

Utvikling av nye vaksiner

Hanne Nøkleby,

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Utfordringer

- De vaksinene som er «lette å lage» har vi allerede
- De vaksinene det nå arbeides med, er vanskelige:
 - Gjennomgått sykdom gir ingen / dårlig beskyttelse
 - Vi vet ikke nok om hvilken type immunitet som kan beskytte mot sykdommene
 - Vi vet ikke nok om hva vi skal oppnå / måle
 - Dyremodeller har varierende relevans, ofte dårlige
- Det blir mye prøving og feiling!

Viktige vaksiner – nye resultater

- Bedre vaksine(r) mot tuberkulose
- Vaksine mot malaria for barn i høyendemiske strøk
- Vaksine mot dengue feber

Tuberkulose – utgangspunktet

- 2 milliarder mennesker er smittet og har kronisk infeksjon (de fleste latent)
- Det oppstår 8 – 10 mill. nye tilfeller årlig
- 2 – 3 mill. dør av tuberkulose hvert år
- Forekomsten av antibiotikaresistens øker

Vaksine mot tuberkulose

- BCG-vaksinen har effekt mot de alvorlige småbarnsformene av sykdommen (tuberkuløs meningitt og miliær tuberkulose)
 - Også mulig at BCG har uspesifikk, positiv effekt på helsen hos spedbarn
- BCG-vaksinen har ikke bidratt til å redusere forekomsten av lungetuberkulose hos voksne
- BCG virker ikke mot latent tuberkulose
- Vi trenger noe bedre, men vil ikke miste det vi har!

Veien mot nye tuberkulosevaksiner

- 1: Grunnleggende lab-forskning – jakt på vaksinekandidater
 - Stor aktivitet mange steder i verden
- 2: Utprøving i dyremodeller
 - Reduserer alternativene betydelig
- 3: Kliniske studier fase 1 og 2
 - Tolv vaksiner har nådd dit
- 4: Store beskyttelsesstudier (fase 3)
 - Krever forarbeid, entusiasme og utholdenhet. De første kandidatene nærmer seg dette nivået

Mulige vaksinetyper

- Subenhet-vaksiner
 - Renfremstilte proteiner som man tror er viktige for immunitet. Lite immunogene - krever bedre adjuvans!
- Levende vektorer
 - Samme proteiner satt inn i virus som kan fungere som vaksiner
- Modifiserte BCG-vaksiner
 - Rekombinante BCG-vaksiner, der man velger å ta ut noen gener for å gi mindre reaksjoner og uttrykke andre tydelig for å gi bedre immunitet
- DNA-vaksiner
 - Lett å lage, vanskelig å få til å fungere

Prime-boost strategi

- Betyr at man bruker forskjellige vaksiner til første og senere doser. For tuberkulose betyr det BCG først og noe annet siden
- Særlig aktuelt for tuberkulose
 - de fleste voksne aktuelle forsøkspersoner har fått BCG
 - BCG-effekten hos spedbarn er viktig
- Etisk svært vanskelig (umulig) å gjøre kliniske utprøvinger som krever at mange tusen spedbarn unndras BCG til fordel for en vaksine man vet lite om

MVA85A

- Et modifisert virus (Vaccinia Ankara) som ikke kan vokse hos menneske og som uttrykker et viktig tuberkuloseprotein (85A)
- Tenkt som boosting av BCG
- Vist effekt i dyrestudier
- Sikkerhet og immunogenitet (T-cellerespons) vist i utprøvinger i flere aldersgrupper, også spedbarn

MVA85A – effekt

- Første beskyttelsesstudie (placebokontrollert fase IIb) publisert i vår
- Ca. 2800 BCG-vaksinerte spedbarn i Sør-Afrika inkludert
- Immunrespons som i tidligere studier
- Ingen forskjell i forekomst av tuberkulose eller infeksjon med tuberkulosebakterier i de to gruppene

Nye spørsmål

- Vil vaksinen vise annen effekt i andre aldersgrupper?
- Kan dette likevel være riktig vei, hvis det oppnås sterkere immunrespons?
- Er ikke det vi måler som uttrykk for vaksinerespons det som gir beskyttelse? Må vi lete etter helt andre responser i våre studier?

