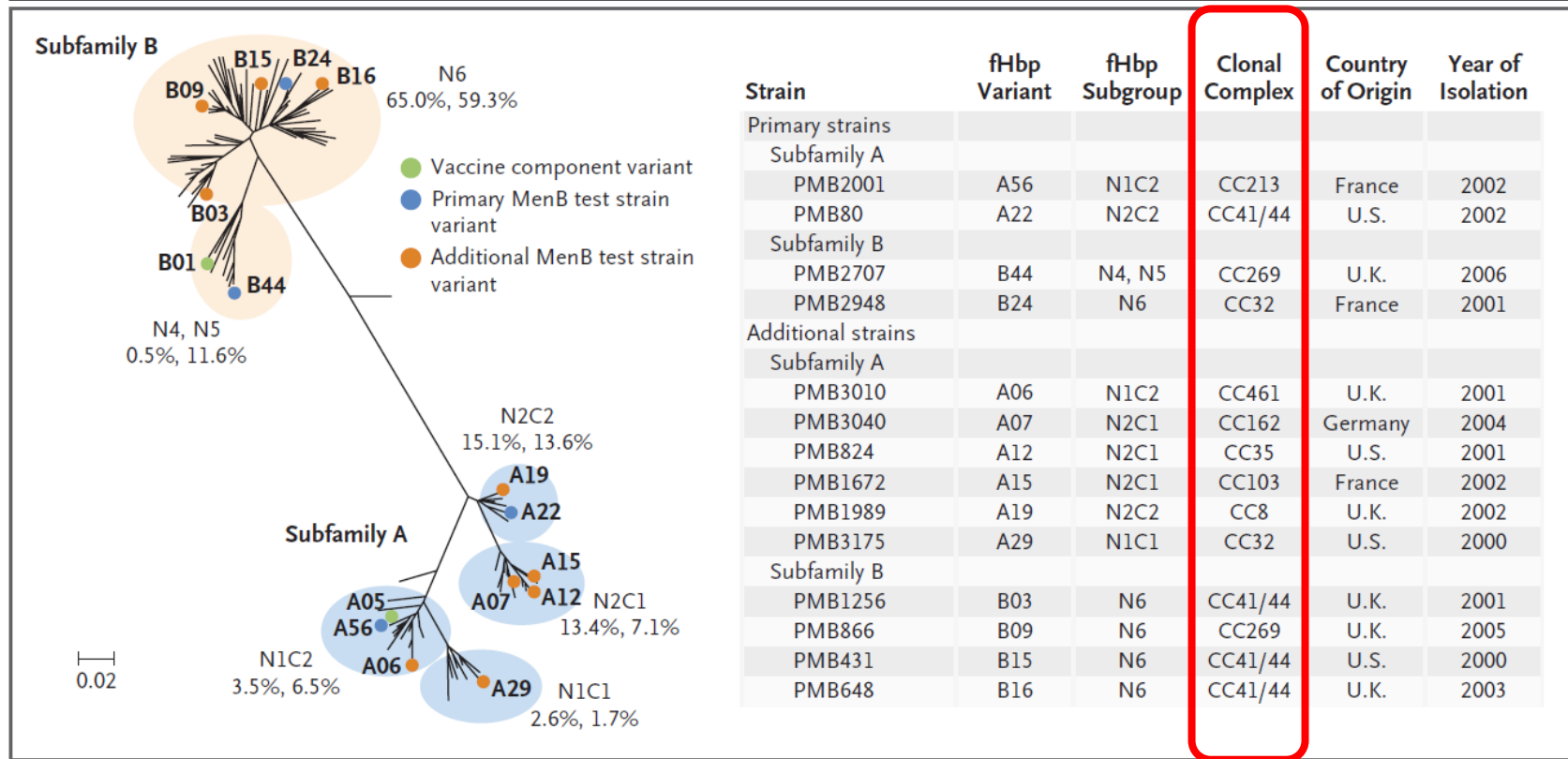
