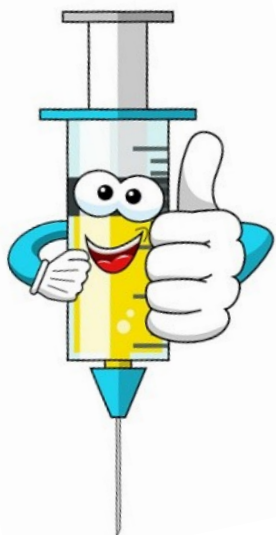




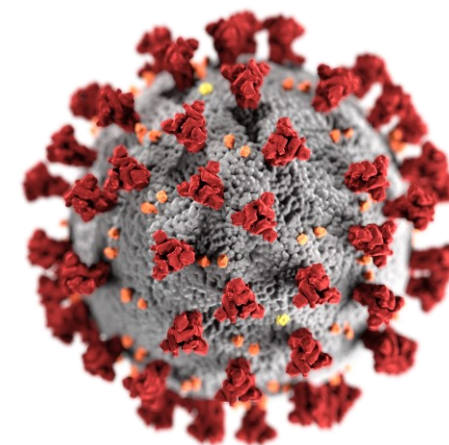
# Přínos mRNA vakcín ke kontrole pandemie covid-19 *nové vakcíny a nové přístupy*



CHLÍBEK ROMAN

*KATEDRA EPIDEMIOLOGIE, FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UO  
HRADEC KRÁLOVÉ*

2022





- Vývoj mRNA vakcín prošel ohromným tempem a velký pokrokem
- 90 léta 20 st. prokázán terapeutický potenciál mRNA – strach z degradace a nestability
- Účinnost mRNA vakcín poprvé prokázána 2004 u myši proti TBC
- 2006 – Nobelova cena za interference RNA – regulující transkripci a expresi (prof. Fire a prof. Mello, USA)
- Jednoduchý výrobní proces
- Bezpečnostní profil lepší než DNA vakcín
- Antigeny kódované mRNA jsou snadno exprimovány v buňkách
- Vývoj technologie mRNA se zaměřil na infekční nemoci a nádorová onemocnění (firmy Curevac, Moderna, BionTech)



## 1. Konvenční nereplikující se mRNA vakcíny

- konstrukce malých částic, jednoduchý design a antigen kódovaný jen otevřeným čtecím rámcem což zabraňuje nežádoucí imunitní odpovědi
- covid-19 vakcíny

## 2. Samoamplifikující se RNA vakcíny












- kódují kromě antigenu další replikační složky – komplex replikázy z jiného viru (alfavirus) zvyšuje genovou expresi
- nízké dávky s vyšší expresí antigenu

*mRNA vakcíny se ukazují jako výhodnější než „konvenční“ vakcíny, jak pro svoji bezpečnost, tak účinnost generují jak humorální, tak buněčnou imunitní odpověď*



# Vývoj variantních mRNA covid-19 vakcín



Modified Vaccine	Age Group	Vaccine Regimen	Clinical Data	Preclinical Data
Beta B.1.351 <i>monovalent</i>	 18-55y		✓	✓
			✓	✓
			✓	✓
Omicron BA.1 <i>monovalent</i>	 18-55y		✓	✓
			✓	✓
Omicron BA.1 <i>bivalent</i>	 >55y		✓	✓
Omicron BA.4/5 <i>bivalent</i>	 12-55y    >55y		Study Ongoing	✓

# Současné mRNA covid-19 vakcíny

**92,5 %  
mRNA**

**Comirnaty (Pfizer)  
Spikevax (Moderna)**

**16.9. 2022 Výbor pro humánní léčivé přípravky  
EMA doporučil změnu podmíněčné registrace na  
standardní registraci pro Comirnaty a Spikevax!**

