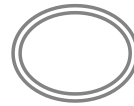


Budoucnost očkování proti covidu-19



CHLÍBEK ROMAN

*KATEDRA EPIDEMIOLOGIE, FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UO,
HRADEC KRÁLOVÉ*

2022



Číslo pandemie covid-19 k 19.4. 2022

505
milionů

případů

3,9
milionů

případů

55
miliard
Kč za PCR



Eradikace varioly 200 let

Eliminace polio trvá > 70 let



11,5
miliard

dávek

17,5
milionů

dávek

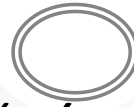
65 %

72,5 %
v EU

Současné covid-19 vakcíny



Budoucnost covid-19



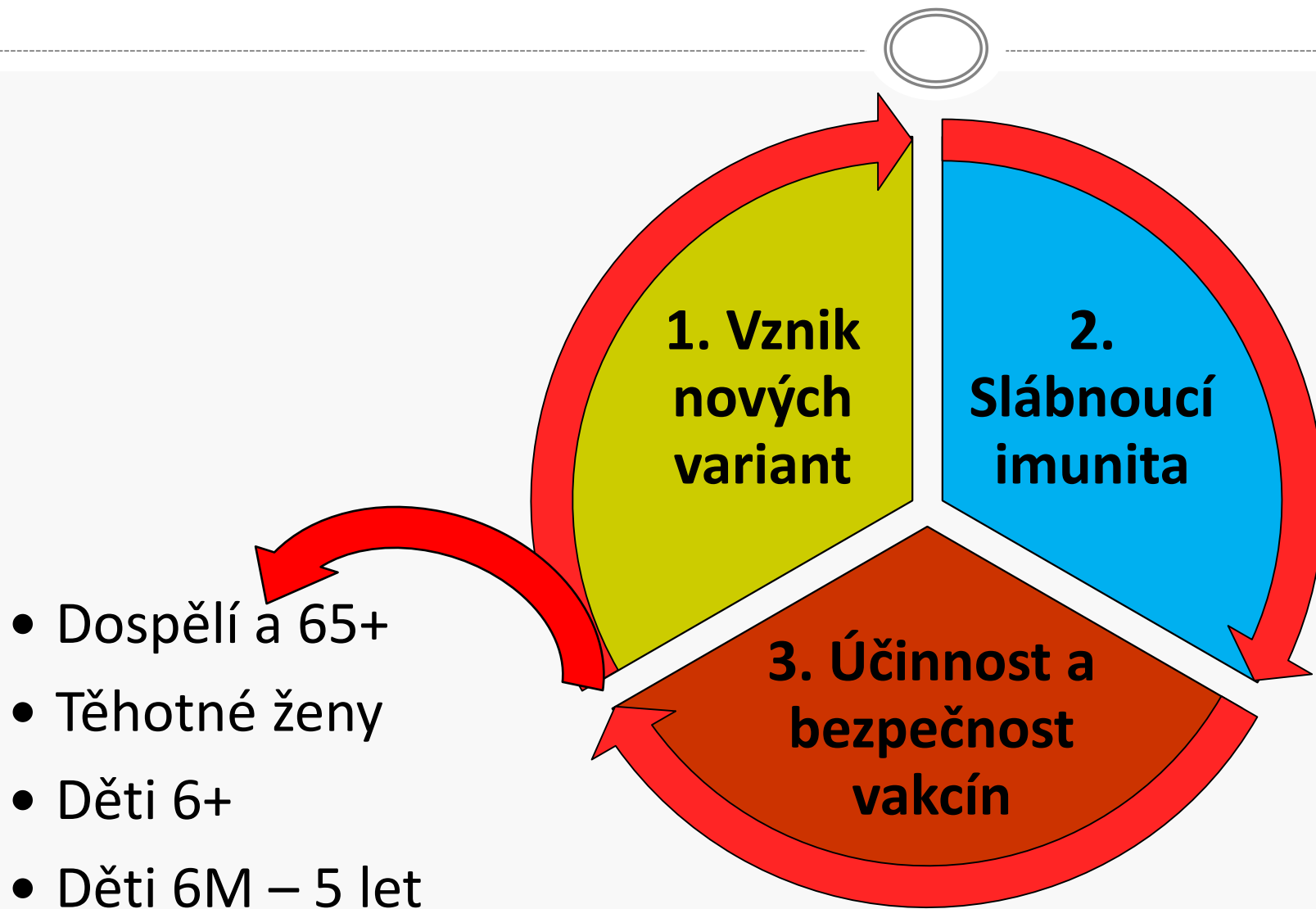
- Nové, sezónní, respirační onemocnění
- Každoroční epidemie v období září – duben s maximem v zimních měsících
- Mění se varianty viru
 - Omikron BA.1, BA.2, BA.3, nově už i BA.4, BA.5
- Vakcína nového složení
 - vícevalentní, univerzální
 - kombinovaná covid+flu
 - vakcína pro děti do 5 let věku
- Upřesnění délky postvakcinační protekce
 - každoroční booster
- 4. dávka ano či ne



