

Rozvaha k dávkování a způsobu podání vakcíny Jynneos/Imvanex (MVA-BN) proti opičím neštovicím

Úvod

Dne 23. července 2022 prohlásila Světová zdravotnická organizace (WHO) vypuknutí opičích neštovic za ohrožení veřejného zdraví mezinárodního významu (PHEIC). Toto onemocnění je způsobeno virem opičích neštovic, což je orthopoxvirus blízce příbuzný viru neštovic.

Imvanex (Bavarian Nordic A/S) je jedinou vakcínou registrovanou v EU pro prevenci neštovic, opičích neštovic (1) a onemocnění způsobených virem vakcinie u dospělých. Imvanex je nereplikující se živá oslabená vakcína třetí generace založená na modifikovaném vektoru Vaccinia Ankara – Bavarian Nordic (MVA-BN). Podává se ve dvou dávkách s odstupem nejméně 28 dnů podávaných subkutánní injekcí.

Vakcína je v EU registrována za výjimečných okolností. Vzhledem k tomu, že virus neštovic se nevyskytuje, není možné získat údaje o účinnosti a rovněž nebylo možné odhadnout účinnost vakcíny proti opičím neštovicím kvůli epidemiologii onemocnění u lidí před touto probíhající nouzovou situací. Stejná vakcína je registrována u dospělých proti infekci a chorobám způsobeným virem neštovic a opičích neštovic v USA (pod názvem Jynneos) a Kanadě (pod názvem Imvamune), jakož i před dalšími příbuznými ortopoxviry (pouze Kanada). Mezi různými registracemi v různých regionech existují drobné rozdíly, pokud jde o výrobní proces a farmaceutickou dokumentaci, které jsou způsobeny rozdíly v předložených datových souborech v jednotlivých zemích, avšak které neovlivňují konečnou kvalitu vakcíny.

Vzhledem k tomu, že vakcína Imvanex registrovaná v EU není okamžitě k dispozici, zakoupil Evropský úřad pro připravenost a reakci na mimořádné situace v oblasti zdraví (HERA) vakcínu Jynneos vyrobenou v USA pro darování členským státům EU, aby bylo možné rychle potlačit ohniska nákazy.

Pracovní skupina pro mimořádné situace (ETF) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) společně s pracovní skupinou pro biologické léčivé přípravky (Biologics Working Party (BWP) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA a Evropským ústředím pro kvalitu léčiv a zdravotní péče (EDQM) vyhodnotily specifika vakcíny Jynneos schválené FDA a připravily stanovisko k bezpečnosti, účinnosti a kvalitě (2) pro případ, že Jynneos bude použit jako náhrada Imvanexu v EU.

Vzhledem k náhlé celosvětové poptávce po této vakcíně je však nabídka vakcín v současné době omezená. Aby se minimalizoval současný nedostatek s ohledem na rostoucí počet případů, ETF vyhodnotila dostupné důkazy na podporu očkovacích strategií pro intradermální podání menší dávky na základě schválené lékové formy (injekční suspenze) pro subkutánní podání, která obsahuje modifikovaný virus vakcinie Ankara – Bavarian Nordic Live ne méně než 5×10^7 infekčních jednotky (inf.U) na dávku 0,5 ml obsažené v jednodávkové skleněné injekční lahvičce typu I.

Shrnutí dostupných důkazů

Intradermální podání vakcín je schváleno pro několik vakcín, zejména BCG (vakcína proti tuberkulóze), chřipce a vakcínu proti vzteklině.

Intradermální podání snížené dávky MVA-BN bylo zkoumáno v klinické studii fáze 2 (NCT 00914732) (3) Zdraví dospělí jedinci (18-38 let) bez předchozího očkování proti neštovicím v anamnéze, byli randomizováni k podání buď 2 subkutánních [SC] dávek (0,5 ml, 10^8 TCID₅₀/dávka) v oblasti

deltového svalu nebo 2 intradermálních [ID] dávek (0,1 ml, 2×10^7 TCID₅₀/dávkou) ve volární oblasti předloktí v odstupu 4 týdnů mezi dávkami. Vakcínu podanou ve studii lze považovat za podobnou přípravku, který je v současné době uváděn na trh, i když popis jmenovité síly je odlišný. Nižší ID dávka přípravku IMVANEX, jedna pětina dávky SC, nebyla imunologicky nižší než standardní dávka SC. Po druhém očkování (den 42-208) byl maximální geometrický průměr titrů protilátek (GMT) proti MVA-BN 49,5 (95% CI: 40,0, 61,3) a 59,6 (95% CI: 48,1, 74,0) pro skupinu SC [N = 149] a skupinu ID [N = 146]. Maximální počet respondérů (definovaný jako počet a podíl respondérů s titry \geq mezní hodnotu PRNT 15) v každé skupině byl 142/149 (95,3 %), resp. 138/146 (94,5 %). Po 180 dnech po druhém očkování se GMT snížily na 10,2 (95% CI: 9,4, 11,0) a 10,4 (95% CI: 9,4, 11,5), přičemž 39,2 % a 35,2 % subjektů zůstalo séropozitivních pro skupiny SC a ID. Téměř identické výsledky byly pozorovány po podání SC a ID pro humorální imunitní odpověď v jednotlivých časových bodech měřených pomocí sérologických testů. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na buněčnou imunitu.

