



Федеральное государственное бюджетное учреждение  
Научно-исследовательский институт ГРИППА им. А.А. Смородинцева  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Рабочее совещание по вопросам эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ со специалистами территориальных органов и подведомственных организаций Роспотребнадзора*

## **Оценка эффективности вакцинации против гриппа. Перспективы создания универсальной гриппозной вакцины.**

Стукова Марина Анатольевна  
зав. лабораторий векторных вакцин, к.м.н.

22 -23 октября 2019г.  
г. Санкт-Петербург

# Острые респираторные инфекции убивают по оценкам ВОЗ 3.9 миллиона человек в год

У детей: **50%** внебольничных пневмоний  
**90%** случаев бронхоолита у новорожденных  
**85-95%** обострений астмы

У взрослых: **30-50%** внебольничных пневмоний  
**80%** обострений астмы  
**20-60%** обострений ХОБЛ

**Сезонный грипп:** **≈ 1 млрд.** заболевших (20-30% детей и 5-10% взрослых)  
**3-5 млн.** случаев гриппа тяжелого течения  
**290 000 – 650 000** смертельных случаев

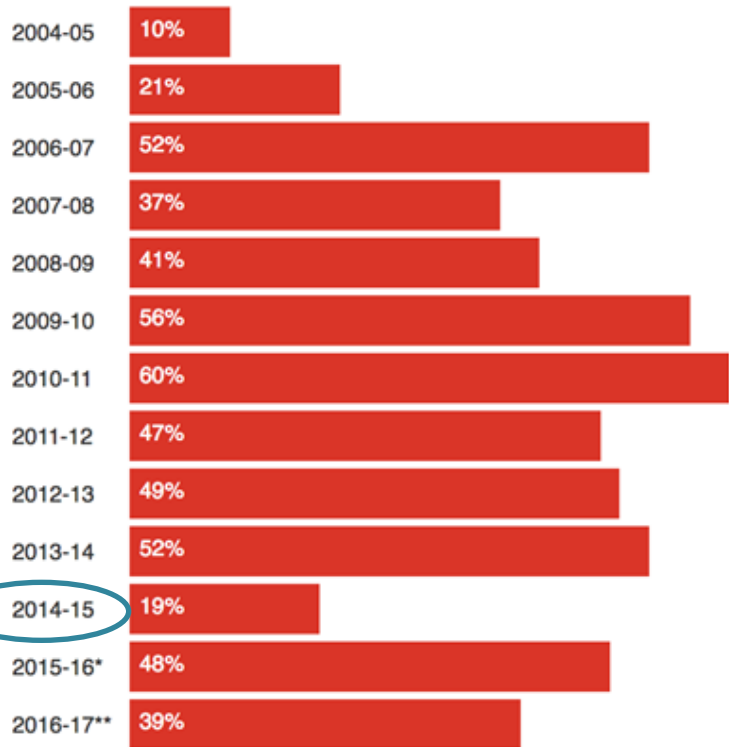
Наиболее эффективным способом защиты от гриппа и его осложнений является профилактическая вакцинация



# Что дает эффективная вакцинация?

1. Вакцинация против гриппа **предотвращает заболевание**.
2. Вакцинация против гриппа **снижает риск госпитализаций**, связанных с гриппом, в том числе **среди детей и пожилых людей**.
3. Вакцинация против гриппа является важным профилактическим инструментом **для людей с хроническими заболеваниями**:
  - Вакцинация против гриппа связана с более низкой частотой некоторых **сердечно-сосудистых заболеваний**.
  - Вакцинация против гриппа связана с сокращением госпитализации среди людей с **диабетом (79%)** и **хронической обструктивной болезнью легких (52%)**.
4. Вакцинация помогает защитить женщин **во время и после беременности**, а также может также защитить от гриппа **ребенка после рождения**:
  - Вакцинация **уменьшала риск развития респираторной инфекции, связанной с гриппом, примерно на 50%**.
  - Вакцина против гриппа у беременной женщины **может снизить риск заболевания гриппом у ее ребенка на 50%**. Это защитное свойство вакцин сохраняется в течение нескольких месяцев после рождения.
5. Исследование 2017 года стало первым исследованием, которое убедительно продемонстрировало, что вакцинация против гриппа может **значительно снизить риск смерти ребенка от гриппа**.
6. Вакцинация против гриппа также может **снизить тяжесть заболевания**. Исследование, проведенное в 2017 году, показало, что вакцинация против гриппа снижает **смертность, частоту поступления пациентов** в отделения интенсивной терапии (**ОРИТ**), **продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общую продолжительность госпитализации** среди госпитализированных пациентов с гриппом.

# Эффективность гриппозных вакцин может широко варьировать от сезона к сезону



\*Estimate from Nov 2, 2015-April 15, 2016.

\*\*Interim estimate from April 20, 2016-April 9, 2017.