Společné stanovisko ECDC a EMA ke 4. dávkám

- Je stále příliš brzy na to, abychom uvažovali o použití čtvrté dávky mRNA vakcín proti COVID-19 (Comirnaty společnosti Pfizer a Spikevax společnosti Moderna) u běžné populace
- Čtvrtá dávka může být podána dospělým ve věku 80 let a starším, kde lze očekávat největší benefit
- U dospělých mladších 60 let s normálním imunitním systémem v současné době neexistují přesvědčivé důkazy o tom, že ochrana proti závažnému onemocnění slábne nebo že existuje přidaná hodnota čtvrté dávky stávající vakcíny.

3 faktory ovlivňující budoucnost covid-19 vakcín

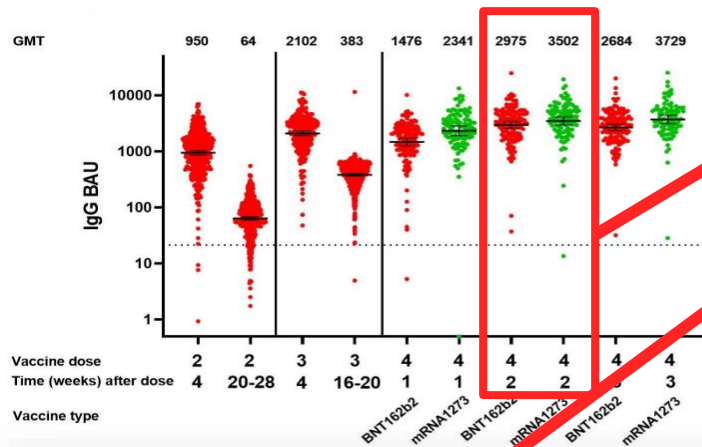


4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC

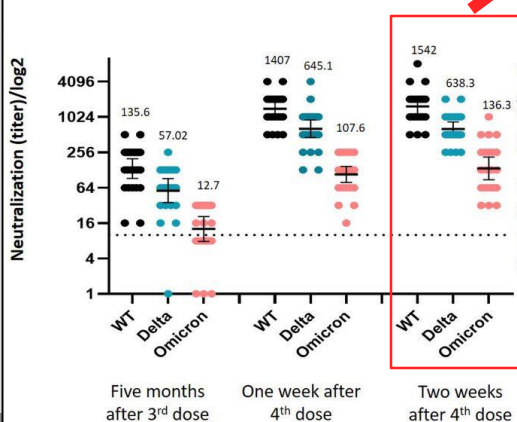
Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, Michal Mandelboim, Victoria Indenbaum, Sharon Amit, Lilac Meltzer, Keren Asraf, Carmit Cohen, Ronen Fluss, Asaf Biber, Itai Nemet, Limor Kliker, Gili Joseph, Ram Doolman, Ella Mendelson, Laurence S. Freedman, Dror Harats, Yitshak Kreiss, Yaniv Lustig

doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948>

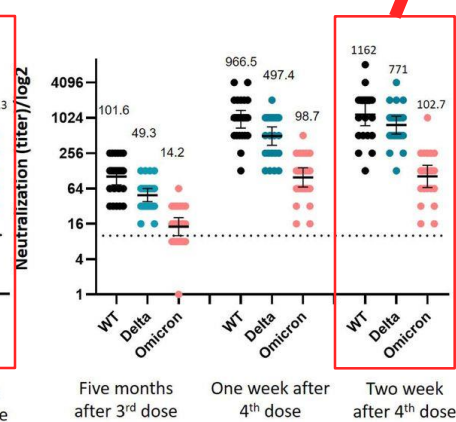
IgG titers after 3 doses of BNT162b2 & a 4th dose of either BNT162b2 or mRNA1273



a. 4th dose of BNT162b2



b. 4th dose of mRNA1273



Izraelská studie, preprint 15.2. 2022

4. dávka Comirnaty/Spikevax u 154/120 zdravotníků versus 426 kontrola, 4-5 měsíců po 3.dávce