Malaria – utgangspunkt

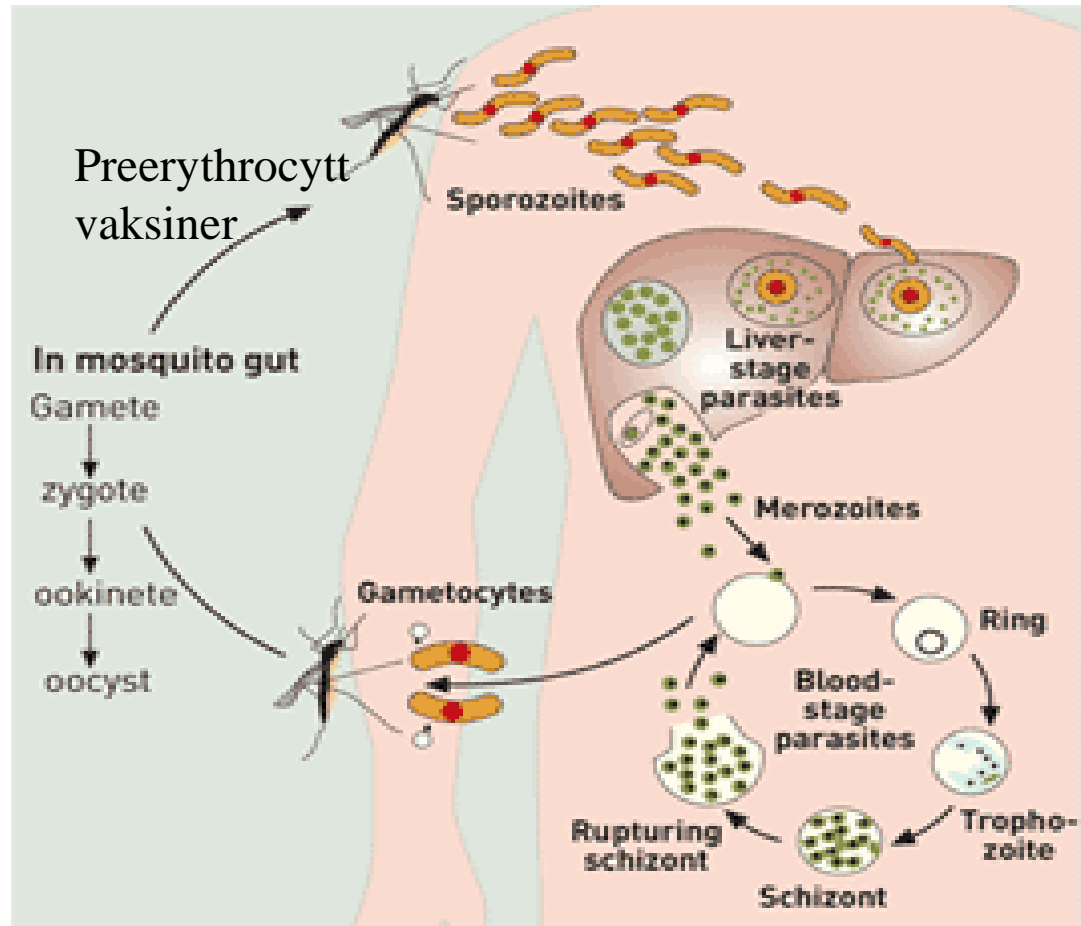
- 40 % av verdens befolkning bor i malariaområder
- 350 – 500 millioner tilfeller opptrer hvert år
- 1 million barn dør av malaria årlig

Hvordan bekjempes malaria i dag?

- Impregnerte nett, insektsspray innendørs
- Effektiv behandling av kliniske tilfeller
- Forebyggende behandling av gravide
- De som bor i endemiske områder, utvikler delvis immunitet etter mange infeksjoner
- Profylakse for tilreisende
 - En malariavaksine for reisende måtte være mer effektiv enn dagens profylaktiske midler – dit er det langt frem!