В случае соответствия штаммового состава вакцины циркулирующим вирусам гриппа, эффективность вакцин составляет **от 40 до 60%**, что ниже, чем для большинства лицензированных вакцин против других инфекций (Atlanta: CDC <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>)

В течение сезона **2014-2015 годов** в США **более 80%** циркулирующих вирусов гриппа А (H3N2) антигенно отличались от вакцинного вируса, что привело к снижению эффективности вакцины, которая составляла **лишь 13%** против компонента вируса гриппа А (H3N2) и сопровождалось значительной заболеваемостью и смертностью среди людей старше 65 лет.

В целом, современные вакцины против сезонного гриппа, как правило, лучше работают против вирусов гриппа А (H1N1) и В и обеспечивают более низкую защиту от вирусов гриппа А (H3N2)

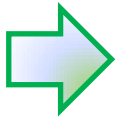
# Факторы, влияющие на эффективность гриппозных вакцин

## 1. Характеристики вакцинного препарата



- ❖ Тип вакцины (ЖГВ и различные типы ИГВ; тип адъюванта; моно- 3-х- и 4-х -валентные и пр.)
- ❖ Качество вакцины (мутации в НА в процессе производства на РКЭ, стабильность вакцинных вирусов/антигенов; целостность холодовой цепи и др.)

## 2. Характеристики вирусов (высокая скорость эволюционирования)



- ❖ Несовпадение вакцинных штаммов и циркулирующих вирусов гриппа
- ❖ Гетерогенность популяции вирусов одного подтипа в течение одного эпидсезона
- ❖ Изменчивость циркулирующих вирусов гриппа в течение одного эпидсезона

## 3. Характеристики индивидуума (иммунный ответ)



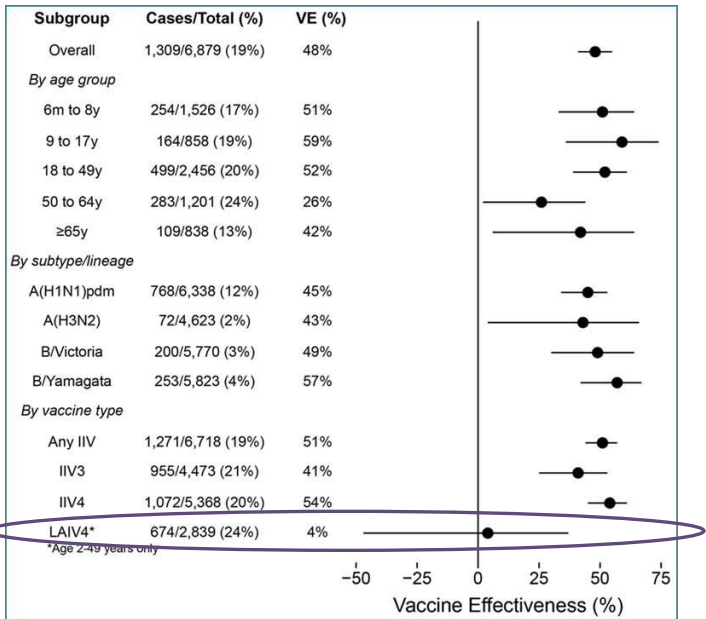
- ❖ возраст
- ❖ генетические различия в иммунном ответе
- ❖ влияние предсуществующего иммунитета у ранее вакцинированных лиц
- ❖ состояние здоровья, история болезни

## 4. Эпидемиологические характеристики



- ❖ Охват вакцинацией (группы риска, возрастные группы)
- ❖ Интенсивность, сроки начала, характер и длительность эпидемии
- ❖ Состояние популяционного иммунитета

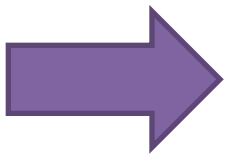
# Характеристики вакцинного препарата (ЖГВ)



В США ЖГВ FluMist показывала сниженную защиту детей младшего возраста от циркулирующих вирусов H1N1pdm09, что привело к **исключению данной вакцины** из списка рекомендованных вакцин для масштабной иммунизации против гриппа в США в сезонах 2016-2017 и 2017-2018.

## Компонент A/H1N1pdm09

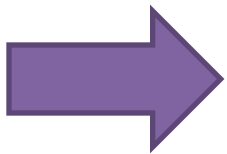
сниженная рецептор-связывающая активность и репликация H1N1pdm09 компонента (мутация Glu-47-Lys в ножке HA2)



В 2017 году MedImmune был подготовлен **новый вакцинный штамм H1N1pdm09 на основе вируса А/Словения/2903/2015**, который в ограниченных испытаниях на детях в возрасте 2-4 лет показал высокий уровень приживляемости и иммуногенности, присущие вакцинным штаммам H1N1, подготовленными из вирусов, циркулировавших до 2009 года. **Эти данные позволили американской ЖГВ вернуться на американский рынок гриппозных вакцин в сезон 2018-2019 [CIDRAP, 2018].**

# Несовпадение вакцинных штаммов и циркулирующих вирусов гриппа

Четырехвалентные вакцины защищают от инфекции эффективнее, так как позволяют исключить возможные риски, связанные с появлением и циркуляцией вирусов гриппа В Викторианской и Ямагатской линий.