**Bivalentní booster  
Wu+BA.4/5  
≥ 12 let věku**

**Booster  
≥ 5(6) let věku    ≥ 5 let**

**heterologní schéma  
*různých mRNA vakcín***



# Reálná evidence efektivity mRNA (Spikevax) vakcín ze světových dat



- Studie prokázaly vysokou efektivitu mRNA vakcíny 84-96 % po druhé dávce<sup>1-9</sup>
  - Efektivita jedné dávky je pouze 63-79 %<sup>8-11</sup>
  - Výsledky řady světových studií v různých regionech



- Nástup a dominance varianty omikron významně ovlivnily efektivitu očkování a nárůst průlomových infekcí<sup>12-17</sup>
  - 37-74% efektivita mRNA vakcíny po booster dávce/3. dávka proti omikron v řadě studií v různých regionech
  - 78–87% efektivita po 3. dávce v době dominance omikronu



- Rychlé vyvanutí efektivity mRNA vakcíny proti hospitalizacím a infekci<sup>7,11,16-20</sup>

1. Pawlowski C, et al. *Med (N Y)*. 2021;2(8):979-992.e8.;2. Thompson MG, et al. *N Engl J Med*. 2021;385(4):320-329. ;3. Nasreen S, et al. *Nat Microbiol*. 2022;7:379-385.;4. Puranik A, et al. *Med (N Y)*. 2022;3(1):28-41.e8.;5. Chemaitelly H, et al. *Nat Med*. 2021;27(9):1614-1621.;6. Bruxvoort KJ, et al. *Lancet Reg Health Am*. November 25, 2021. doi:10.1016/j.lana.2021.100134.;7. Lin DY, et al. *N Engl J Med*. January 12, 2022.;oi:10.1056/NEJMoa2117128.;8. Chung H, et al. *BMJ*. 2021;374:n1943.;9. Carazo S, et al. *Clin Infect Disease*. August 30, 2021. doi:10.1093/cid/ciab739. Online ahead of print.;10. Tang P, et al. *Nat Med*. 2021;27:2136-2143.;11. Pouwels KB, et al. *Nat Med*. 2021;27:2127-2135.;12. Buchan SH, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) January 1, 2022. <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>. Accessed March 24, 2022.;13. Monge S, et al. *SSRN First Look*. Published (peer review pending) February 15, 2022. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4035396](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4035396). Accessed March 23, 2022.;14. Abu-Raddad LJ, et al. *N Engl J Med*. May 12, 2022. doi:10.1056/NEJMoa2200797. Online ahead of print.;15. Young-Xu Y, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) March 13, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.15.22269360>. Accessed March 23, 2022.;16. Andrews N, et al. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532-1546.;17. Chemaitelly H, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) March 13, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.03.13.22272308>. Accessed March 23, 2022.;18. Hansen CH, et al. *medRxiv*. Published (peer review pending) December 23, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21267966>. Accessed March 24, 2022.;19. Ferdinands JM, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(7):255-263.;20. Nanduri S, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(34):1163-1166.



# Reálná evidence efektivity mRNA (Comirnaty) vakcín ze světových dat



- Studie prokázaly vysokou efektivitu mRNA vakcíny 73-90 % po druhé dávce<sup>1</sup>
  - 46% efektivita po první dávce a 92% po druhé dávce proti infekci, 74 % a 87 % proti hospitalizaci a 62 % a 92 % proti těžkému průběhu<sup>2</sup>
  - 95% účinnost ze studií po druhé dávce
  - U 60+ let efektivita 4 dávek: 55 % proti infekci, 68 % hospitalizaci, 62 % závažný, 74 % úmrtí<sup>3</sup>
  - 2 dávky snižují riziko postakutních příznaků a mají ochranný efekt na „dlouhý“ covid-19<sup>4</sup>



- Nástup a dominance varianty omikron významně ovlivnila efektivitu očkování a nárůst průlomových infekcí



- Vyvanutí efektivity mRNA vakcíny po 6 měsících proti hospitalizacím a infekci<sup>1</sup>



