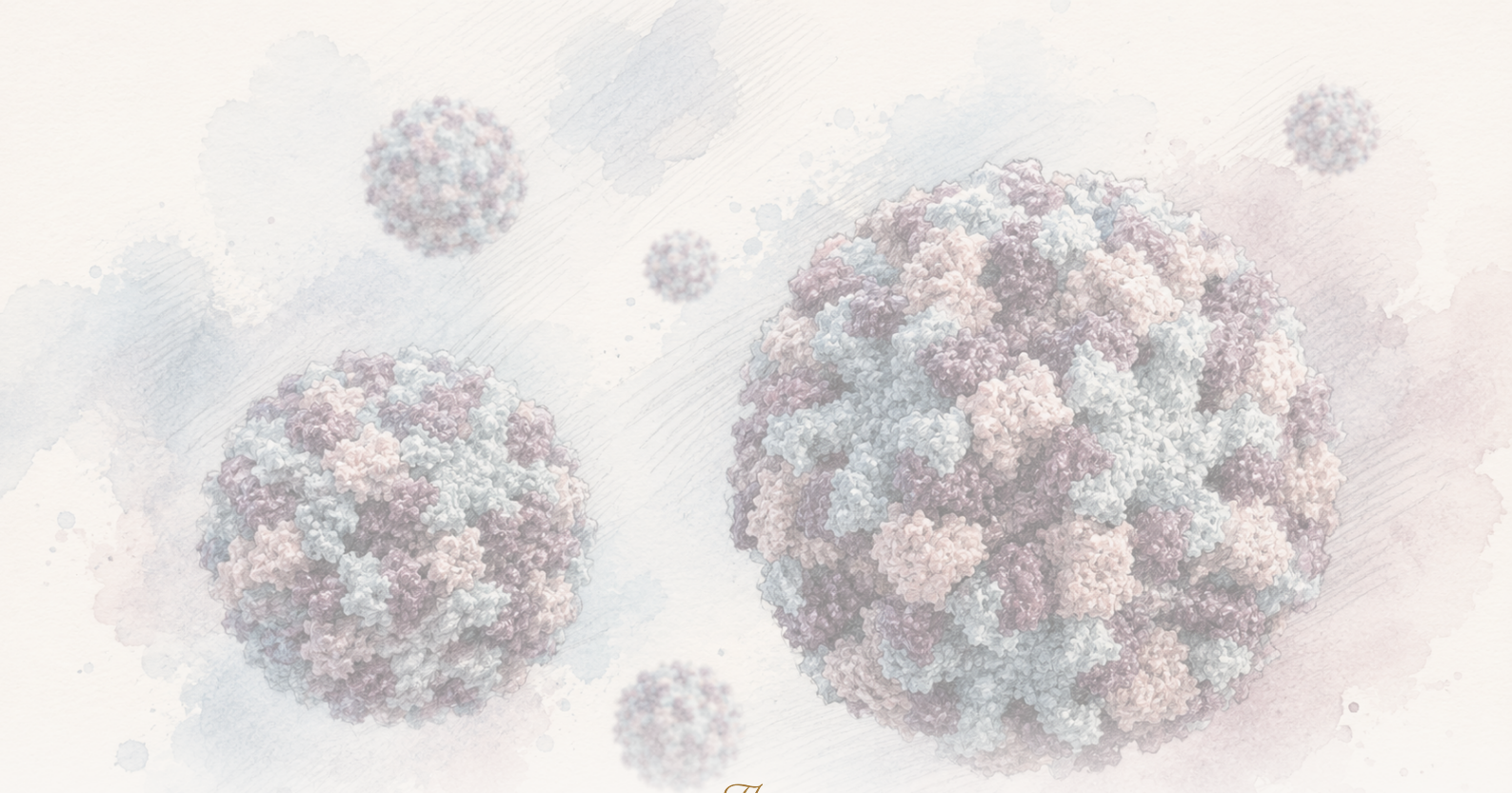


The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vaksin norovirus oral mengurangkan jangkitan dalam ujian cabaran — tetapi gagal mencapai endpoint klinikal

