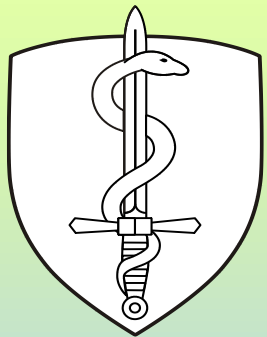


Současné možnosti a perspektivy očkování proti malárii



Jan Smetana

Roman Chlíbač

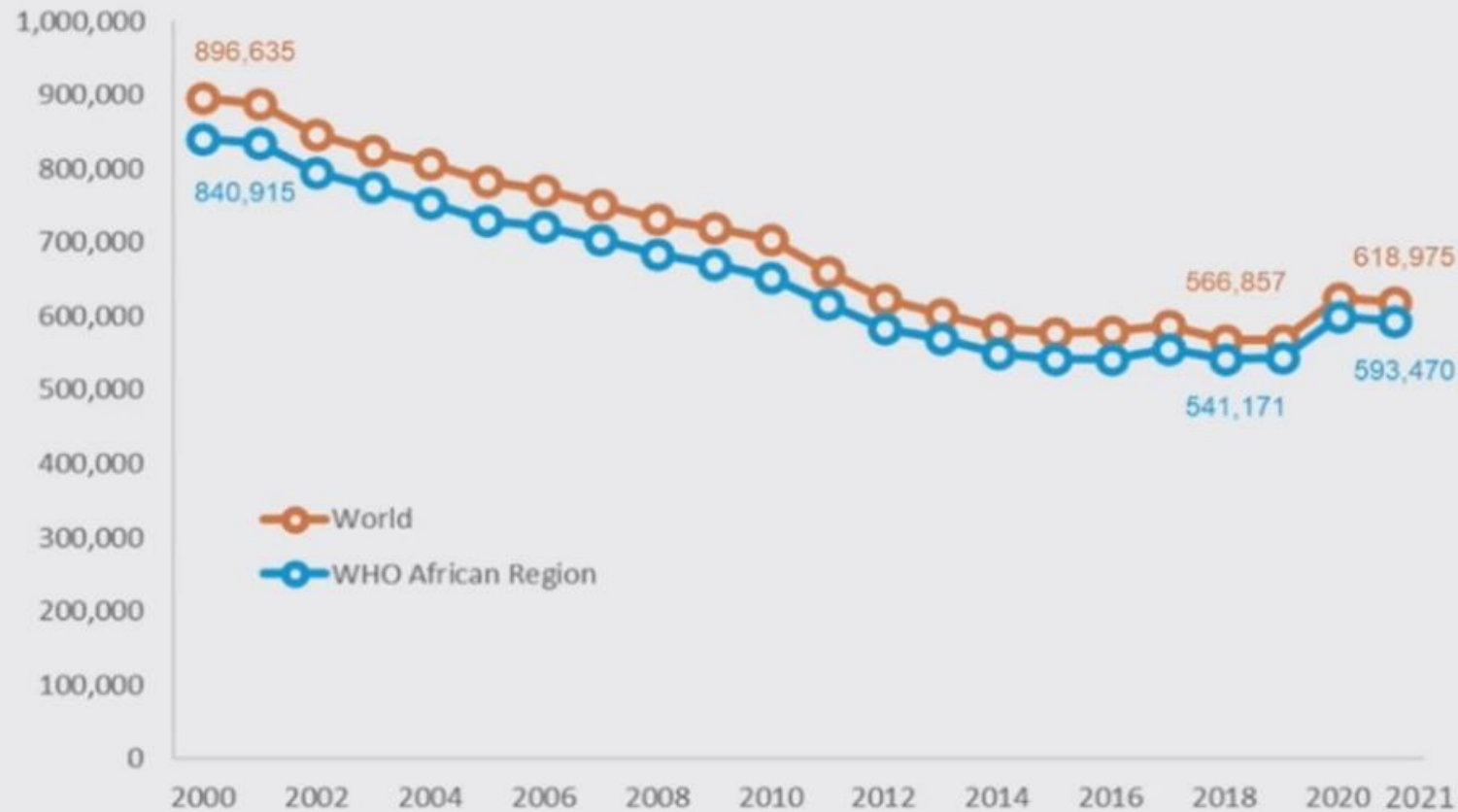
Fakulta vojenského zdravotnictví UO

Hradec Králové

Malaria is a major cause of childhood disease and death, particularly in Africa



Global trends in malaria deaths, 2000–2021



Global Trends (2021)