# Heterologní schémata – přednost mRNA vakcín



- Klinické studie hodnotily heterologní schéma primovakcinace a také posilovacích dávek se schválenými covid-19 vakcínami\*



- Jak primovacinační tak posilovací heterologní schémata s mRNA vakcínami zvýšily imunogenicitu ve srovnání s homologními schématy<sup>1-3</sup>



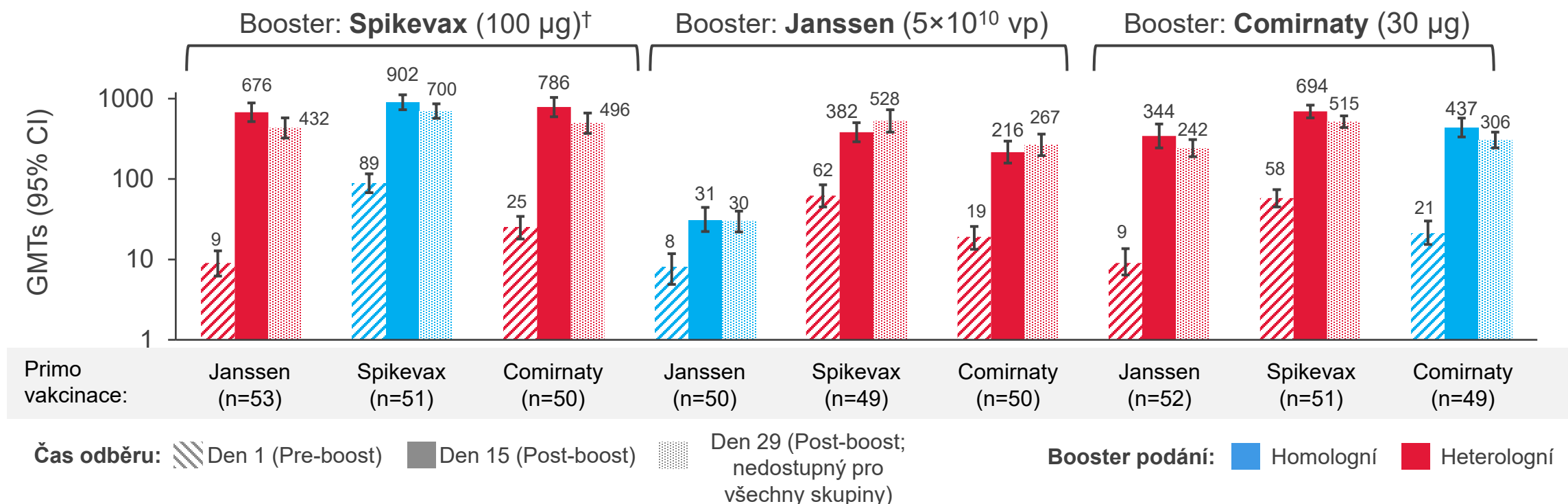
- Bolestivost v místě vpichu, bolesti hlavy a myalgie byly nejčastější nežádoucím účinkem po aplikaci heterologních schémat<sup>1,2</sup>
  - Ve studii Com-COV-2 , byly častější reakce po heterologním schématu primovakcinace s Moderna vakcínou ve srovnání s Comirnaty nebo AstraZeneca vakcínou homologním schématem<sup>3\*</sup>

\*Studie nebyly designované jako randomizované, head-to-head srovnávací studie, proto nelze srovnávat účinnost nebo bezpečnost.