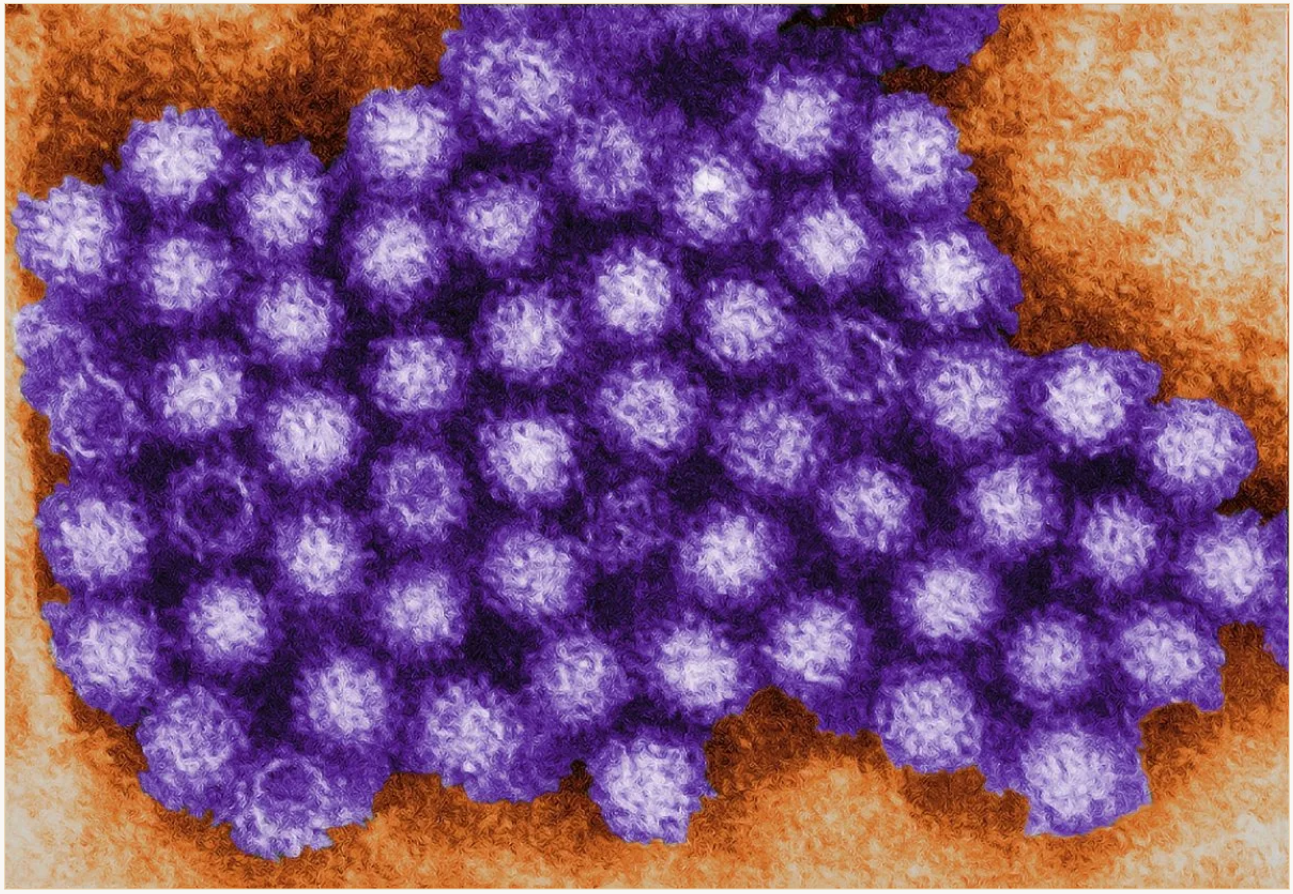
Kajian cabaran manusia fasa 2b menguji vaksin tablet oral terhadap norovirus GI.1. Orang dewasa yang divaksin kurang berkemungkinan mempunyai jangkitan yang dapat dikesan qPCR selepas cabaran, menunjukkan tindak balas imun mukosa, dan mempunyai RNA virus yang lebih rendah pada beberapa titik masa. Tetapi endpoint gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal tidak tercapai, ujian menggunakan cabaran dos tinggi terkawal pada orang dewasa sihat, dan ia tidak mengukur penularan dunia sebenar atau perlindungan terhadap genotip GII.4 yang kini dominan. Ini langkah menjanjikan menuju vaksin norovirus, bukan bukti bahawa vaksin itu sudah tiba.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Lucio Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *An oral norovirus vaccine generates mucosal immunity and reduces viral shedding in a phase 2 placebo-controlled challenge study*, Becca A. Flitter, Joshua Gillard, Susan N. Greco, Maria D. Apkarian, Nick P. D'Amato, Lam Quynh Nguyen, Elena D. Neuhaus, Darreann Carmela M. Hailey, Marcela F. Pasetti, Mallory Shriver, Christina Quigley, Robert W. Frenck Jr., Lisa C. Lindesmith, Ralph S. Baric, Lee-Jen Wei, Sean N. Tucker & James F. Cummings, Science Translational Medicine (2025) · DOI: 10.1126/scitranslmed.adh9906