- 247 million cases
- 619 000 deaths

Highest Burden in Africa

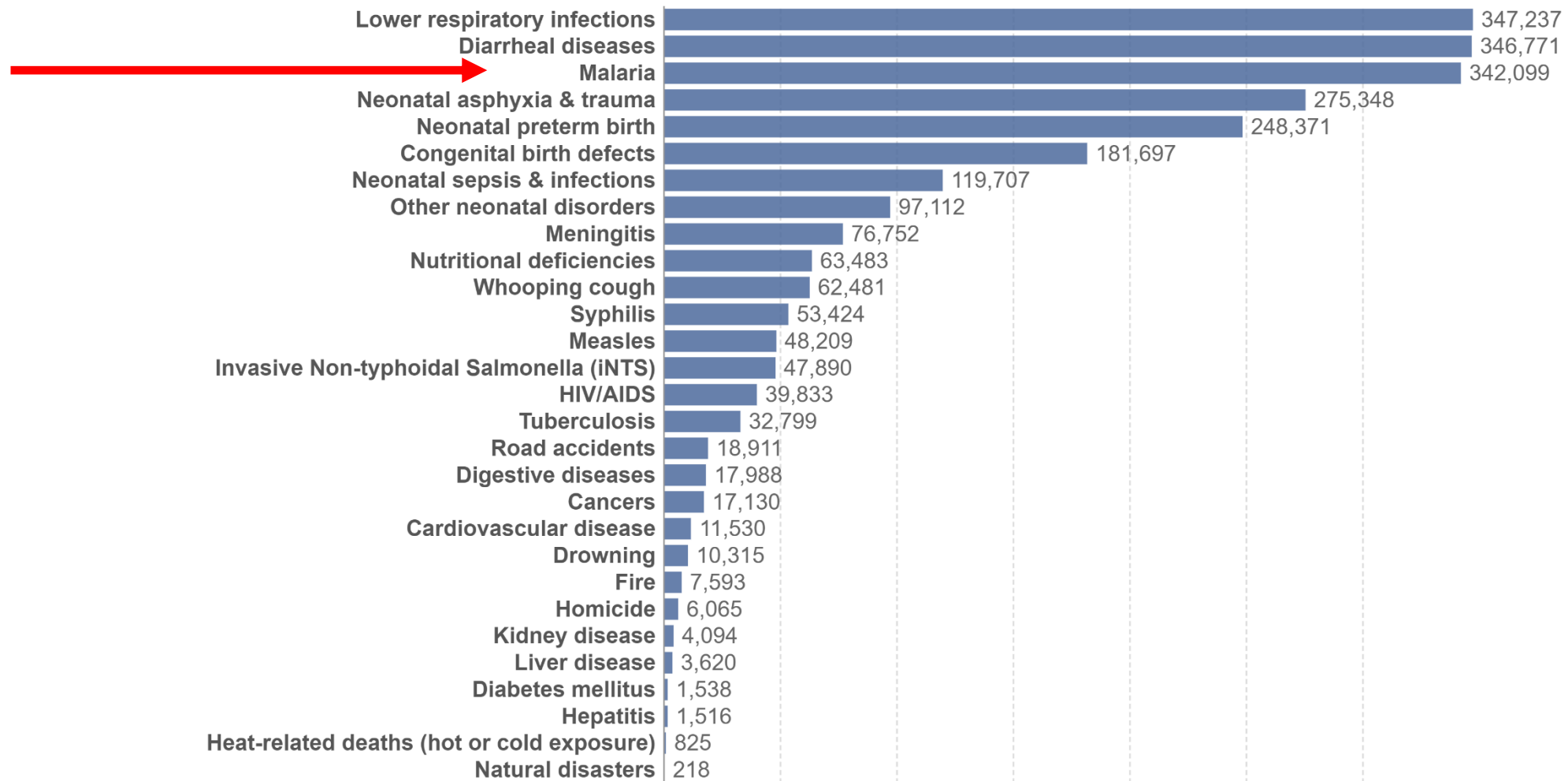
- 95% of all cases and 96% of all deaths
- 468 000 child deaths

80% deaths in children under 5 yoa (AfrR)

Source: World Malaria Report 2022

Causes of death in children under 5, African Region (WHO), 2019

Annual number of deaths by leading causes in children under 5 years old.