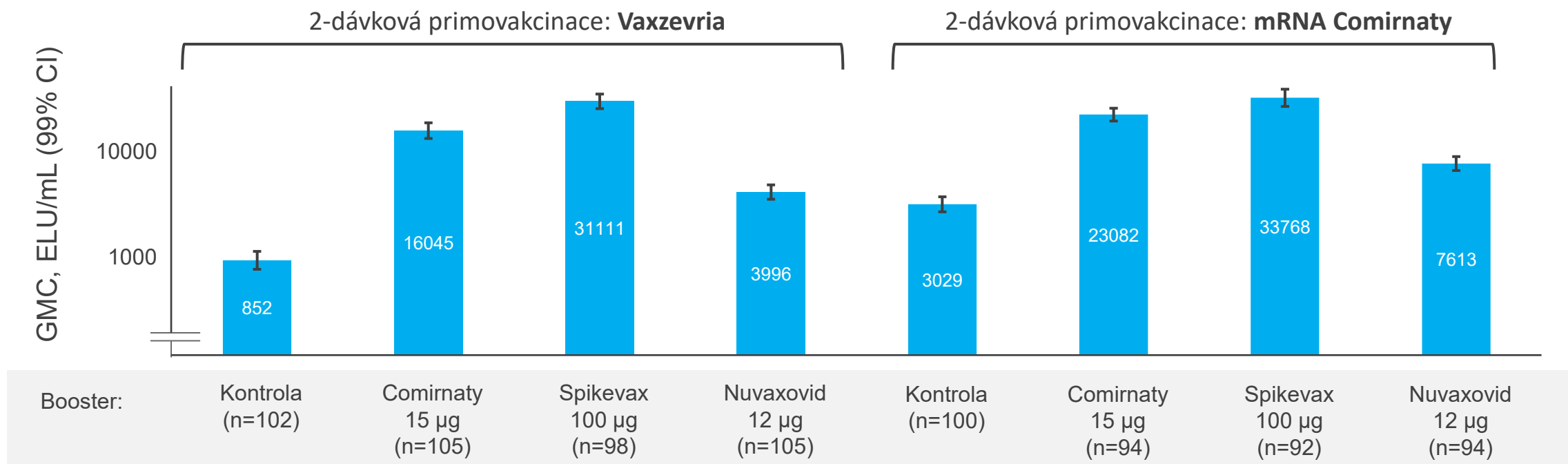
# Homologní a heterologní booster byl vysoce imunogenní proti gama variantě (brazilská) SARS-CoV-2 u dospělých\*

Pre-booster (den 1) a post-booster (den 15 & 29) neutralizační titry protilátek proti D614G pseudoviru