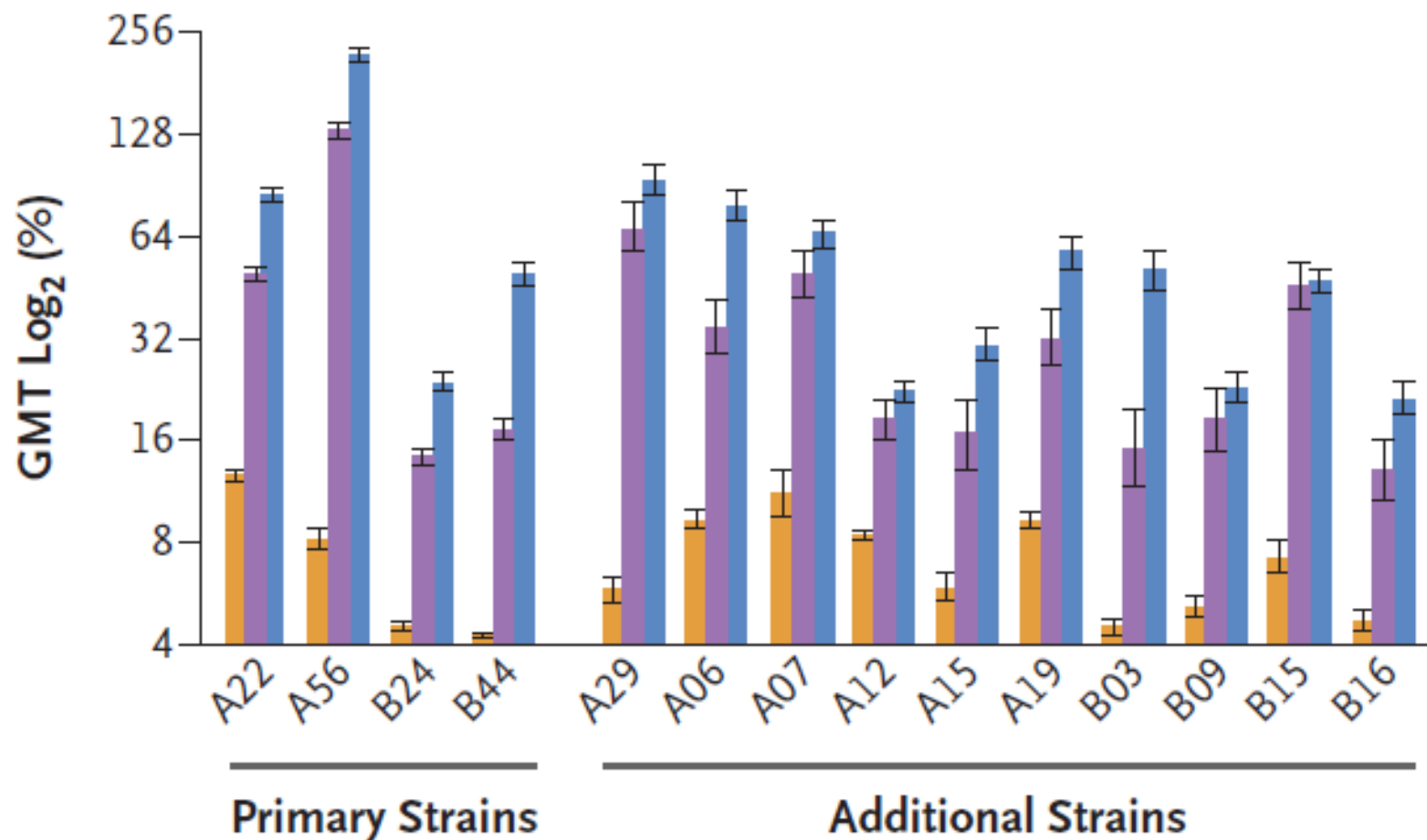