Ujian cabaran ialah jalan pintas yang berguna, bukan garisan penamat

Norovirus ialah virus yang biasanya dikenali orang sebagai penyakit perut yang datang tiba-tiba dan menyeksakan: muntah, cirit-birit, kekejangan, dan beberapa hari yang benar-benar mengganggu kehidupan. Ia mudah merebak di tempat orang berkongsi udara, permukaan, tandas, makanan dan penjagaan — sekolah, rumah jagaan, hospital, pangkalan tentera dan pusat penjagaan kanak-kanak. Sehingga kini masih tiada vaksin norovirus yang berlesen.



Mikrograf elektron transmisi CDC yang diwarnakan, menunjukkan virion norovirus. Kajian yang dibincangkan di sini menguji calon vaksin oral terhadap cabaran norovirus GI.1 yang terkawal.

CDC / Charles D. Humphrey Public domain

Itulah yang menjadikan kajian ini benar-benar menarik. Para penulis menguji vaksin tablet oral, VXA-G1.1-NN, dalam ujian cabaran manusia yang dirawakkan dan dikawal plasebo. Orang dewasa divaksin, kemudian sengaja didedahkan kepada norovirus GI.1. Vaksin mengurangkan jangkitan yang dapat dikesan dengan qPCR, menghasilkan tindak balas imun sistemik dan mukosa, serta mengurangkan RNA virus dalam najis dan muntah pada beberapa titik masa.

Dalam ujian cabaran manusia, pendedahan bukan berlaku secara kebetulan. Sukarelawan sihat diberi vaksin atau plasebo, kemudian dengan sengaja diberi dos patogen yang diukur dalam persekitaran terkawal. Reka bentuk ini boleh menunjukkan isyarat dengan cepat, tetapi ia tidak

sama dengan melihat vaksin berfungsi dalam wabak biasa.

Namun ini bukan cerita “vaksin norovirus sudah tiba”. Hasilnya lebih sempit dan lebih berguna: dalam model cabaran fasa 2b yang terkawal, calon vaksin oral menunjukkan isyarat jangkitan yang signifikan dan kemungkinan korelat perlindungan, tetapi gagal mencapai titik akhir klinikal gastroenteritis yang ditetapkan lebih awal. Ia tidak membuktikan perlindungan dunia sebenar; kumpulan vaksin mempunyai lebih sedikit kes gastroenteritis norovirus klinikal, tetapi perbezaannya terlalu tidak pasti untuk dianggap sebagai hasil klinikal yang jelas. Kajian itu juga tidak menguji genotip yang mendominasi beberapa dekad kebelakangan ini.

Perbezaan itu penting. Kajian cabaran boleh menunjukkan isyarat lebih cepat daripada ujian lapangan. Ia boleh membantu pembangun mengetahui penanda imun mana yang berkait dengan perlindungan. Tetapi ia tidak boleh menggantikan bukti yang lebih sukar yang diperlukan sebelum vaksin dilesenkan dan digunakan pada skala populasi.