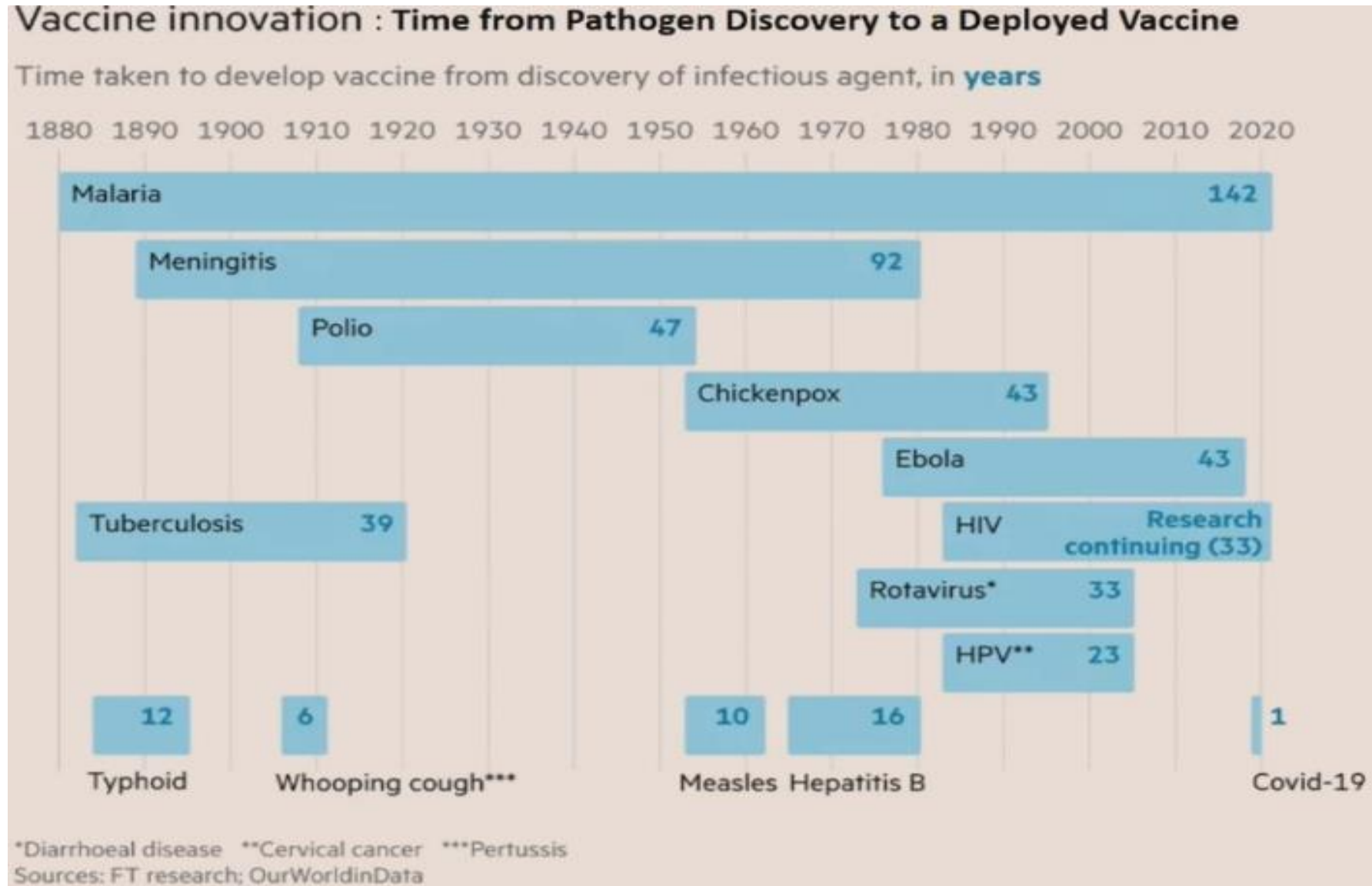


Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/causes-of-death • CC BY

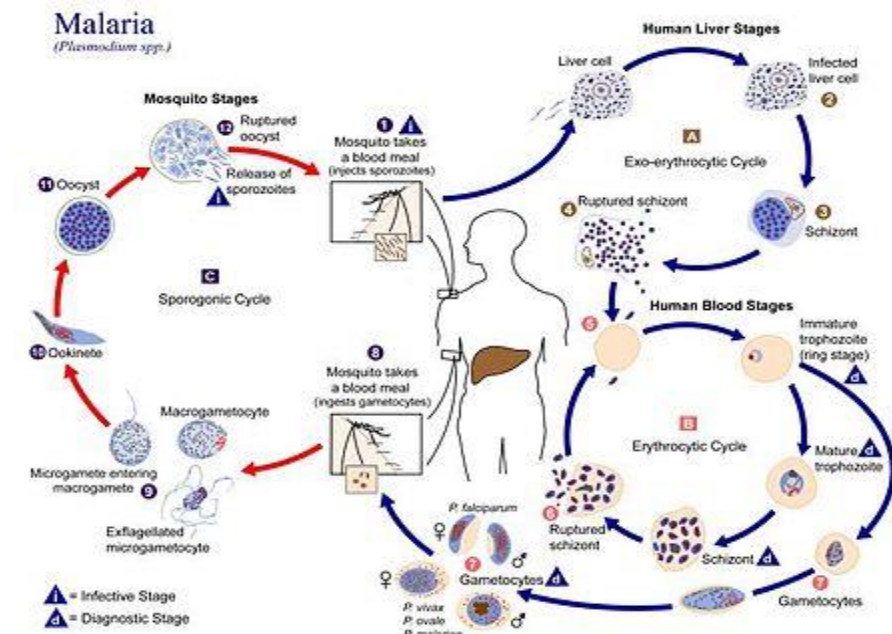
Dlouhodobý a komplikovaný vývoj vakcín proti malárii