На июль 2019 года около **70%** вакцин, применяемых в США, являются четырехвалентными, в Японии их доля достигает **100%**





## Об утверждении плана поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа

25.01.2019 г.

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека информирует, что Минздравом России и Роспотребнадзором разработан и утвержден План поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа в рамках национального календаря профилактических прививок в период 2019-2021 гг. Всемирная организация здравоохранения рекомендует странам для специфической профилактики гриппа наряду с наиболее распространенными трехкомпонентными вакцинами против гриппа использовать квадριвалентные вакцины, содержащие в своем составе четыре актуальных штамма вирусов гриппа: А(Н1N1)09, А(Н3N2) и двух линий вирусов гриппа В.

До настоящего времени в Российской Федерации, как и в большинстве стран, использовались только трехкомпонентные вакцины против гриппа. Создание квадριвалентных противогриппозных вакцин с использованием передовых технологий является значительным достижением отечественной науки. Квадριвалентные вакцины позволяют исключить возможные риски, связанные с появлением в циркуляции вирусов гриппов В двух линий, что усиливает ресурс страны в борьбе с гриппом. Использование квадριвалентных вакцин - это новый этап в работе по специфической профилактике гриппа, достигнутый благодаря последним научным разработкам.

В настоящее время одна из созданных отечественными учеными квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа, прошедшая все необходимые контрольные исследования и испытания, показавшие ее высокую безопасность и эффективность, зарегистрирована в установленном порядке. Приняты меры по организации производства этого препарата, что позволяет начать практический переход на использование квадριвалентных вакцин.

Планом поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа на первоочередном этапе предусмотрена вакцинация такими вакцинами лиц из групп риска - работников медицинских, транспортных, образовательных организаций, коммунальных служб, студентов ВУЗов, лиц от 18 до 60 лет с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями, ожирением, лиц, призываемых на военную службу, беременных, детей, лиц старше 60 лет.

Квадριвалентная вакцина для профилактики гриппа будет закупаться за счет средств федерального бюджета.

# Проблемы производства вакцин на куриных эмбрионах

## Австралия

В эпидемиологический сезон 2017 года зафиксировано **рекордное количество подтвержденных случаев гриппа: 215 280** к середине октября, что значительно превышает **59 022** случая в период пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009 году. В сезоне преобладал вирус гриппа А(Н3N2), предварительная оценка эффективности вакцин составила **всего 10%**. Аналогичные данные представили регуляторные органы **Канады**.

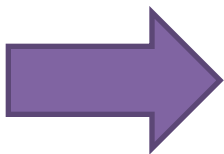
Столь низкая эффективность вакцины могла быть связана с **появлением адаптационной аминокислотной замены (T160K) в молекуле гемагглютинина (НА)** с утратой сайта гликозилирования в процессе выращивания вируса на куриных эмбрионах – основном субстрате, используемом для производства вакцин. Поскольку гемагглютинин является основной мишенью нейтрализующих антител, даже небольшие модификации могут снижать эффективность вакцинации.

*Zost SJ, Parkhouse K, Gumina ME, et al. Contemporary H3N2 influenza viruses have a glycosylation site that alters binding of antibodies elicited by egg-adapted vaccine strains. Proc Natl Acad Sci U S A 2017 November 6 (Epub ahead of print).*

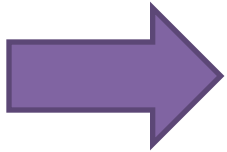
2012: выпуск вакцин на клеточных культурах

2016: FDA разрешает использование для производства гриппозных вакцин штаммов, выделенных на MDCK

**FLUCELVAX**: для детей старше 4 лет, с 2019-2020 гг. – и квадριвалентный вариант

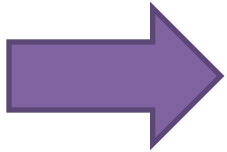


# Особенности вакцинации людей старше 65 лет



2010: FDA разрешает использование **высокодозных** инактивированных **вакцин** у людей **старше 65 лет** для повышения иммуногенности вакцин

**Fluzone High-Dose**: содержит в 4 раза больше антигена по НА, чем стандартная гриппозная инактивированная вакцина

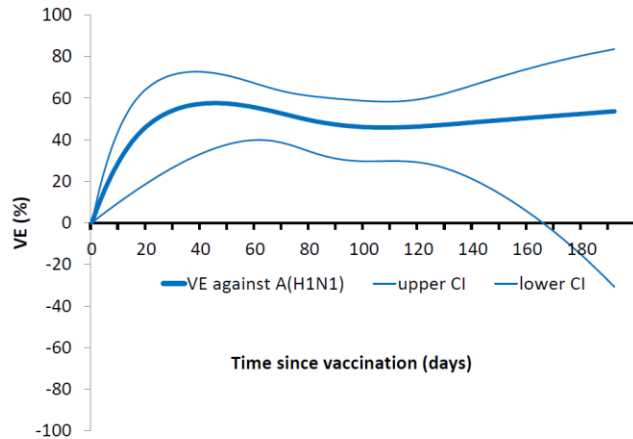


2013: FDA разрешает использование **рекомбинантной вакцины** против гриппа, полученной с использованием экспрессирующей системы бакуловируса