Slaid semakan draf: titik akhir gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal didahulukan dan tidak tercapai; isyarat jangkitan qPCR signifikan tetapi lebih luas; korelat imun ialah laluan untuk ujian akan datang, bukan bukti bahawa vaksin sudah sedia digunakan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Apa yang dilakukan oleh para penulis

Pasukan itu menjalankan kajian fasa 2b di satu pusat, dwibuta, rawak dan dikawal plasebo pada orang dewasa sihat berumur 18 hingga 49 tahun. Peserta ditugaskan untuk menerima sama ada tablet

vaksin oral VXA-G1.1-NN atau plasebo.

Kajian mendaftarkan **165 orang**: 86 dalam kumpulan vaksin dan 79 dalam kumpulan plasebo. Selepas vaksinasi, **141 peserta** dicabar secara oral dengan norovirus GI.1 hidup: 76 dalam kumpulan vaksin dan 65 dalam kumpulan plasebo.

Ujian itu mengikuti dua soalan yang berkait.

Pertama: adakah vaksin mengurangkan bukti gastroenteritis norovirus selepas cabaran? titik akhir keberkesanan utama yang ditetapkan lebih awal ialah gabungan: gejala yang memenuhi definisi gastroenteritis akut serta bukti qPCR bagi jangkitan norovirus. Dalam bahasa mudah, titik akhir klinikal utama memerlukan kedua-duanya — penyakit dan bukti makmal jangkitan — bukan sekadar ujian molekul positif.

Kedua: adakah vaksin menghasilkan isyarat imun yang boleh membantu menjelaskan perlindungan? Para penulis mengukur antibodi serum, IgA mukosa dalam sampel najis, hidung dan air liur, sel perembes antibodi, plasmablas yang berhijrah ke mukosa, RNA virus dalam najis dan muntah, serta model pembelajaran mesin bagi korelat imun.

Itulah nilai reka bentuk ini. Ia bukan sekadar kajian "adakah orang jatuh sakit?". Ia juga mengkaji jenis tindak balas imun yang mungkin penting untuk pembangunan vaksin norovirus pada masa hadapan.

Apa yang mereka temui

titik akhir klinikal yang ditetapkan lebih awal tidak tercapai. Gastroenteritis norovirus berlaku pada **44.7%** kumpulan vaksin dan **56.9%** kumpulan plasebo. Itu ialah perbezaan **12.2 mata peratusan** dan **pengurangan relatif 21%**, tetapi selang keyakinan melintasi sifar (95% CI -4.24 hingga 28.61) dan hasilnya **tidak signifikan secara statistik** (P = 0.178). Untuk perancangan, para penulis telah memodelkan pemisahan klinikal yang jauh lebih besar: kira-kira 40% gastroenteritis dalam plasebo berbanding 12% dalam penerima vaksin. Hasil sebenar bergerak ke arah yang dijangka, tetapi jauh daripada andaian perancangan itu.

Isyarat keberkesanan yang lebih kuat muncul pada jangkitan yang diukur dengan qPCR, ukuran yang lebih luas dan lebih permisif daripada gastroenteritis klinikal. Selepas cabaran, **57.1%** peserta yang divaksin mempunyai jangkitan norovirus yang dapat dikesan dengan qPCR, berbanding **81.5%** peserta plasebo. Perbezaannya ialah **23.6 mata peratusan** (95% CI 7.4 hingga 38.0, P = 0.003), iaitu **pengurangan relatif 30%**.

Hierarki ini sangat penting. Vaksin mengurangkan jangkitan yang dapat dikesan dalam model cabaran ini. Kumpulan vaksin juga mempunyai lebih sedikit kes gastroenteritis norovirus klinikal, tetapi perbezaannya terlalu tidak pasti untuk dianggap sebagai hasil yang jelas. Dari segi statistik, ujian itu gagal mencapai titik akhir klinikal utamanya. Pembaca perlu memegang kedua-dua fakta ini serentak.