Desítky let



Bariéry ve vývoji vakcín proti malárii

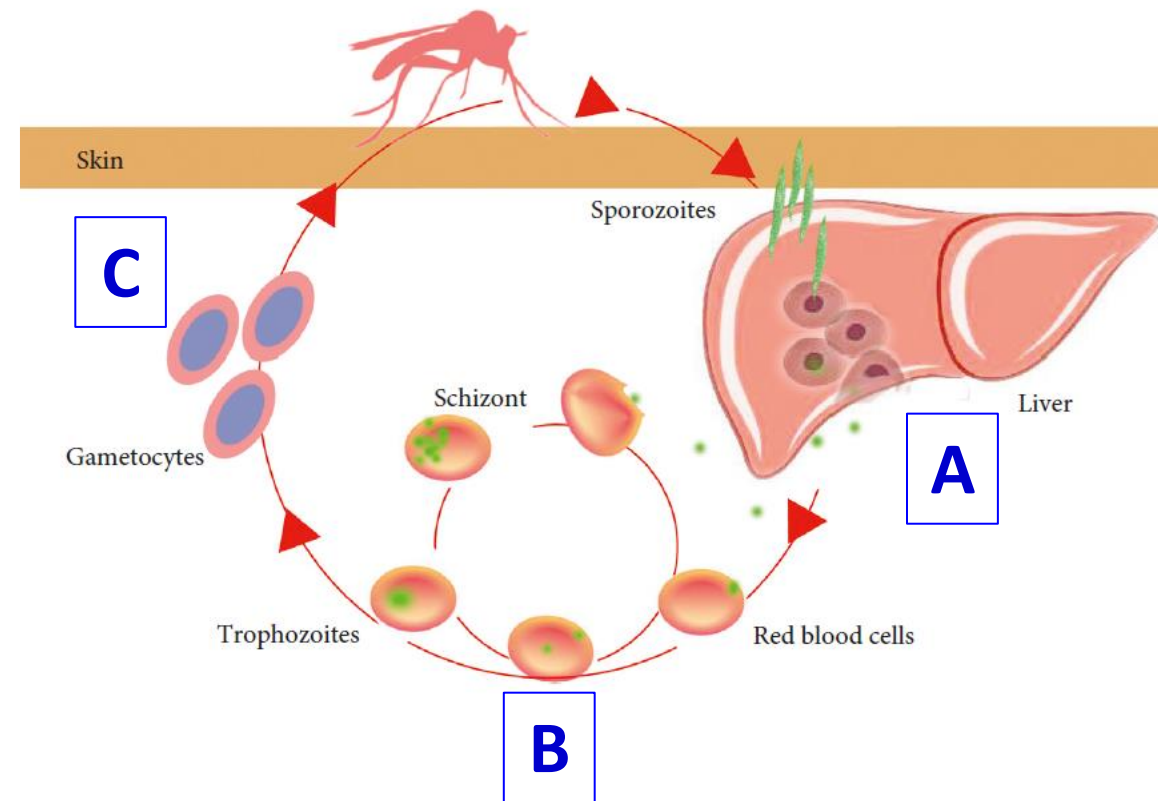
- Pouze málo výrobců
- Technická náročnost vývoje
- **Není jasné kam přesně zaměřit vývoj vakcín**
- **Komplexnost původce**
 - Několik druhů Plasmodií
 - Stádium specifické Ag - povrchové proteiny
 - Ag polymorfismus – geneticky podmíněná mnohotvárnost
- **Složité životní cyklus parazita**
 - Několik stádií vývoje
 - Část vývoje - skrytý uvnitř jaterních buněk nebo červených krvinek
 - Omezené vystavení imunitnímu systému
 - Dva hostitelé – člověk a komár
- **Imunitní odpověď na infekci**



Přirozená infekce / vakcíny proti malárii ... a ... imunita ?

- **Přirozená imunita vyvolaná infekcí**
 - Přirozená infekce nevyvolává celoživotní 100% protekci
 - Možné opakované infekce
 - Pouze částečná ochrana nejprve proti nejzávažnějším formám nemoci
 - Vnímavost k onemocnění kolísá v závislosti na věku a přirozené imunitě
 - Perzistence infekce bez příznaků
 - Vyvanutí imunity mimo malarický region
 - Není znám korelát protekce
 - Uplatnění humorální i buněčné imunity
- **Postvakcinační ochrana**
 - Je třeba silnější / více efektivní imunitní odpověď než přirozená imunita
 - Vysoké hladiny Ab: 10-100x vyšší než u standardních vakcín
 - Silná buněčná imunita

