

SYNOPSIS SOUHRNNÉ ZÁVĚREČNÉ ZPRÁVY

Název klinického hodnocení:	Souhrnná studie hodnocení sérologické účinnosti a bezpečnosti primovakcinace a revakcinace vakcínou Trivivac, u malých dětí.
Identifikační kód:	T012010
Hodnocené léčivo:	Trivivac, trivalentní oslabená živá vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám
Popis klinického hodnocení:	Otevřené
Klinická fáze:	-
Zadavatel:	Sevapharma a.s., Korunní 108, 101 03 Praha 10
Závěrečnou zprávu vypracoval:	RNDr. Marek Petráš Za návsí 2450, 106 00 Praha 10
Verze (datum):	1.0. (2.5.2010)

Výsledky této závěrečné zprávy lze považovat za obecně platný pro tento typ vakcín, tj. vakcín proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám.

Jméno sponzora/firmy: Sevapharma a.s., Korunní 108, 101 03 Praha 10	SYNOPSIS Závěrečné zprávy Identifikační kód protokolu: T012010 Konečná verze 01
Název konečného produktu: Trivivac, trivalentní oslabená živá vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám	
Název účinné látky: Virus morbillorum vivum attenuatum (Schwarz), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 3,5 log TCID ₅₀ Virus parotitidis vivum attenuatum (Jeryl Lynn), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 4,6 log TCID ₅₀ Virus rubellae vivum attenuatum (RA 27/3), pomnožený na lidských diploidních buňkách Wistar 38 - min. 3,5 log TCID ₅₀	
KRITÉRIA ÚČINNOSTI: Základní sledovanou veličinou imunogenity očkování vakcínou Trivivac byla sérokonverze případně séroprotektce a geometrický průměr titrů specifických protilátek. Sérokonverze vůči spalničkám se definovala virus-neutralizačním titrem 4, tj. ustanoveného v posloupném dvojnásobném ředění původního ředění 1:2. Sérokonverze vůči příušnicím se definovala virus-neutralizačním titrem 1, tj. ustanoveného v posloupném dvojnásobném ředění původního ředění 1:1. Sérokonverze/séroprotektce vůči zarděnkám se definovala virus-neutralizačním titrem 8, tj. ustanoveného v posloupném dvojnásobném ředění původního ředění 1:8. Odečet titru protilátek byl proveden u posledního nejvyššího ředění séra, které poskytovalo 100% ochranu tkáňové kultury, proto lze výše uvedené titry považovat za sérokonverzní/séroprotektivní ve shodě s obvyklou mezí, deklarovanou publikacemi. Sérokonverzní titr protilátek specifických vůči spalničkám definovaný v této studii hodnotou 4 odpovídá hodnotě 8 (při 50% ochraně tkáňových kultur), specifický vůči příušnicím 1 odpovídá hodnotě 2. Geometrický průměr titrů protilátek je korigován faktorem 2 s ohledem na obvyklé vyjádření titru, tj. ředění vztažené k 50% ochraně tkáňové kultury.	
KRITÉRIA BEZPEČNOSTI: Sekundární veličinou byla tělesná teplota měřená rektálně, a zaznamenávána dvakrát denně, ráno a večer během 31 dní po očkování u dětí v dětských domovech. V terénní studii byla postvakcinační teplota zaznamenávána náhodně rodiči. Tolerance očkování vakcínou Trivivac se hodnotila na základě postvakcinační teploty a četnosti výskytu nežádoucích příhod.	
SOUHRNNÝ ZÁVĚR Sérologická imunogenita A) Primovakcinace <ol style="list-style-type: none"> 1) Primovakcinace vakcínou Trivivac byla srovnatelně stejně imunogenní jako očkování jinými obdobnými vakcínami (literární údaje). 2) Primovakcinace vedla ke vzniku vysoké sérokonverze u malých dětí vůči spalničkám (99,5%; 95% CI: 98,3-99,9%) a zarděnkám (99%; 95%CI: 97,8-99,6%); podobně jako ostatními vakcínami proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám se indukovala o něco nižší séropozitivita dětí vůči příušnicím (88,2% sérokonverze; 95%CI: 84,7-91,1%). 3) Primovakcinace indukovala relativně vysoké hladiny protilátek specifických vůči spalničkám (GMT 58,8; 11,3násobný nárůst) a zarděnkám (GMT 252,4; 5,6násobný nárůst) a o něco nižší vůči příušnicím (GMT 6,8; 2,8násobný nárůst). 4) Imunogenita specifická vůči příušnicím byla podmíněna věkem a výskytem postvakcinační teploty během prvních 14 dní. Statisticky významně nižší sérokonverze vůči příušnicím se pozorovala u primovakcinovaných dětí mladších 15 měsíců, včetně (79,5%), zatímco děti starší 2 let (92,2% sérokonverze) měly vzhledem k dětem mladším statisticky významně nižší hladiny protilátek specifických vůči příušnicím (>24 měsíců: GMT 5,4, 95%CI: 3,8-7 versus 17-24 měsíců: GMT 7, 95%CI: 5,8-8,2; P=0,0131). Sérokonverze specifická vůči příušnicím po primovakcinaci séronegativních dětí, u nichž se během prvních 14 dní objevila postvakcinační tělesná teplota vyšší než 37,5°C, se zvýšila statisticky významně o 12 %. Nejvyšší sérokonverze vůči příušnicím se zjistila u dětí starších 24 měsíců s postvakcinační tělesnou teplotou vyšší než 37,5°C (100 %), zatímco nejnižší u dětí mladších 2 let bez postvakcinační teploty (83,8 %). Vyzrálý imunitní systém (dětí starší 24 měsíců) a průkazná postvakcinační virémie (postvakcinační teplota vyšší než 37,5°C) napomáhají k dosažení maximální sérokonverze vůči příušnicím. S věkem se častěji uplatňuje jev tzv. „antigenního hříchu“, který snižuje indukované množství protilátek specifických vůči příušnicím. 5) Imunogenita specifická vůči spalničkám a zarděnkám nebyla po primovakcinaci vakcínou Trivivac podmíněna věkem a postvakcinační teplotou prvních 14 dní; vakcinační viry jsou pravděpodobně imunogennější než vakcinační příušnicové viry. 6) Imunogenitu primovakcinace neovlivnila osobní anamnéza (zdravotní stigma), nebo následná antibiotická a/nebo symptomatická léčba. 7) Imunogenita primovakcinace vakcínou Trivivac byla srovnatelná s imunogenitou primovakcinace vakcínou Mopavac (bivalentní vakcína proti spalničkám a příušnicím, obsahující kvalitativně i kvantitativně stejné vakcinační složky jako vakcína Trivivac). 	