Hasil keselamatan meyakinkan tetapi terbatas. Para penulis melaporkan tiada kejadian buruk serius

berkaitan vaksin atau toksisiti yang mengehadkan dos. Kebanyakan kejadian buruk yang diminta pelaporannya selepas vaksinasi adalah ringan, tanpa kejadian diminta yang teruk pada minggu pertama. Ungkapan yang tepat ialah vaksin itu **diterima dengan baik dalam ujian ini**, bukan bahawa persoalan keselamatan yang jarang berlaku sudah selesai.

Tindak balas imun adalah luas. Menjelang hari ke-28, berbanding plasebo, kumpulan vaksin mempunyai IgA serum khusus VP1, IgG serum dan titer antibodi penyekat berfungsi yang lebih tinggi. Ia juga meningkatkan IgA khusus VP1 dalam sampel najis, cecair lapisan hidung dan air liur. Dalam darah, ia merangsang sel perembes antibodi dan plasmablas yang berhijrah ke mukosa — jenis tindak balas yang memang ingin dicetuskan oleh vaksin mukosa oral.

Hasil pelepasan virus juga berguna, tetapi mudah dibesar-besarkan. Paras RNA virus lebih rendah dalam muntah pada hari cabaran ke-2 dan lebih rendah dalam najis pada hari cabaran ke-4 dan ke-8. Bahagian peserta yang positif qPCR tanpa gejala gastroenteritis akut ialah 13.1% dalam kumpulan vaksin berbanding 24.6% dalam plasebo, tetapi perbandingan itu tidak mencapai tahap signifikansi statistik konvensional ($P = 0.087$). qPCR mengesan RNA virus; ia tidak sama dengan mengukur virus berjangkit secara langsung.

Mengapa penanda imun penting

Pembangunan vaksin norovirus mempunyai masalah praktikal: ujian lapangan besar sukar dilakukan. Wabak singkat, tidak dapat diramal dan berlaku dalam kelompok. Jika pembangun tidak tahu tindak balas imun mana yang meramalkan perlindungan, sukar untuk menentukan calon mana yang berbaloi dibawa ke ujian kemudian yang mahal dan berskala besar.

Itulah sebabnya bahagian korelat perlindungan dalam makalah ini penting. Para penulis melatih model menggunakan data imun daripada peserta yang divaksin sebelum cabaran. Dalam model itu, dua ciri paling menonjol: **antibodi penyekat serum** dan **IgA najis**. Antibodi penyekat serum mengukur sejauh mana antibodi menghalang virus daripada mengikat dalam ujian; IgA najis ialah isyarat antibodi yang diukur dalam najis, lebih dekat dengan permukaan usus tempat norovirus bertindak.

Model Lasso meramalkan status jangkitan dengan kawasan di bawah lengkung 0.76; model random forest mempunyai AUC 0.73. AUC ialah skor prestasi model: 0.5 tidak lebih baik daripada kebetulan, manakala 1.0 ialah pemisahan sempurna. Skor sekitar 0.73 hingga 0.76 berguna tetapi tidak muktamad. Ia bermaksud penanda imun membantu membezakan peserta yang dijangkiti daripada yang tidak dijangkiti dalam kajian ini; ia tidak menghasilkan ujian diagnostik, dan tidak menukar kajian ini menjadi bukti untuk pelesenan.

Ia mencadangkan bahawa gabungan antibodi serum berfungsi dan IgA tempatan dalam usus mungkin membantu meramalkan siapa yang dilindungi selepas vaksin ini.

Itu sesuai dengan cerita biologi. Norovirus menjangkiti permukaan mukosa. Vaksin yang diberikan melalui mulut cuba menghasilkan perlindungan di penghalang tempat virus masuk dan membiak, bukan hanya dalam aliran darah. Mesej mekanistik terkuat makalah ini bukan “vaksin tablet menye-

lesaikan norovirus". Sebaliknya: imuniti mukosa, khususnya IgA najis bersama antibodi penyekat berfungsi, kelihatan cukup penting untuk membimbing pusingan pembangunan vaksin seterusnya.