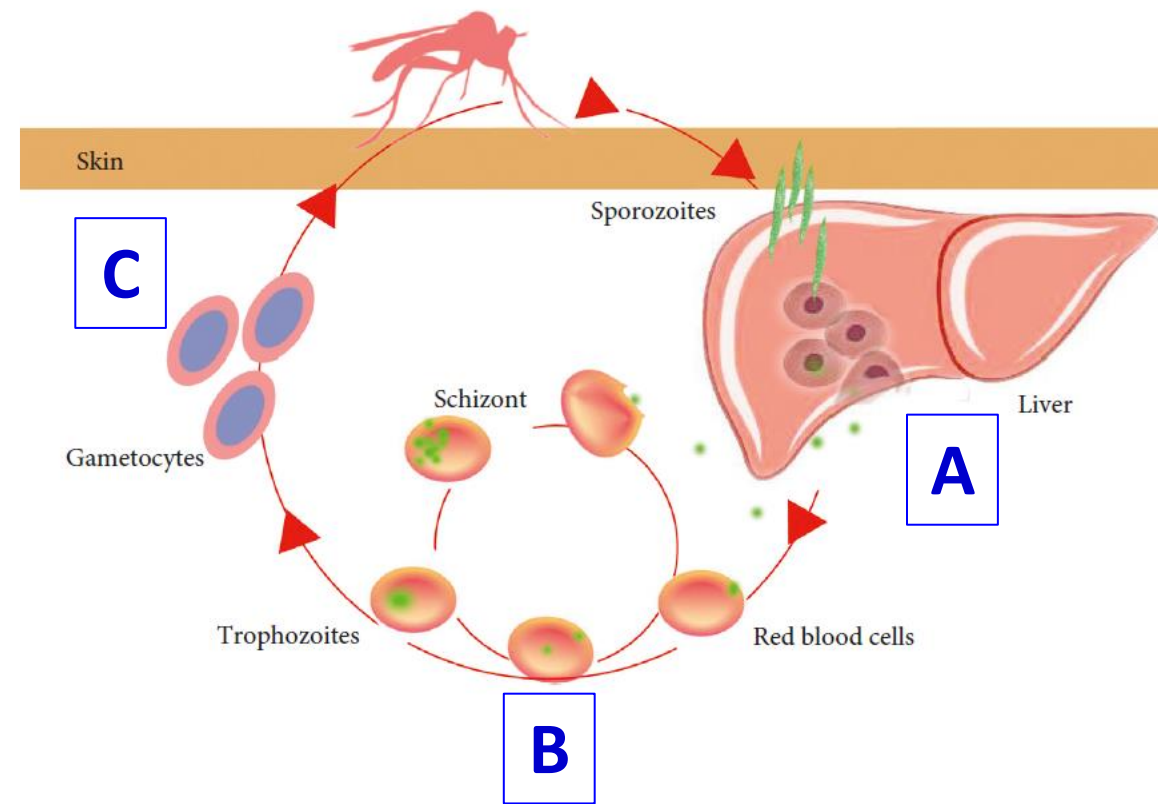
Vakcíny proti malárii podle stádia vývoje parazita



A Preerythrocytární malarické vakcíny

- Omezení vstupu parazita do jaterních buněk, zabránění proliferace napadených buněk, zničení napadených jaterních buněk, zabránění uvolnění merozoitů
- **Antiinfekční vakcíny - prevence infekce a onemocnění**
- **Není vliv na již probíhající infekci / možné stále další šíření infekce**
- I částečně účinné vakcíny - potenciál snížení incidence a zmírnění klinické závažnosti
- **Teoreticky vhodné pro cestovatele**
- Pro reálný efekt by měly dosahovat maximální účinnosti k 100 %

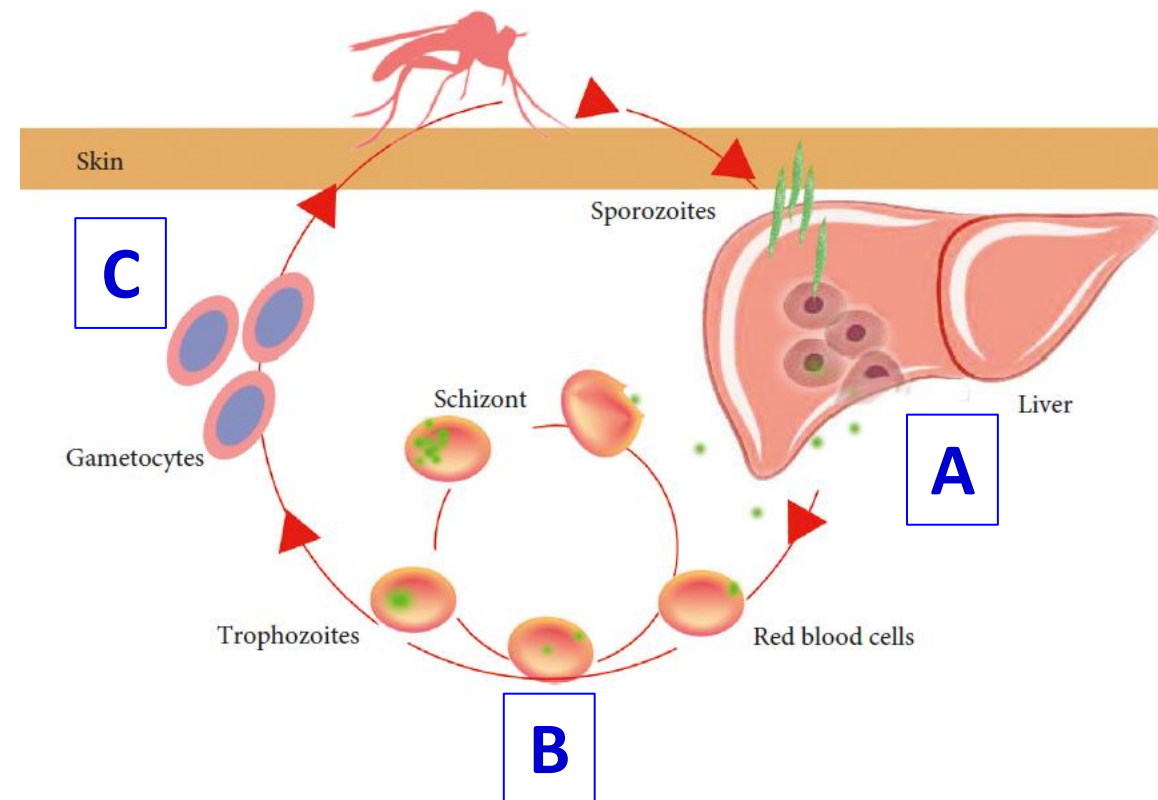
Vakcíny proti malárii podle stádia vývoje parazita