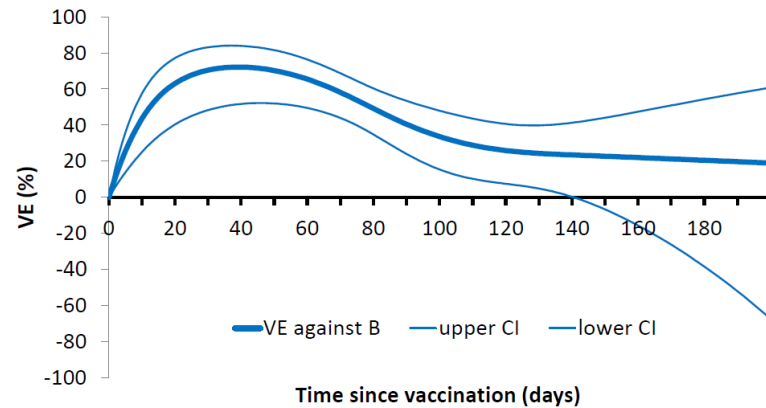
**FLUBLOC**: содержит в три раза больше антигена, обладает лучшими характеристиками по иммуногенности у пожилых людей

# Роль длительности и уровня поствакцинального ИММУНИТЕТА

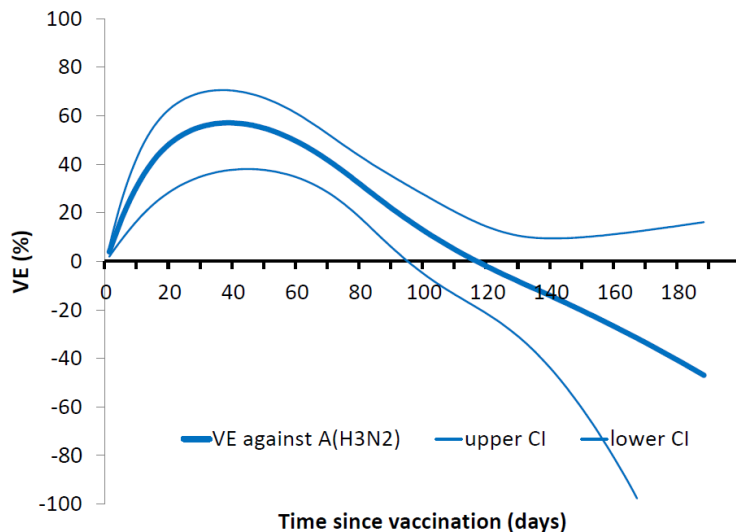
VE against A(H1N1) by time since vaccination (days), all ages, whole season, I-MOVE 2010-11 to 2014-15



VE against influenza B by time since vaccination (days), all ages, overall season, I-MOVE 2010-11 to 2014-15



VE against A(H3N2) by time since vaccination (days), all ages, overall season, I-MOVE 2010-11 to 2014-15



Waning protection of influenza vaccination during four influenza seasons, 2011/2012 to 2014/2015

J. Puig-Barberà<sup>a,b,c</sup>, A. Mira-Iglesias<sup>a</sup>, M. Tortajada-Girbés<sup>c</sup>, F.X. López-Labrador<sup>a,d</sup>, J. Librero-López<sup>a,e</sup>, J. Díez-Domingo<sup>a</sup>, M. Carballido-Fernández<sup>b,h</sup>, C. Carratalá-Munuera<sup>g</sup>, P. Correcher-Medina<sup>a</sup>, V. Gil-Guillén<sup>i</sup>, R. Limón-Ramírez<sup>h</sup>, J. Mollar-Maseras<sup>h</sup>, M.C. Otero-Reigada<sup>h</sup>, H. Schwarz<sup>g</sup>, for the Valencia Hospital Network for the Study of Influenza and other Respiratory Viruses (VAHNSI, Spain)

## Late autumn vaccination timing ?????

The recommendations also mention the timing of vaccine, suggesting that vaccine recipients be vaccinated by the end of October. But some clinics and pharmacies are already offering flu vaccine, leaving patients to wonder how early is too early.

# Сети оценки эффективности гриппозных вакцин в мире

## Программы

European I-MOVE consortium	С 2007 г.	✓	Участвуют исследователи университетов и врачи общей практики
European I-MOVE + consortium	С 2015 г.		
US Flu VE Network (под эгидой CDC)	С 2003 г.	✓	Осуществляется лабораторное подтверждение инфицирования вирусом гриппа методом ОТ-ПЦР
Canadian Sentinel Practitioner Surveillance Network (SPSN)	С 2010 г.		
Pan American Health Organization's REVELAC-I network	С 2012 г.	✓	Исследования проводятся в разных возрастных группах и в различных учреждениях для сбора репрезентативных данных
Australian FluCAN vaccine effectiveness surveillance	С 2010 г.		