Apa yang tidak dibuktikan oleh kajian ini

- Ia **tidak** menunjukkan bahawa vaksin norovirus sudah diluluskan atau tersedia. Ini ialah kajian cabaran fasa 2b.
- Ia **tidak** membuktikan perlindungan di dunia sebenar. Kajian menggunakan cabaran terkawal, bukan pendedahan semula jadi di sekolah, rumah jagaan, hospital, kapal persiaran atau isi rumah.
- Ia **tidak** membuktikan perlindungan terhadap semua norovirus. Cabaran ini menggunakan GI.1; GII.4 lebih lazim sepanjang dua dekad lalu.
- Ia **tidak** menukar kadar gastroenteritis yang lebih rendah menjadi hasil klinikal yang jelas. Isyarat jangkitan qPCR signifikan; titik akhir gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal tidak.
- Ia **tidak** membuktikan bahawa pengurangan pelepasan virus menghalang penularan. Ujian mengukur RNA virus dalam sampel, bukan penularan antara manusia.
- Ia **tidak** menyelesaikan persoalan keselamatan yang jarang berlaku. Tiada isyarat serius berkaitan vaksin dalam ujian ini, tetapi pangkalan data keselamatannya tidak besar.
- Ia **tidak** menghapuskan konteks konflik kepentingan. Kajian dibiayai oleh Vaxart, dan beberapa penulis ialah pekerja, pemegang saham, perunding atau pemegang paten Vaxart.

Tiada satu pun perkara ini membatalkan hasil. Ia menentukan saiz dan batas hasil itu.

Kaveat model cabaran

Para penulis jelas tentang satu had besar: kajian cabaran menggunakan dos yang direka supaya cukup ramai peserta dijangkiti untuk analisis berfungsi. Dalam makalah ini, mereka menulis bahawa kajian cabaran terkawal lazimnya menggunakan dos berjangkit **tiga hingga lima order magnitud lebih tinggi** daripada pendedahan semula jadi biasa. Inokulum ialah dos awal virus yang diberikan kepada peserta; di sini ia ialah dos oral terukur virus Norwalk GI.1 hidup.

Ini mempunyai dua sisi.

Pada satu sisi, model ini berkuasa. Ia membolehkan penyelidik menguji vaksin secara terkawal, dengan masa yang diketahui, genotip yang diketahui, pensampelan intensif dan pengukuran imun di sekitar cabaran. Itulah sebabnya kajian dapat berkata begitu banyak tentang jangkitan, pelepasan virus dan korelat.

Pada sisi lain, model ini buatan. Dos cabaran yang sangat tinggi mungkin mengatasi sebahagian pertahanan imun atau mengubah hubungan antara jangkitan dan gejala. Dalam kajian ini, kadar serangan bagi jangkitan qPCR dalam kumpulan plasebo tinggi — kira-kira 82% — manakala kadar serangan gastroenteritis lebih rendah, kira-kira 57%. Kadar serangan di sini bermaksud bahagian

peserta dalam kumpulan yang mengalami hasil tersebut. Para penulis menyatakan bahawa kadar serangan penyakit klinikal yang lebih rendah mungkin mengurangkan kuasa statistik untuk mengesan perbezaan penyakit klinikal. Mereka juga menyatakan bahawa tidak jelas sama ada gejala usus dalam kajian cabaran dicetuskan oleh replikasi virus aktif, oleh inokulum besar, atau kedua-duanya.

Jadi bacaan paling berhati-hati bukan “vaksin hanya berkesan sebanyak ini” atau “vaksin pasti lebih baik di luar model cabaran”. Sebaliknya: model cabaran ialah ujian sengaja keras dan bermaklumat, dan hasilnya masih perlu disahkan di lapangan.

Mengapa ia penting

Versi awam yang paling mudah bagi cerita ini memang menggoda: vaksin pil mengurangkan jangkitan norovirus, jadi vaksin untuk penyakit perut hampir tiba. Itu terlalu cepat.

Cerita yang lebih berguna ialah pembangunan vaksin norovirus mungkin akhirnya mempunyai laluan yang lebih jelas. Calon ini menunjukkan isyarat jangkitan sebenar dalam kajian cabaran manusia, merangsang tindak balas imun mukosa, dan menunjuk kepada penanda imun yang boleh membantu ujian pada masa hadapan. Itu kemajuan.