Jak bylo prokázáno (4) u jiné vakcíny MVA, ID cesta vedla k významně vyšším lokálním nežádoucím účinkům (tj. erytém, indurace) než SC cesta. Přibližně o 30 % více subjektů s ID vs. podání SC hlásilo příznaky lokální reaktogenity po první dávce a přibližně o 20 % více subjektů po druhé dávce. Středně závažný/těžký erytém a indurace se vyskytly po očkování téměř u všech subjektů s ID cestou, s vyšším výskytem závažných reakcí po druhé dávce (80 % vs. 40 %). Po každém očkování byl podíl subjektů s erytémem nebo indurací v místě vpichu klasifikovaných jako závažné (>30 mm) 58,1 % ve skupině SC a 94,8 % ve skupině s ID. Kromě toho podíl subjektů, u kterých se vyskytla lokální reaktogenita trvající nejméně 30 dní, výskyt uzlíků a změny barvy kůže v místě očkování, byl 25 % a 67,0 % ve skupině SC a ve skupině s ID. Skupiny SC a ID se však významně nelišily v systémové reaktogenitě. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v podílu subjektů se středně závažnými/závažnými systémovými reakcemi mezi skupinami po očkování. Během studie nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky související s očkováním.

Závěry

Výsledky studie u zdravých dospělých prokázaly srovnatelnou humorální imunogenitu, pokud byl MVA-BN podán jako standardní dávka SC nebo jako $1/5$ dávky podané ID. Přesná úroveň ochrany a trvání ochrany poskytované očkovacími režimy nejsou známy.

Vzhledem k tomu, že studie byla provedena na zdravých subjektech, zůstává otázkou, zda snížená dávka ID bude imunologicky srovnatelná oproti standardní dávce SC u specifických skupin, jako jsou imunokompromitovaní jedinci nebo osoby s HIV.

Nebyl identifikován žádný nový bezpečnostní signál pro podávání ID MVA-BN, ale vyšší lokální reaktogenita po podání ID MVA-BN může během očkovacích kampaní vyvolat obavy. V probíhající nouzové situaci s pokračujícím šířením v rizikové populaci a za situace významného nedostatku vakcíny lze bezpečnostní profil vakcíny po ID cestě považovat za přijatelný. Tyto údaje jsou však omezené a v dalších studiích může být získáno více údajů.

Je nezbytné zajistit správného intradermálního podání, aby se zajistilo, že imunitní odpovědi budou srovnatelné s odpověďmi dosaženými při standardní dávce SC. Proto se doporučuje, aby ID podání snížené dávky přípravku IMVANEX prováděli odborníci se zkušenostmi s podáváním ID vakcíny.

Je také důležité poznamenat, že dostupné údaje jsou založeny na 2 dávkách vakcíny, které jsou považovány za rozhodující pro dosažení odpovědi na očkování a pro zachování ochrany v dlouhodobém horizontu. Stále existuje možnost, že lokální reaktogenita spojená s očkováním proti ID by mohla zvýšit podíl subjektů, které se druhé dávky neúčastní, což by mohlo vést ke snížení ochrany.

Zpoždění nebo vynechání druhé subkutánní nebo intradermální dávky nebo podání první dávky cestou SC následované druhou cestou ID nebylo zkoumáno.

Další poznámky k použití

Imvanex je injekční suspenze, která obsahuje modifikovaný virus vakcínie Ankara – Bavarian Nordic Live virus ne méně než 5×10^7 infekčních jednotek v dávce 0,5 ml v jednodávkové skleněné injekční lahvičce typu I pro subkutánní podání. Podmínky skladování neotevřené injekční lahvičky při 2-8 °C ve tmě jsou maximálně 2 měsíce po rozmrazení (5).

Agentura EMA nemá informace o maximálním počtu dávek 0,1 ml, které lze účinně získat z 0,5 ml dávky pro subkutánní podání (teoreticky lze získat až 5 dávek po 0,1 ml). Doporučuje se tedy použití injekčních stříkaček s nízkým mrtvým objemem, aby se maximalizovala výtěžnost dávky.

Nejsou k dispozici žádné informace o podmínkách skladování (např. doba mimo 2-8 °C) mezi vícenásobným použitím na podporu fyzikálně-chemické stability nebo z mikrobiologického hlediska.

Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek po otevření okamžitě použit.

Je důležité, aby byla zajištěna farmakovigilance a monitorování účinnosti a aby orgány veřejného zdraví nebo výzkumné instituce shromažďovaly údaje za účelem potvrzení vhodnosti intradermálního podání.

(1) <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>

(2) https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/possible-use-vaccine-jynneos-against-infection-monkeypox-virus_en.pdf

(3) Frey SE et al, Vaccine, 2015 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143613/>

(4) Wilck MB, Seaman MS, Baden LR, Walsh SR, Grandpre LE, Devoy C et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara (ACAM3000): effect of dose and route of administration. J Infect Dis 2010;201:1361–70. doi:10.1086/651561 PMID:20350191

(5) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex#product-information-section>