Jméno sponzora/firmy: Sevapharma a.s., Korunní 108, 101 03 Praha 10	SYNOPSIS Závěrečné zprávy Identifikační kód protokolu: T012010 Konečná verze 01
Název konečného produktu: Trivivac, trivalentní oslabená živá vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám	
Název účinné látky: Virus morbillorum vivum attenuatum (Schwarz), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 3,5 log TCID ₅₀ Virus parotitidis vivum attenuatum (Jeryl Lynn), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 4,6 log TCID ₅₀ Virus rubellae vivum attenuatum (RA 27/3), pomnožený na lidských diploidních buňkách Wistar 38 - min. 3,5 log TCID ₅₀	
<p>B) Revakcinace</p> <ol style="list-style-type: none"> 8) Revakcinace vakcínou Trivivac byla srovnatelně stejně imunogenní jako očkování jinými obdobnými vakcínami (literární údaje). 9) Revakcinace vakcínou Trivivac jednoznačně vedla k zesílení původní imunity získané primovakcinací; sérokonverze specifická vůči spalničkám, příušnicím a zarděnkám byla 100 % (95%CI: 98,8-100 %), 99,7 % (95%CI: 98,2-100 %) a 100 % (97,6-100 %); GMT protilátek specifických vůči spalničkám, příušnicím a zarděnkám byl 139,4 (95%CI: 138,2-140,6), 27,4 (95%CI: 22,2-32,6) a 372 (95%CI: 321-423). Na rozdíl od protilátek specifických vůči spalničkám a zarděnkám (1,4-2,2násobný nárůst) nárůst protilátek specifických vůči příušnicím byl nejvyšší, tj. 4,3násobný. Díky revakcinaci se snižuje reziduální sérologická vnímavost vůči příušnicím o 98 %. 10) Imunogenita revakcinace není podmíněna věkem ani délkou intervalu mezi primovakcinací a revakcinací. 11) Perzistence protilátek do 1 roku nebo déle po revakcinaci byla setrvalá. Na rozdíl od hladin protilátek specifických vůči spalničkám a zarděnkám, které se během dalšího sledování snížily na úroveň dosaženou po primovakcinaci (tj. statisticky nevýznamný rozdíl), specifické vůči příušnicím i přes snížení zůstaly zhruba dvakrát vyšší než po primovakcinaci (P<0,001). 12) Podání druhé dávky vakcíny proti příušnicím představuje pravděpodobně základní očkování, zatímco podání druhé dávky vakcíny proti spalničkám a zarděnkám spíše posilující očkování. <p>Bezpečnost a tolerance</p> <p>A) Primovakcinace</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lokální nežádoucí účinky se nejčastěji objevovaly 1. až 5. den po očkování, zatímco systémové zhruba 6. den až 8. den po primovakcinaci. Podobně se objevovaly i postvakcinační teploty vyšší než 37,5°C, tj. 6. až 9. den po primovakcinaci. 2) Průměrná délka doby trvání systémového nežádoucího účinku, tj. příhody možné nebo pravděpodobné ve vztahu s primovakcinací, byla v rozsahu 4-6 dní a lokálního 1,7-3,1 dne. Postvakcinační teplota nepřetrvávala u většiny očkováných dětí průměrně 2 dny. Postvakcinační teplota vyšší než 37,5°C přetrvávala průměrně 1,7 dní, zatímco vyšší než 38°C nebo 39°C se průměrně zkrátila na 1,2 nebo 1,1 dne. 3) Všechny pozorované nežádoucí účinky byly sledovány až do jejich úplného vymizení (tj. úplné uzdravení). 4) Intenzita lokálního nežádoucího účinku byla buď mírná (21 případů) nebo střední (6 případů), tj. velikost erytému nebyla větší než 6 cm. 5) U dětí starších 24 měsíců se pozoroval statisticky nižší výskyt postvakcinačních teplot vyšších než 38°C, téměř o 42 %, než u dětí mladších 2 let; P=0,0237. 6) Osobní anamnéza neměla vliv na výskyt lokální reakce nebo postvakcinační teploty vyšší než 37,5°C po primovakcinaci vakcínou Trivivac. Naopak byla zjištěna statisticky velmi významně vyšší četnost systémových reakcí, až o 66 % u dětí s osobní anamnézou. 7) V klinických studiích v dětských domovech byl významně méně často pozorován výskyt lokálních reakcí než v terénních studiích (záznam rodiči). Naopak systémové reakce byly častěji zaznamenávány v dětských domovech, než rodiči. Tomu nejčastěji přispívala lymfadenopatie, katarální rhinofaryngeální příznaky a postvakcinační teplota do 39°C (dětské domovy), zatímco rodiče častěji zaznamenaly exantém nebo vyrážku. 8) Vakcína Trivivac byla malými dětmi velmi dobře tolerována, tj. nebyl pozorován ani zvýšený výskyt ani jiné než očekávatelné nežádoucí účinky. Nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek. <p>B) Revakcinace</p> <ol style="list-style-type: none"> 9) Lokální nežádoucí účinky se nejčastěji objevovaly v den očkování až 3. den po očkování, zatímco systémové zhruba 5. den až 8. den po revakcinaci. Podobně se objevovaly i postvakcinační teploty vyšší než 37,5°C, tj. 5. až 9. den po revakcinaci. 10) Průměrná délka doby trvání systémového nežádoucího účinku, tj. příhody možné nebo pravděpodobné ve vztahu s revakcinací, byla v rozsahu 2-5 dní a lokálního 1,9-2,9 dne. Postvakcinační teplota nepřetrvávala u většiny očkováných dětí průměrně 2 dny. 11) Všechny pozorované nežádoucí účinky byly sledovány až do jejich úplného vymizení (tj. úplné uzdravení). 	