Malariasyklus

Vaksiner som hindrer overføring



Blodstadie-vaksiner

Malariavaksiner under utvikling

- Ca. 50 vaksiner under utvikling. De fleste er kommet kort.
- Hel-parasitt-vaksiner
 - Vist å være effektivt med bruk av bestrålte mygg for mange år siden.
 - Krevde 1000 myggstikk minst fem ganger.....
 - Ny studie nå, får effekt av "bare" 12 – 15 stikk under klorokinprofylakse tre ganger
 - Langt frem til praktisk gjennomførbar metode
- Renfremstilte antigener
 - RTS,S + adjuvans (pre-erythrocyttvaksine)
 - Andre proteiner, levende vektorer, DNA-vaksiner etc.

RTS,S + AS01

- Viktig malaria-antigen bundet til hepatittoverflateantigenet og formulert med ny adjuvans (olje-i-vann + MPL + QS 21)
- Pågående placebokontrollert fase III studie
 - Over 15 000 barn i 7 land i Afrika inkludert
 - Gruppe 1 alder 6 – 12 uker
 - Gruppe 2 alder 5 – 17 mnd.
- Endepunkter
 - Beskyttelse mot første episode av malaria
 - Beskyttelse mot malariaepisoder generelt
 - Beskyttelse mot alvorlig malaria

Foreløpige resultater (ca. 1 års oppfølging)

Endepunkter	5 – 17 mnd	6 – 12 uker
Effekt mot første sykdomsepisode	55,8 % (50,6 – 60,4)	31,3 % (23,6 – 38,3)
Effekt mot klinisk malaria	55,1 % (10,5 – 59,2)	33,0 (26,4 – 38,9)
Alvorlig malaria	47,3 % (22,4 – 62,4)	36,6 (4,6 - 57,7)
Antistoffer mot CS (GMT)	621	209

Foreløpige konklusjoner

- Beskjedne bivirkninger (noe mer feber og feberkramper enn placebogruppen)
- Klart bedre effekt i den eldste aldersgruppen
 - Mulig (del)forklaringer: de har fått hepatitt B vaksine og kan ha vært smittet med malaria tidligere
- Dårligere effekt på steder med høyt smittepress (?)
 - Kan redusere smittepresset med impregnerte nett
- Avtagende effekt over tid