B Vakcíny proti merozoitům v asexuálním stádiu (erythrocytární vakcíny)

- Zabránění napadení erytrocytů, snížení množství cirkulujících parazitů
- **Snížení klinické závažnosti onemocnění**
- **Nezabrání vzniku infekce**
- Teoreticky terapeutický efekt

Vakcíny proti malárii podle stádia vývoje parazita



C Vakcíny proti merozoitům / gametocytám v sexuálním stádiu

- Brání vzniku sexuálního stádia parazita
- **Vakcíny blokující přenos**
 - Kontrola přenosu parazita na neinfikovaného komára
- **Nezabraňují infekci a manifestaci onemocnění u očkováného**
- Ochrana komunity
- Nevhodné pro cestovatele

Vakcíny proti malárii

- Řada kandidátních vakcín
- Různá stádia parazita
- Nové technologie
(nové Ag, DNA/mRNA vakcíny, nové adjuvanty, nové platformy - VLP, vesicle-based vakcíny,...)
- Různé fáze vývoje
- Dominantně *P. falciparum*

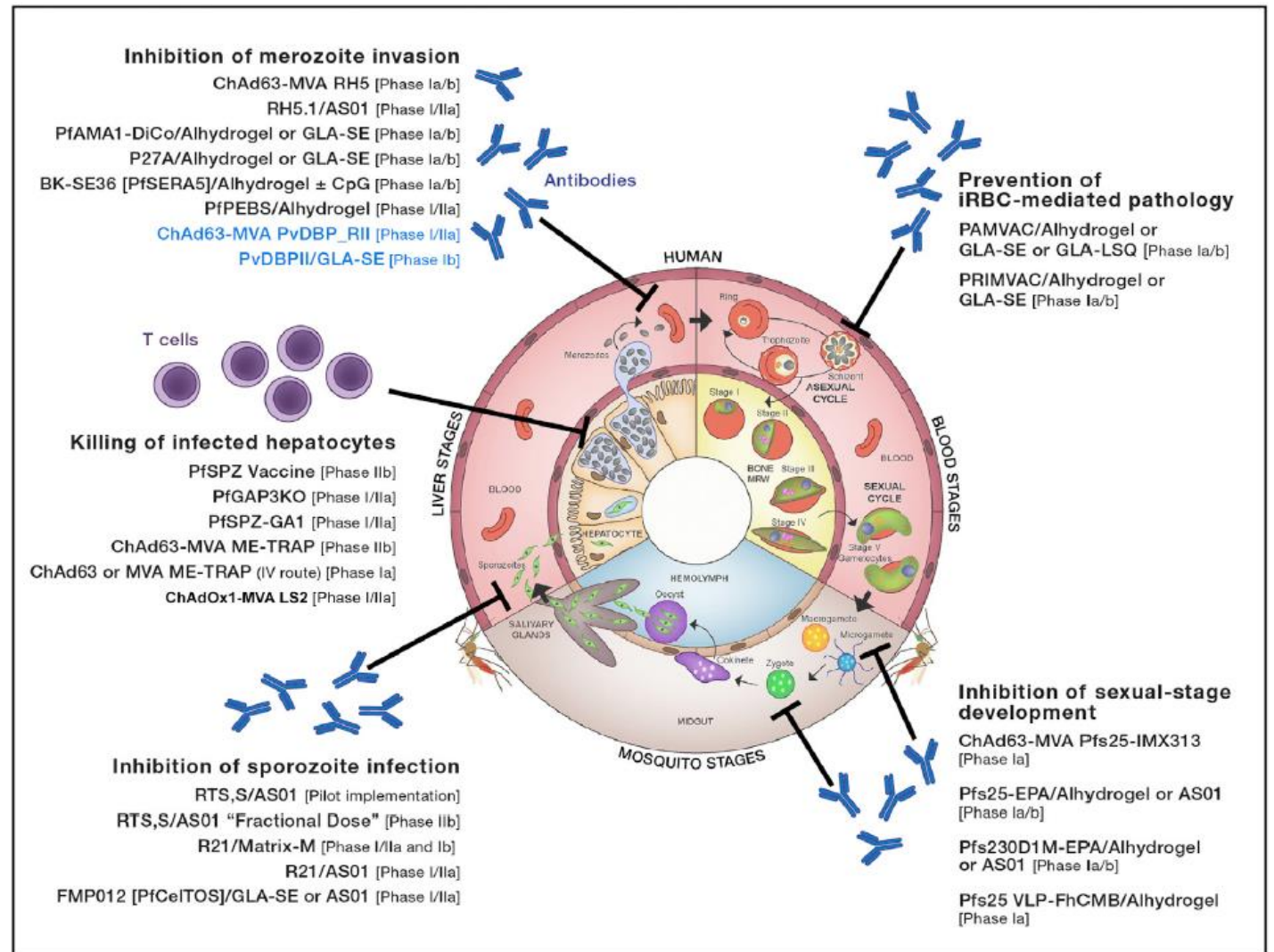


Figure 1. Malaria Vaccine Candidates in Clinical Development

Data sources for this figure included the WHO Malaria Vaccine Rainbow Table and [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Vaccines for *P. vivax* are colored blue. The life cycle figure was adapted from Nilsson et al. (2015).