Tetapi ia masih awal. Dunia tidak memerlukan vaksin yang hanya berfungsi dalam satu model cabaran GI.1 pada orang dewasa muda yang sihat. Yang diperlukan ialah bukti bahawa vaksin boleh melindungi manusia dan tempat di mana norovirus paling banyak menyebabkan kerosakan: warga emas, kanak-kanak, fasiliti penjagaan, hospital dan wabak dunia sebenar bercampur yang didorong oleh genotip yang berubah.

Makalah ini membantu merapatkan jurang itu. Ia belum menutupnya.

Ringkasan utama

Kajian cabaran manusia fasa 2b yang rawak dan dikawal plasebo menguji calon vaksin norovirus tablet oral VXA-G1.1-NN pada orang dewasa sihat. Selepas cabaran norovirus GI.1, titik akhir gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal berlaku pada 44.7% peserta vaksin berbanding 56.9% peserta plasebo, iaitu pengurangan relatif 21% yang tidak signifikan secara statistik. Jangkitan yang dapat dikesan qPCR, ukuran yang lebih luas, berlaku pada 57.1% berbanding 81.5%, pengurangan relatif 30% yang signifikan. Vaksin diterima dengan baik dalam ujian ini, menghasilkan tindak balas antibodi serum dan mukosa, mengurangkan pelepasan RNA virus pada titik masa tertentu, dan mengenal pasti antibodi penyekat serum bersama IgA najis sebagai calon korelat perlindungan. Hasilnya menjanjikan, tetapi ia bukan vaksin berlesen, bukan bukti dunia sebenar fasa 3, bukan bukti pengurangan penularan, dan bukan bukti perlindungan terhadap semua genotip norovirus.

Semakan tanpa gembar-gembur

Apa yang ditunjukkan oleh makalah: Dalam kajian cabaran norovirus GI.1 terkawal, calon vaksin tablet oral gagal mencapai titik akhir gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal tetapi mengurangkan jangkitan yang dapat dikesan qPCR, menghasilkan tindak balas imun mukosa, tidak menunjukkan isyarat keselamatan serius berkaitan vaksin, dan mengurangkan RNA virus dalam najis atau muntah pada beberapa titik masa.

Apa yang munasabah tetapi belum dibuktikan: Bahawa platform vaksin ini boleh mengurangkan penularan dengan menurunkan pelepasan virus; bahawa IgA najis dan antibodi penyekat serum boleh membimbing pembangunan vaksin seterusnya; bahawa vaksin bivalen berkaitan mungkin berfungsi terhadap genotip yang lebih relevan.

Apa yang tidak ditunjukkan: Bahawa vaksin norovirus sudah diluluskan atau sedia digunakan; bahawa wabak dunia sebenar akan dicegah; bahawa penyakit GII.4 dilindungi; bahawa gastroenteritis klinikal berkurang secara signifikan; bahawa penularan orang-ke-orang diukur; bahawa persoalan keselamatan jarang telah selesai.

Had utama: Populasi cabaran dewasa sihat; satu strain cabaran GI.1; inokulum buatan yang tinggi; titik akhir gastroenteritis klinikal yang ditetapkan lebih awal tidak tercapai; RNA qPCR tidak sama dengan virus berjangkit; ujian dibiayai syarikat dengan konflik kepentingan penulis yang besar; tiada keberkesanan lapangan fasa 3.

Berapa banyak keyakinan patut diberikan pembaca umum? Tinggi bahawa calon vaksin oral ini menghasilkan tindak balas imun mukosa yang dimaksudkan dan mengurangkan jangkitan qPCR dalam model cabaran ini. Sederhana bahawa ia mungkin mengurangkan pelepasan virus dan membantu pembangunan seterusnya. Rendah bagi sebarang dakwaan bahawa vaksin norovirus kini tersedia, melindungi secara luas atau sudah terbukti menghentikan penularan dunia sebenar.

Sumber

Flitter et al., Science Translational Medicine (2025)
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adh9906

ClinicalTrials.gov, NCT05212168
https://clinicaltrials.gov/study/NCT05212168

Zenodo analysis code record, DOI 10.5281/zenodo.15178451
https://zenodo.org/records/15178451