Учитывая отсутствие надежных коррелятов протекции, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) начало запрашивать у производителей гриппозных вакцин данные наблюдательных исследований (Планы управления рисками). Планируется проводить испытания эффективности трехвалентной и тетравалентной гриппозной вакцины, а также сравнение эффективности адьювантных и неадьювантных вакцин

# Направления исследований

**Цель:** ежегодная **оценка эффективности вакцинации** против гриппа, включая **ранние оценки** эффективности вакцинации среди целевых групп.

**Основная задача** - проведение **ежегодных многоцентровых исследований** «случай-контроль» (больные с лабораторно подтвержденным гриппом в сопоставлении с людьми в отрицательной контрольной группе).

- ❖ Изменение эффективности вакцинации по отношению к H1N1, H3N2 & B от сезона к сезону.
- ❖ Роль длительности и уровня поствакцинального иммунитета.
- ❖ Влияние вакцинации предыдущего сезона.
- ❖ Зависимость эффективности вакцинации от типа и компонентов вакцины.
- ❖ Возможность предоставления надежных результатов оценки ЭВ для составления ВОЗ рекомендаций по штаммовому составу вакцин.

*Относящиеся к этим исследованиям публикации в реферируемых журналах, перечислены на сайте I-MOVE (<https://sites.google.com/site/epiflu/list-of-i-move-publications>).*







## The I-MOVE network 2007 – 2015

### I-MOVE network

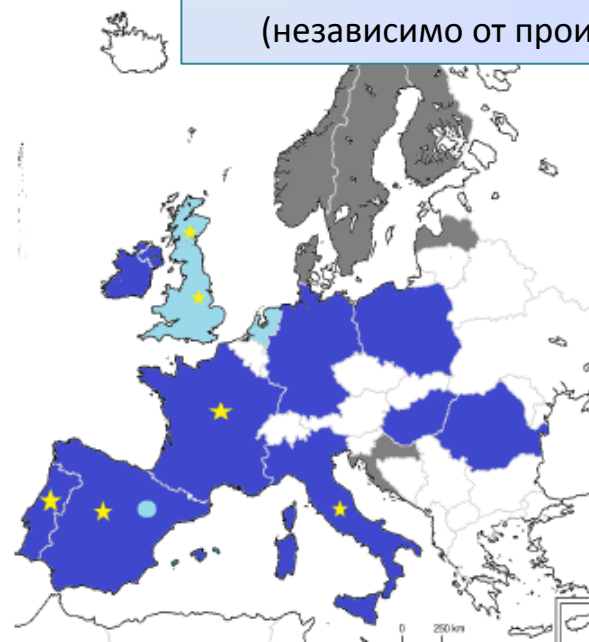
- ✓ 24 institutes + ECDC
- ✓ 17 Member States in EU / EEA
- ✓ Collaboration with:  
WHO, WHO-EURO, EMA, USA, Canada,  
Australia, Latin America

### Studies in 15 sites since 2007

- ✓ Generic protocols
- ✓ National test negative design (TND) studies based on GP sentinel networks
- ✓ **Multicentre TND in up to 10 countries**
- ✓ Cohorts based on computerised registers
- ✓ Rapid case coverage VE estimates

-  Test negative design (TND)
-  Cohort with nested TND
-  Case coverage method
-  Partner institutes

<http://www.i-moveplus.eu/>



- ❖ по типу / подтипу вируса гриппа
- ❖ возрастной группе
- ❖ целевому населению
- ❖ начиная с 2012-2013 гг. типа вакцины (независимо от производителей вакцин)

Фундаментом данной работы стали восемь сетей дозорного эпиднадзора во Франции, Венгрии, Ирландии, Италии, Польше, Португалии, Румынии и Испании, работающие **по общему согласованному протоколу**.