RTS,S/AS01 - Mosquirix

- Vakcína na preerytrocytární stádium
- Vytvořena 1987
- 2015: Positive scientific opinion EMA - k očkování malých dětí
- Říjen 2021: WHO
 - Doporučení k prevenci malárie vyvolané *P. falciparum* u dětí v regionech se středně nebo vysokým výskytem onemocnění
 - Stala se první a dosud jedinou doporučovanou vakcínou proti malárii a proti parazitární infekci
- 2019: národní autorizace pro pilotní využití v národních imunizačních programech v malarických endemických oblastech (Ghana, Keňa, Malawi)
- Není určena k využití v malaria free oblastech



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

24 July 2015
EMA/CHMP/488348/2015
Press Office

[Press release](#)

First malaria vaccine receives positive scientific opinion from EMA
Mosquirix to be used for vaccination of young children, together with established antimalarial interventions



October 2021
WHO recommends the world's first malaria vaccine (RTS,S/AS01) be used for the prevention of *P. falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high transmission

RTS,S/AS01 - Mosquirix

- P. falciparum circumsporozoite protein spojený s povrchovým Ag hepatitidy B (RTS) kombinovaný s povrchovým Ag hepatitidy B (S)
 - Produkováný na kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae*
 - Ve formě neinfekčních virus-like particles (VLP)
 - Adjuvant AS01E (Quillaja saponaria Molina, fraction 21 (QS-21) and 3-Odesacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL))
- **Indikace**
 - **Aktivní imunizace dětí ve věku 6 týdnů – 17 měsíců (v době první dávky) proti malárii vyvolané P. falciparum a proti hepatidě B**
- **Vakcinační schéma**
 - 3 dávky v měsíčních intervalech
 - 4. dávka: 18 měsíců po třetí dávce
- **Nechrání proti jiným původcům než P. falciparum**
- **Vakcína neposkytuje kompletní ochranu proti malárii**

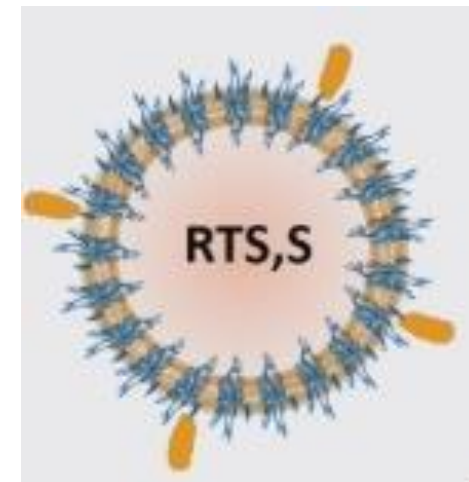


Table 3: Vaccine efficacy in children aged 5-17 months at first dose

	Vaccine efficacy against clinical malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against severe malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against hospitalisation caused by malaria (95% CI)
Over 12 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6880)	51% (47; 55)	45% (22; 60)	48% (35; 59)
Over 18 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6885)	46% (42; 49)	36% (15; 51)	42% (29; 52)
3 doses only (ATP* cohort, N=6918)			
Over 30 months follow-up from dose 3	34% (29; 39)	2% (-28; 25)	18% (1; 32)
Over 46 months follow-up** from dose 3	26% (21; 31)	-6% (-35; 17)	12% (-5; 26)
3 doses + 4th dose (ATP* cohort, N=6918)			
Over 30 months follow-up from dose 3	46% (42; 50)	32% (10; 50)	40% (26; 52)
Over 46 months follow-up** from dose 3	39% (34; 43)	29% (6; 46)	37% (24; 49)

Table 2 Vaccine efficacy in infants aged 6-12 weeks at first dose

	Vaccine efficacy against all episodes of clinical malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against severe malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against hospitalisation caused by malaria (95% CI)
Over 12 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N = 6003)	33% (26; 39)	37% (5; 58)	32% (7; 50)
Over 18 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6003)	27% (20; 32)	15% (-20; 39)	17% (-7; 36)
3 doses only (ATP* cohort, N=5997)			
Over 30 months follow-up from dose 3	20% (13; 27)	11% (-22; 35)	10% (-15; 30)
Over 36 months follow-up** from dose 3	18% (11; 25)	13% (-17; 35)	13% (-9; 31)
3 doses + 4th dose (ATP* cohort, N=5997)			
Over 30 months follow-up from dose 3	28% (22; 34)	17% (-14; 40)	25% (3; 42)
Over 36 months follow-up** from dose 3	27% (21; 32)	21% (-7; 42)	27% (7; 43)