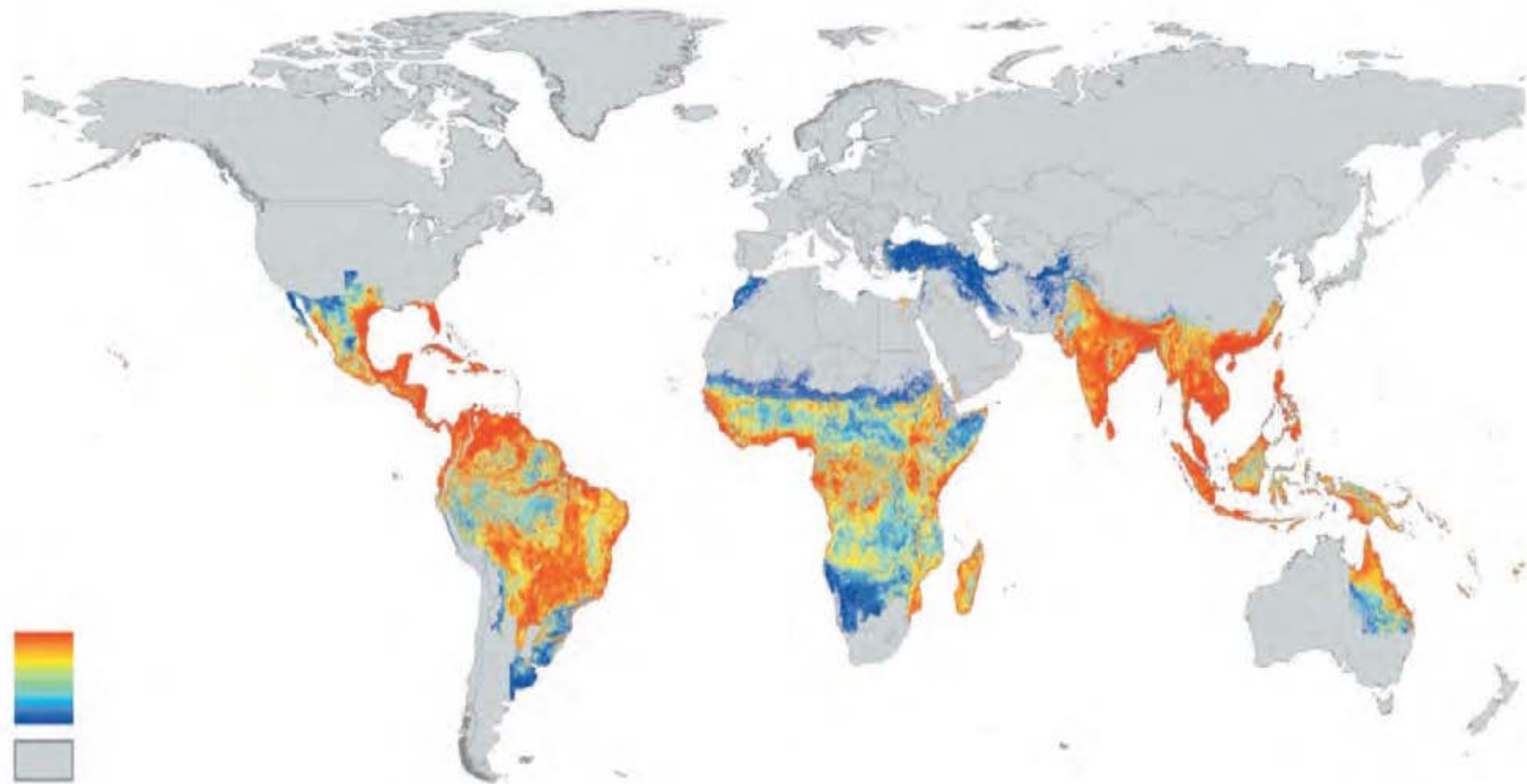
Nytte og utfordring

- Malaria er en dødelig sykdom hos spedbarn i Afrika
- En halvering av forekomsten vil være en stor gevinst
- Men hvordan «markedsføre» det i en befolkning som hittil har fått høre at vaksiner beskytter – uten forbehold?

Dengue feber

- Virusinfeksjon som overføres med mygg
- Fire typer (DENV 1 – 4)
- Gjennomgått infeksjon gir langvarig immunitet mot samme type, kortvarig (3 – 6 mnd.) mot andre typer
- Størst risiko for alvorlig forløp (dengue hemorragisk feber) ved reinfeksjon med endret type eller hos spedbarn med immune mødre
- Lavt / fallende antistoffnivå risikofaktor for alvorlig forløp?

Dengue feber - utbredelse



Dengue feber - forekomst

- 2,5 milliarder mennesker lever i områder med smitterisiko
- Årlig:
 - 100 mill. symptomatiske infeksjoner
 - 2,1 mill. alvorlig dengue
 - 21 000 dødsfall

Utfordringer i vaksineutviklingen

- Vaksinen bør gi beskyttelse mot alle de fire typene
- Vaksinen må ikke utløse en immunrespons som kan føre til alvorlig sykdom
- Varierende eller fallende antistoffnivå må ikke kunne øke risikoen for alvorlig sykdom ved naturlig smitte

Vaksine mot dengue feber

- Levende, svekkede virus:
 - Tre vaksiner i klinisk utprøving
 - En av dem er i fase III, og har nylig publisert de første beskyttelsesdataene
- Inaktiverte vaksiner / subenhetvaksiner:
 - Flere produkter, men alle på tidlige utviklingstrinn

Foreløpige resultater

- Ingen alvorlige reaksjoner i tidlige utprøvningsfaser (NB! oppfølgingstid!)
- Fase II b (beskyttelse) i Thailand:
 - 4000 barn 4 – 11 år
 - Bra immunrespons mot alle fire typer
 - 30 % beskyttelse, og bare mot type 1, 3 og 4. Og få endepunkter – type 2 dominerte som infeksjon
- Resultat fra større fase III studier, i Asia og Latin-Amerika, kommer i 2014

En litt pessimistisk konklusjon

- Lovende vaksiner mot tuberkulose, malaria, dengue feber (og HIV) er kommet til kliniske utprøvinger
- Vaksinene gir immunrespons med de metodene vi har valgt for å måle dette
- Beskyttelsen er mye dårligere enn man ville forventet ut fra målt «immunitet»
- Tilbake til «tegnebrettet» for å se nærmere på beskyttende mekanismer?