Figure 1. Phylogenetic Tree for Factor H–Binding Protein.

A total of 4 primary and 10 additional meningococcal B (MenB) test strains that expressed vaccine-heterologous factor H–binding protein (fHbp) and that were representative of the epidemiologic diversity of MenB were used in serum bactericidal assays that included human complement (hSBAs) in the clinical development of the MenB-FHbp vaccine. Participant responses to the 4 primary test strains (expressing fHbp variants A22, A56, B24, and B44) were predictive of responses to the 10 additional strains. Percentages shown in the phylogenetic tree are the suggested subgroup prevalence as determined with the use of the percentage of the 1263 isolates in the MenB hSBA strain pool; in each case, the first percentage indicates prevalence in the United States and the second indicates prevalence in the United States and Europe combined.²⁸

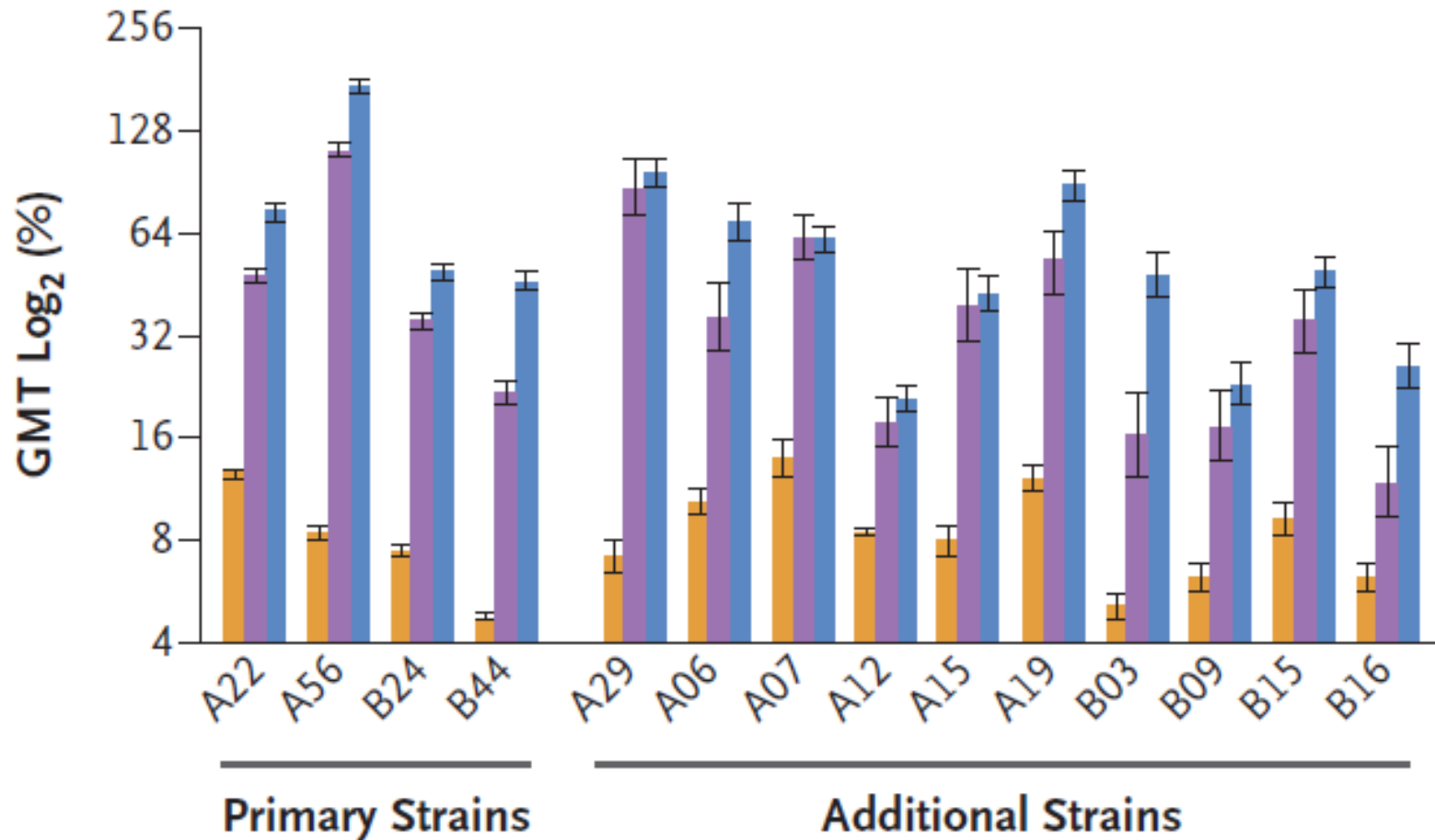
Vzestup baktericidních protilátek u adolescentů po třídávkovém schématu vakcíny MenB-FHbp