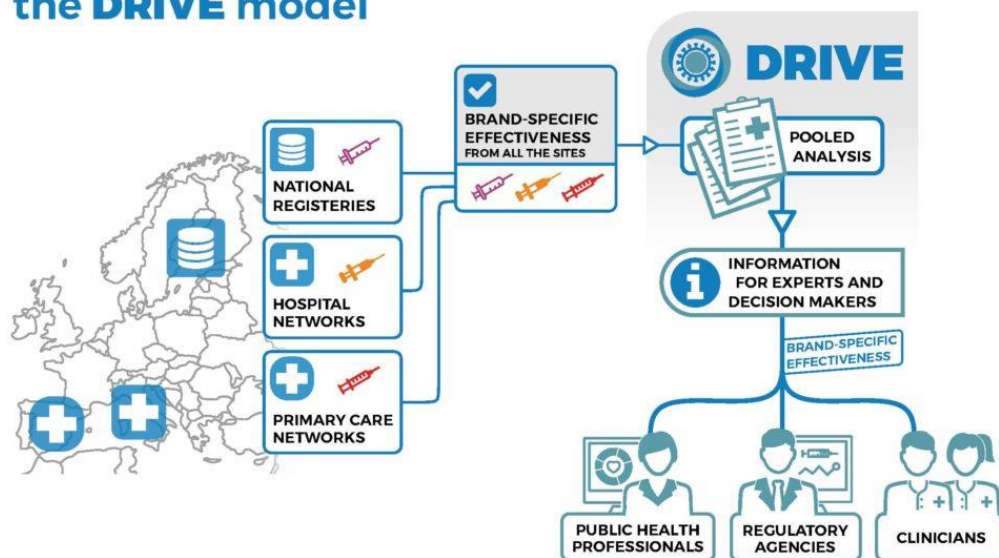


# DRIVE

Development of Robust  
and Innovative Vaccine  
Effectiveness

*в течение 5 лет*

## Analyzing Brand-specific Influenza Vaccine Effectiveness in Europe: the **DRIVE** model

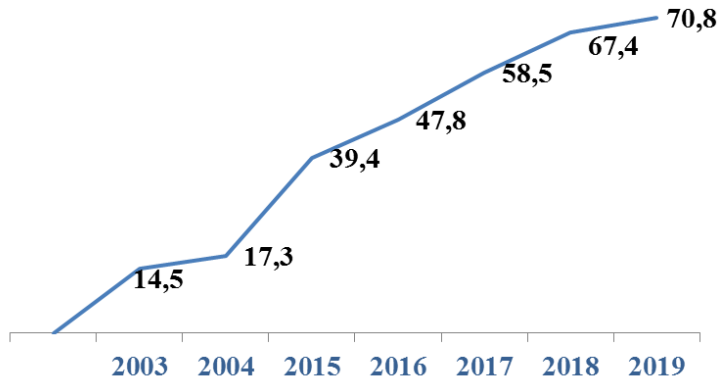


- ✓ Использование быстрых диагностических тестов для подтверждения гриппа
- ✓ Быстрый молекулярно-диагностический тест «у постели больного»
- ✓ Сбор мазков пациентами
- ✓ Группы наблюдения (беременные, работники здравоохранения, пациенты с хроническими заболеваниями)
- ✓ Иммунологические исследования

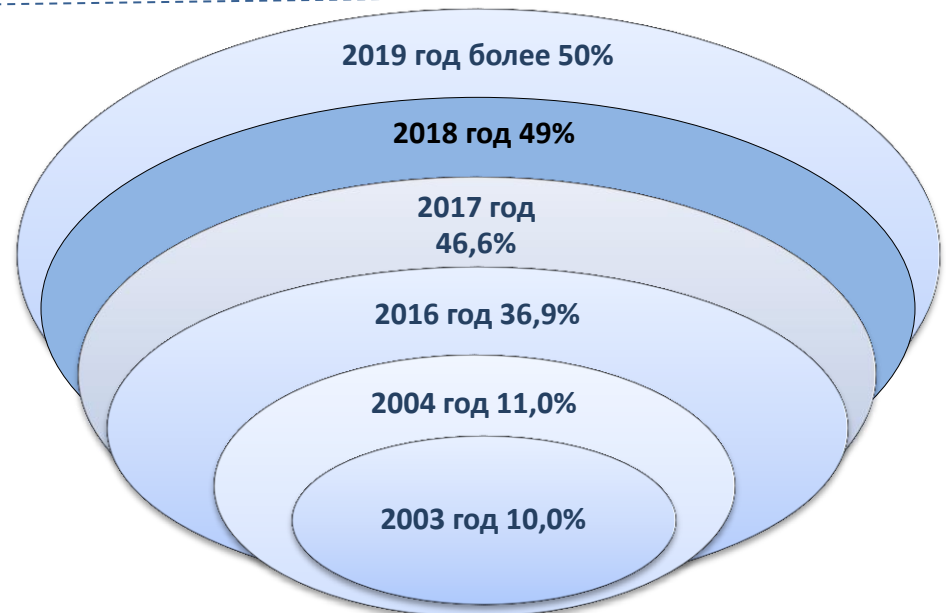
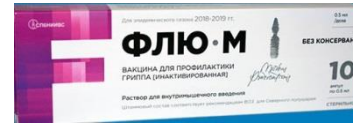


# Гриппозные вакцины в Российской Федерации

Закуплено млн. доз вакцин



- Прививка против гриппа внесена в **Национальный календарь профилактических прививок ФЗ РФ** от 30 июня 2006 г. № 91-ФЗ «О внесении изменений в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
- СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»
- Федеральные клинические рекомендации «Вакцинация беременных против гриппа», февраль, 2015 г.
- Рекомендации Европейского Центра Контроля и Профилактики болезней (ECDC)



К сожалению, на сегодняшний день систематизированные данные по оценке эффективности вакцинации сезонными гриппозными вакцинами в Российской Федерации отсутствуют