Jméno sponzora/firmy: Sevapharma a.s., Korunní 108, 101 03 Praha 10	SYNOPSIS Závěrečné zprávy Identifikační kód protokolu: T012010 Konečná verze 01
Název konečného produktu: Trivivac, trivalentní oslabená živá vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám	
Název účinné látky: Virus morbillorum vivum attenuatum (Schwarz), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 3,5 log TCID ₅₀ Virus parotitidis vivum attenuatum (Jeryl Lynn), pomnožený na primárních buňkách psích ledvin - min. 4,6 log TCID ₅₀ Virus rubellae vivum attenuatum (RA 27/3), pomnožený na lidských diploidních buňkách Wistar 38 - min. 3,5 log TCID ₅₀	
<p>12) Intenzita lokálního nežádoucího účinku byla buď mírná (22 případů) nebo střední (4 případů), tj. velikost erytému nebyla větší než 4 cm.</p> <p>13) Kontinuálně sledovaný výskyt postvakcinační teploty se během prvních 14 dní po revakcinaci a pozdním období nelišil. To potvrzuje skutečnost, že výskyt postvakcinační teploty po revakcinaci je pouze náhodný nikoli na očkování závislý.</p> <p>14) Četnost systémových nežádoucích účinků byla vyšší po primovakcinaci než po revakcinaci. Po revakcinaci se pozorovala o 36,6 % méně často. Tomuto výsledku přispěl nižší výskyt lymfadenopatie, katarálních rhinofaryngeálních příznaků a exantému/vyrážky. Kromě toho se postvakcinační teploty vyšší než 37,5°C, 38°C a 39°C objevovaly statisticky extrémně významně méně než po primovakcinaci. Jejich četnost se snížila o minimálně 50 %.</p>	