E hSBA GMTs in Adolescents Receiving MenB-FHbp



Vzestup baktericidních protilátek u mladých dospělých po třídávkovém schématu vakcíny MenB-FHbp

F hSBA GMTs in Young Adults Receiving MenB-FHbp



OC - (EMGM2019-13184) - ANTIBODY PERSISTENCE UP TO 26 MONTHS POSTBOOSTER DOSING IN ADOLESCENTS 4 YEARS FOLLOWING 2- AND 3-DOSE PRIMARY SERIES OF MENB-FHBP

Timo Vesikari (Finland)¹; Lars Østergaard (Denmark)²; Johannes Beeslaar (United Kingdom)³; Judith Absalon (United States of America)⁴; Jason D. Maguire (United States of America)⁴; Joseph J. Eiden (United States of America)⁴; Kathrin U. Jansen (United States of America)⁴; Thomas R. Jones (United States of America)⁴; Shannon L. Harris (United States of America)⁴; Roger Maansson (United States of America)⁴; Samantha Munson (United States of America)⁴; Han-Qing Jiang (United States of America)⁴; Robert E. O'Neill (United States of America)⁴; Laura J. York (United States of America)⁴; John L. Perez (United States of America)⁴

1 - University of Tampere Medical School; 2 - Aarhus Universitetshospital, Skejby; 3 - Pfizer Ltd UK; 4 - Pfizer Inc

Introduction & Aims

Antibody persistence after booster vaccination with MenB-FHbp (bivalent rLP2086) has not been previously described. This adolescent study evaluated antibody persistence following a MenB-FHbp booster dose administered 4 years after primary vaccination.

Materials and Methods

This phase 3 open-label extension of a phase 2 randomized study included adolescents 11-18 years of age who received MenB-FHbp on 2- and 3-dose schedules (including licensed 0-,6-month and 0-,2-,6-month schedules). Booster vaccination was administered 48 months after the primary series. Immune responses were evaluated in serum bactericidal assays with human complement (hSBAs) using 4 vaccine-heterologous meningococcal serogroup B (MenB) test strains. Immunogenicity endpoints included percentages of subjects with hSBA titers \geq the lower limit of quantitation (LLOQ; 1:8 or 1:16; titers \geq 1:4 correlate with protection) at 1 and 48 months postprimary and 1, 12, and 26 months postbooster. Post-booster safety was evaluated.

Results

The booster stage included 58 and 62 subjects on 0-,2-,6-month and 0-,6-month primary schedules, respectively. Persistence data following primary vaccination and through 26 months postbooster indicated that percentages of subjects with protective hSBA titers were similar across primary series. Percentages at 1, 12, and 26 months after boosting (93.4%–100%, 59.0%–89.1%, and 57.5%–82.8%, respectively) were similar or higher compared with 1, 12, and 24 months after primary vaccination (77.9%–99.1%, 16.5%–76.1%, and 15.7%–68.6%, respectively). No safety concerns were identified with up to 26 months of postbooster follow-up.

Conclusion

A booster dose given 4 years after a licensed 2- or 3-dose MenB-FHbp schedule can be used to elicit robust anamnestic immune responses, providing broad protection for at least 2 additional years to a large proportion of recipients reaching college age who are at continued risk of meningococcal disease. Clinical Trial Registration: NCT01543087. Funded by Pfizer.

EMGM - květen 2019
Čtyřletá persistence protilátek
po očkování adolescentů
MenB-fHbp vakcínou



Zavádění MenB vakcíny v Evropě

- MenB působí IMO v Evropě v současné době nejčastěji.
- Tato situace však není zohledněna v imunizačních doporučeních v Evropě.
- Jsou vyvíjeny nové strategie k prevenci MenB IMO, se vzrůstající podporou Národních imunizačních programů.
- Je důležité zavádět imunizaci dětí a adolescentů proti MenB IMO.
- V Evropě jsou očekávány nové strategie k prevenci MenB IMO.
- Tyto strategie budou specifické pro každou zemi a je žádoucí jejich podpora celoevropským doporučením v návaznosti na epidemiologické změny.