# Imunogenicitá: SARS-CoV-2 Anti-Spike IgG (ELISA) u dospělých $\geq 30$ let věku\*

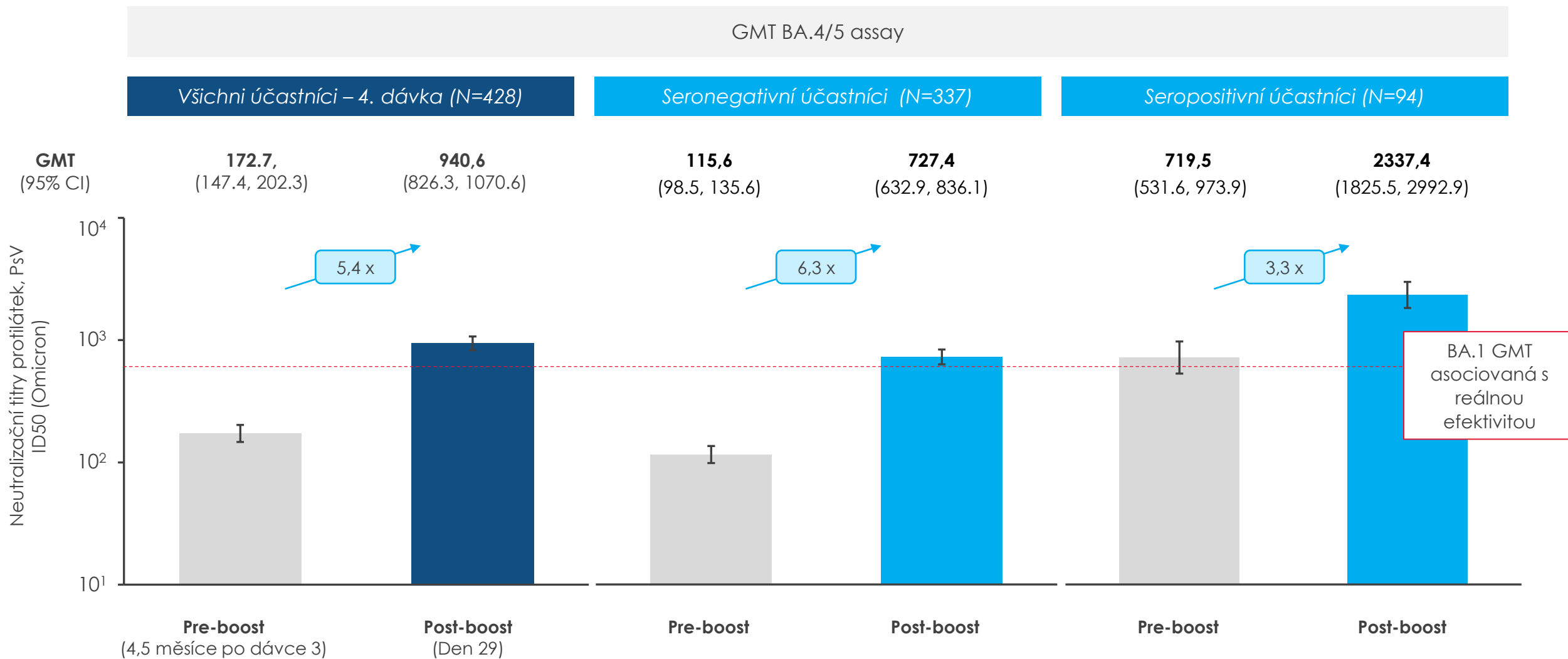
SARS-CoV-2 anti-spike protein IgG 28 dní po booster dávce  
*Nejvyšší koncentrace při heterologním schématu*



**COVID-19 vakcíny<sup>‡</sup> aplikované jako 3. dávka indukují vyšší anti-spike IgG 28 dní po booster dávce v porovnání s kontrolami**

\*Studie nebyly designované jako randomizované, head-to-head srovnávací studie, proto nelze srovnávat účinnost nebo bezpečnost.

# Booster bivalentní mRNA vakcíny Moderna (BA.1) zvyšuje 5,4 x neutralizační GMT proti BA.4/5 s absolutními titry nad protektivní mez proti omikron BA.1





- Používání mRNA vakcín je zcela dominantní
- Bivalentní mRNA vakcíny s **BA.1** byly schváleny
  - výrobní data, laboratorní data, klinická data fáze 2-3
- Jedna bivalentní mRNA vakcína s **BA.4/5** byla schválena, druhá čeká
  - výrobní data, laboratorní data
- Klinická data (fáze 2/3) jsou k dispozici
  - bivalentní booster dávka Pfizer i Moderna zvyšuje **imunitní odpověď** u osob s primovakcinací nebo předchozím přeočkováním (non-inferiority v odpovědi na původní variantu a superiority na omikron)
  - lokální **reaktogenita** 4. dávky bivalentní vakcíny Moderna srovnatelná s 2. a 3. dávkou, celková nižší než po 2. a 3. dávce; Pfizer srovnatelná lokální a celková reaktogenita bivalentní vakcíny u 55+
- Očekává se vyšší efektivita než u předchozích vakcín
- Technologie mRNA-LNP modifikovaná nukleosidy se ukázala jako ideální platforma pro použití v pandemickém prostředí díky své flexibilitě, možnosti rychlé hromadné výroby, silné imunogenicitě a také bezpečnosti



# DĚKUJI ZA POZORNOST



## XVII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

29. 9.–1. 10. 2022

Kongresové centrum Aldis  
Hradec Králové

*pod záštitou ministra zdravotnictví ČR*

ODBORNÝ GARANT AKCE

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP  
a Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany