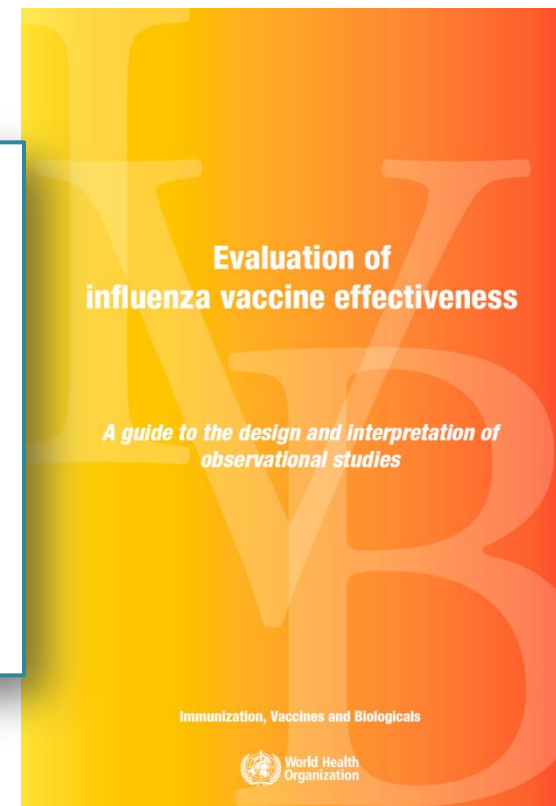
# Проведение системного анализа эффективности производимых и используемых в России гриппозных вакцин

Внедрение системы оценки эффективности производимых и используемых в России гриппозных вакцин, основанной на принципах доказательной медицины, повысит доверие как населения, так и медицинского сообщества к вакцинации, и, как следствие, приведет к **увеличению охвата прививками** как населения в целом, так и наиболее уязвимых групп риска. Необходимым условием для получения объективной информации по эффективности гриппозных вакцин является существенное расширение объема эпидемиологических исследований с этиологической расшифровкой заболеваний.

Мониторинг эффективности гриппозных вакцин позволит разработать ряд научно обоснованные мероприятия, направленные **на снижение заболеваемости, госпитализации и смертности от гриппа** за счет **более рационального использования вакцин применительно к разным возрастным категориям населения.**

# На что направлены Программы оценки эффективности вакцинации против гриппа?

- ✓ **Выработка рекомендаций** по использованию вакцин для определенных групп населения.
- ✓ Разработка целевых **дополнительных или альтернативных мер** общественного здравоохранения (*например, применение противовирусных препаратов*) для групп населения, у которых вакцина менее эффективна.
- ✓ Более точная **оценка влияния текущих стратегий вакцинации** на заболеваемость гриппом для поддержки кампаний вакцинации.
- ✓ Проведение **дополнительных исследований** по сезонным и пандемическим вакцинам (*улучшение композиции, использование адъювантов, коррекция доз и схем вакцинации*).
- ✓ Формирование **прогноза нехватки вакцинных запасов** (*особенно во время пандемии*).

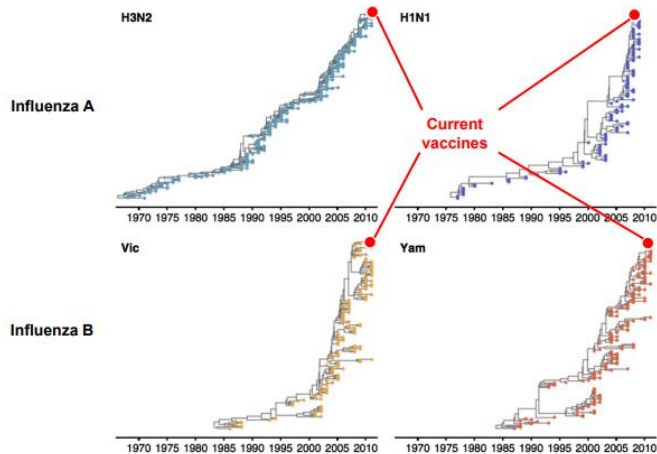


© World Health Organization 2017

Стандартизованный протокол с детальным описанием всех критериев исследования.

Во всех случаях для всей выборки больных - лабораторное тестирование на грипп и другие ОРВИ с помощью ПЦР. Подробная антигенная и генетическая характеристика выделенных штаммов. Расчет эффективности вакцин в предотвращении ТОРИ и ГПЗ/ОРИ проводится как для вакцины в целом, так и отдельно по каждому составляющему компоненту.

# Перспективы вакцинации от гриппа: разработка универсальной вакцины от гриппа



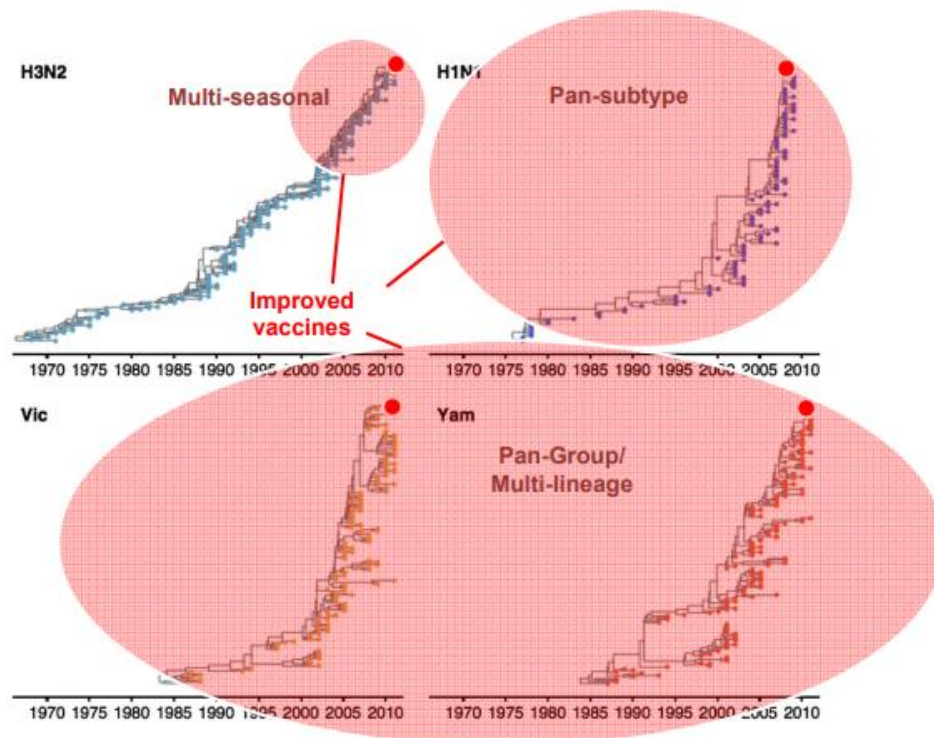
Сейчас вакцины защищают от очень узкого спектра вирусов гриппа

Универсальные вакцины обладают протективной активностью в отношении широкого спектра возбудителей



Influenza A

Influenza B



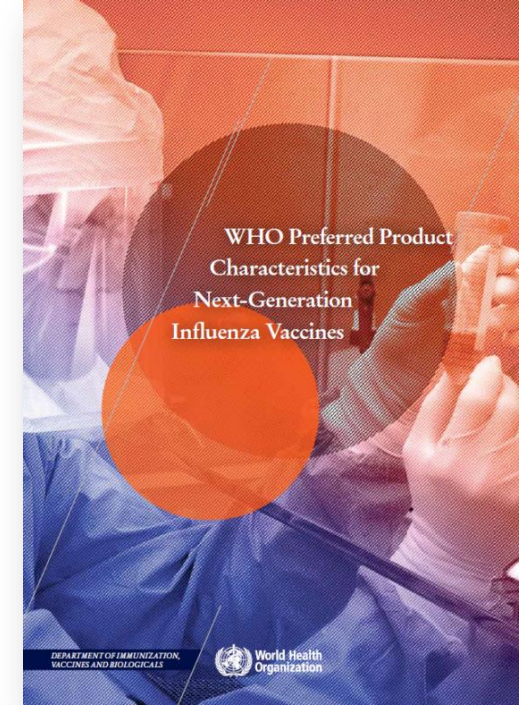
# СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ВОЗ

## Цель 1: **К 2022 году разработка гриппозных вакцин**

- ✓способных обеспечивать лучшую защиту от дрейфовых вариантов вирусов гриппа А, чем существующие доступные ИГВ без адъювантов (не менее 75%)
- ✓способных защищать от тяжелого гриппа А по крайней мере в течение 1 года
- ✓подходящих для групп высокого риска

## Цель 2: **К 2027 году разработка гриппозных вакцин**

- ✓способных обеспечивать защиту от тяжелого гриппа по крайней мере в течение 5 лет
- ✓подходящих для групп высокого риска



A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases  
*J Infect Dis.* 2018;218(3):347-354.





**Благодарю за внимание**

- **Universal influenza vaccine** – защищает от всех вирусов гриппа А и В (невозможно разработать в течение 10 лет)
- **Universal-type influenza vaccine** – реально обеспечивает перекрестную защиту внутри филогенетических групп (1 и 2) вирусов гриппа А или между группами (вероятно получить в течение следующих 10 лет)
- **Next generation influenza vaccine** – обеспечивает лучшую эффективность, большую кросс-протективность или большую длительность эффективности, чем существующие лицензированные гриппозные вакцины\*

*\* Eighth WHO meeting on development of influenza vaccines that induce broadly protective and long-lasting immune responses (23-24 August 2016, Chicago)*



# 2018-2019 (США и Европа)

В целом от гриппа А и В эффективность вакцинации составила **47%** (34%–57%).

**Для всех возрастных групп:**

Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 - **46%** (30%–58%)

Вирус гриппа А(Н3N2) - **44%** (13%–64%)

**Дети от 6 мес. –17 лет:**

ЭВ против всех вирусов гриппа **61%** (44%–73%)

А(Н1N1)pdm09 - **62%** (40%–75%).

**Взрослые ≥50 лет:** **24%** (15% - 51%) , А(Н1N1)pdm09 - 8% (-59% - 46%).

# Как увеличить эффективность вакцинации

ВОЗ поставила перед исследователями цель: разработать и вывести на рынок хотя бы одну универсальную вакцину от гриппа к 2022 году

Универсальная  
вакцина от  
гриппа:

- Должна показывать минимум 75% эффективности
- Защищать от вирусов гриппа А **всех** подтипов
- Обладать длительной протективной активностью (не менее одного года)
- Подходить для всех возрастных групп