Zavádění MenB vakcíny v České republice

- MenB vakcína je zahrnuta v doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti meningokokovému onemocnění, které je dostupné na webových stránkách ČVS a NRL.
- Přesto, že v posledních letech v České republice stoupl procento invazivních meningokokových onemocnění způsobených séroskupinou C, působí séroskupina B významný počet onemocnění u nejmenších dětí pod 1 rok věku a u adolescentů a mladých dospělých.

Děkuji za pozornost

Souhrn údajů o přípravku Trumenba

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování

Trumenba injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rekombinantní, adsorbovaná). **Složení:** 1 dávka (0,5 ml) obsahuje: Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia A 60 µg, Neisseria meningitidis B proteinum (fHbp) subfamilia B 60 µg a další pomocné látky. Antigeny adsorbovány na fosforečnan hlinitý (0,25 miligramů hliníku na dávku). **Indikace:** Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B: Aktivní imunizace osob od 10 let a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny bakterie Neisseria meningitidis sérotypu B. **Dávkování a způsob podání:** Primární série: Dvě dávky (jedna 0,5 ml) podané v intervalu 6 měsíců. Tři dávky: 2 dávky (jedna 0,5 ml) podané s odstupem nejméně 1 měsíce, po nichž následuje třetí dávka nejméně 4 měsíce po druhé dávce. Posilovací dávka: Je třeba zvážit podání posilovací dávky po kterémkoliv režimu dávkování u jedinců s přetrvávajícím rizikem invazivního meningokokového onemocnění. Jiná pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 10 let nebyla stanovena. Způsob podání: Intramuskulární injekce. Upřednostňovaným místem injekce je deltový sval v horní části paže. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se zaměnitelnosti přípravku Trumenba s jinými vakcínami proti meningokokům skupiny B při dokončení vakcinační série. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Vakcinace má být odložena u jedinců s akutním závažným febrilním onemocněním. Trumenba se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s koagulačními poruchami, které by představovaly kontraindikaci intramuskulární injekce. Stejně jako u jiných vakcín podávaných injekčně může dojít k případům synkopy. Po aplikaci vakcíny Trumenba, stejně jako u jiných vakcín, nemusí dojít k vyvolání protektivní imunitní odpovědi u všech očkováných osob. U osob s familiárními komplementovými deficiencemi (např. deficiencie C5 nebo C3) a osob dostávajících léčbu inhibující terminální aktivaci komplementu (např. ekulizumab) hrozí zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného Neisseria meningitidis séroskupiny B, a to i když si vytvoří protilátky po očkování vakcínou Trumenba.* Imunokompromitovaní jedinci mohou mít sníženou imunitní odpověď. Data o použití vakcíny Trumenba u osob starších 65 let nejsou k dispozici. **Interakce:** Vakcínu Trumenba lze podávat souběžně s jakoukoliv z následujících vakcín: vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid, acelulární pertusovou složku a inaktivovaný poliovirus (Tdap-IPV), kvadrivalentní vakcína proti humánnímu papilomaviru (HPV4), konjugovaná vakcína proti meningokokům séroskupin A,C,Y,W (MenACWY) a adsorbovaná vakcína obsahující tetanický toxoid, redukovaný difterický toxoid a acelulární pertusovou složku (Tdap). **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání vakcíny Trumenba v těhotenství nejsou k dispozici. Není známo, zda se vakcína Trumenba vylučuje do lidského mateřského mléka, během kojení se smí podávat, pouze pokud možné výhody převažují nad potenciálními riziky. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Bolest hlavy, průjem, nauzea, myalgie, artralgie, zimnice, únava, zarudnutí, zduření a bolest v místě injekce. **Předávkování:** V případě předávkování se doporučuje sledovat životní funkce a zavést případnou symptomatickou léčbu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Injekční stříkačky je nutné uchovávat v chladničce horizontálně, aby se minimalizovala doba opětovné dispergace. Chraňte před mrazem. **Balení:** 0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce s jehlou. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/17/1187/001. **Datum poslední revize textu:** 08.11.2018. Přípravek Trumenba je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č.48/1997 Sb. v aktuálním znění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.