- Protektivní efekt ve studiích fáze III

- Protekce střední / nižší

- Vyvanutí v čase

- Ovlivnění věkem

- Nižší ve skupině 6-12 týdnů

R21/Matrix M vakcína

... v pozdních fázích klinických hodnocení

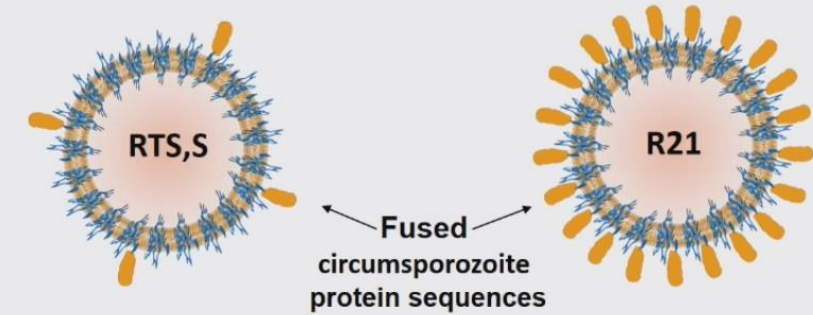
- Vakcína na preerytrocytární stádium
- Proteinová vakcína s adjuvantním nosičem Matrix M (saponiny)
- Podobná RTS,S vakcíně
 - **Větší množství CSP na povrchu** (vs. RTS,S)
- Potenciál k větší anti-CSP Ab odpovědi

- **Klinické hodnocení**
 - 3 dávky, děti 5-17 měsíců, Burkina Faso
 - 4. dávka v ročním odstupu
 - Hladiny Ab se v čase snižovaly
 - Po boosteru nárůst

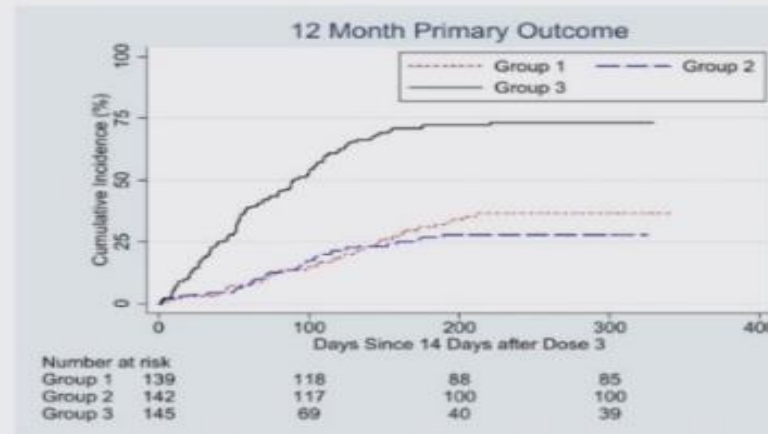
Jeden z cílů WHO do 2030:
Vývoj vakcíny s alespoň 75% VE

RTS,S and R21 Sporozoite Vaccines

- both use HBsAg nanoparticle platform



Efficacy – 12 months follow-up: 77% for Primary Endpoint



Group 3 n = 149

Group 1 n = 146, Efficacy = 69%*
(% 95 CI, 58.0-79.0)

Group 2 n = 149, Efficacy = 77%*
(% 95 CI, 67.0-84.0)

Groups 1 or 2 vs. 3
p = < 0.0001

*Efficacy as per hazard ratio calculated by
Cox proportional hazards model. 1 minus
hazard ratio

Randomisation 1:1:1. Double blinded. Rabivax is control vaccine. MM – Matrix M

Group 1 – 5µg R21/25µg MM
Group 2 – 5µg R21/50µg MM
Group 3 – Rabivax (control group)

part. 450 completed first vaccination, 445 completed second
leted third vaccination. Vaccinations were May 2019- Aug 2019

Datoo et al. *Lancet*

Vakcíny proti malárii - aktuální otázky

- **Nejvyšší riziko závažného průběhu - neimunní populace**
 - Nejmladší děti (podobně cestovatelé z neendemických oblastí)
- **Aktuálně není na trhu dostupná malarická vakcína pro cestovatele**
- RTS,S/AS01 vakcína - vakcína první generace

- **Řada otázek a limitací**

- Pouze střední míra protekce
- Nutný počet dávek - boostery
- Systém pro implementaci očkování do NIP nejrizikovějších zemích
- Nedostatek vakcíny
- Cena vakcíny
- Možná interference s maternálními Ab
- $X \% \text{ očkovaných s } Y \% \text{ VE} = \text{neznámý efekt na přenos původce}$

Směřování vývoje malarických vakcín



- **Řada kandidátních vakcín** (mnoho ve vývoji - většinou fáze I / II nebo bylo ukončeno)
- **Nové indikace**
 - Těhotné ženy – prevence potratů, předčasných porodů
- **Nejenom *P. falciparum*, ale i *P. vivax***
- **Vakcíny s vyšší účinností** (WHO do 2030 alespoň 75%)
- **Ideální vakcína proti malárii - eliminační vakcína**
 - Pravděpodobně kombinace Ag různých stádií Plasmodií (multi-stage vaccine)
 - Prevence infekce, snížení závažnosti onemocnění, omezení přenosu

Děkuji za pozornost