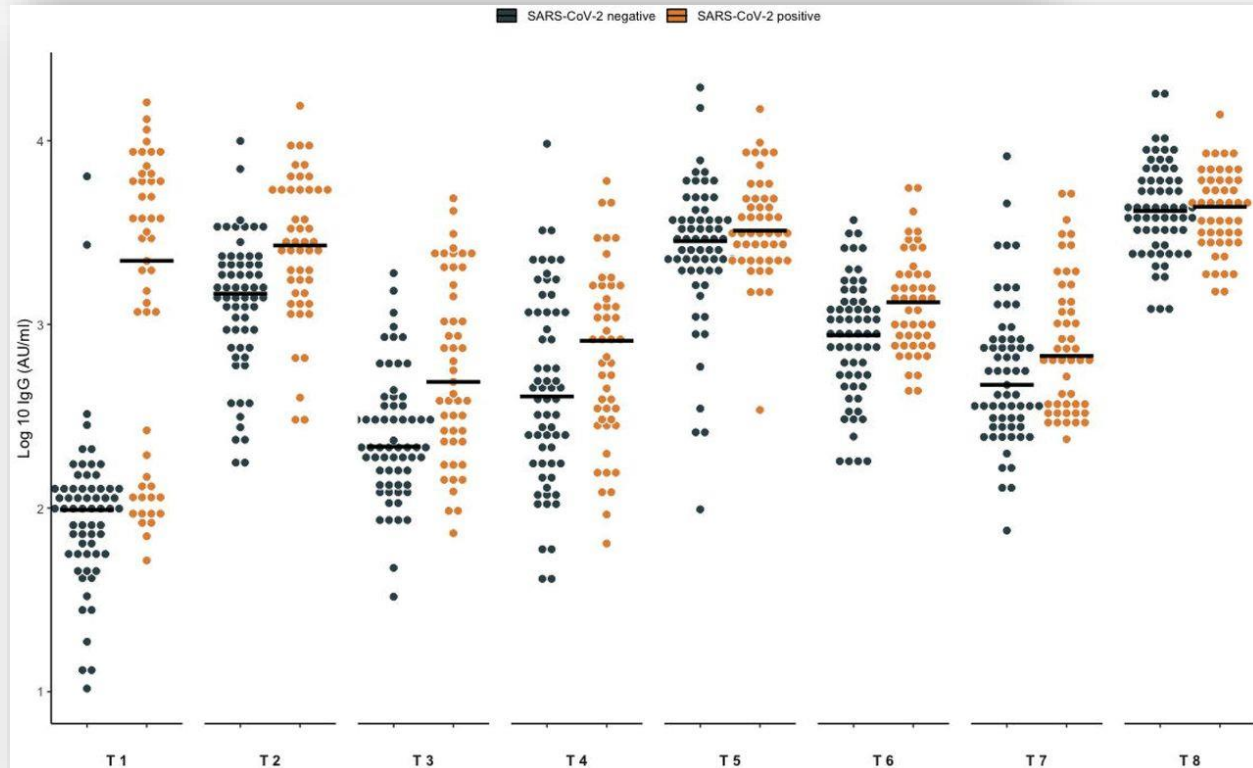
- 9-10 x vyšší IgG a neutralizační titry za 14 dnů po dávce
- 8 x vyšší neutralizačních titrů na omicron
- 4. dávka vrátila hodnoty jako po 3. dávce (ne více-strop možností?)
- ALE
 - časté průlomové infekce u očkovaných – mírné, ale s vysokou virovou náloží
 - účinnost (VE) proti sympt.infekci 30 % (95 % CI: -9 % až 55 %) a 11 % (95 % CI: -43 % až +43 %) u Comirnaty resp. Spikevax
- 4. dávka nevedla k významným NÚ

- **4. dávka mRNA COVID-19 obnovuje titry protilátek na maximální titry po třetí dávce**
- **Nízká účinnost v prevenci mírných nebo asymptomatických infekcí Omicron a infekční potenciál průlomových případů zvyšují naléhavost vývoje vakcíny nové generace**

Analysis of immunization, adverse events, and efficacy of a fourth dose of BNT162b2 vaccine

Maria Elena Romero-Ibarguengoitia, Arnulfo González-Cantú, Diego Rivera-Salinas,

Observační studie, 112 HCWs, Mexiko,
imunogenita 21-28 dní po 4. dávce (4-6
měsíců po 3. dávce) Comirnaty
Preprint, 6. dubna 2022



Po první dávce měly subjekty medián (IQR) IgG 122AU/ml (1904), s nárůstem na 1875 (2095) po druhé dávce, 3020 (2330) po třetí dávce a **4230 (3393) po 21-28 čtvrté dávky** ($p < 0,01$)

Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel

Yinon M. Bar-On, M.Sc., Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D.,

	Cases (person-days at risk)			Rate Ratio (95% CI)		Adjusted rate difference per 100,000 person-days at risk (95% CI)	
	3rd dose only	3-7 days after 4th dose	12+ days after 4th dose	3rd dose only vs. 12+ days after 4th dose	3-7 vs. 12+ days after 4th dose	3rd dose only vs. 12+ after 4th dose	3-7 vs. 12+ days after 4th dose
Confirmed Infections	42,693 (7,603,132)	5,945 (1,264,767)	9,071 (3,421,826)	2.0 [2.0, 2.1]	1.9 [1.8, 2.0]	279 [271, 287]	234 [219, 247]
Severe illness	195 (4,277,639)	55 (1,023,355)	13 (980,984)	4.3 [2.4, 7.6]	4.0 [2.2, 7.5]	3.8 [2.8, 4.8]	3.5 [2.1, 5.1]

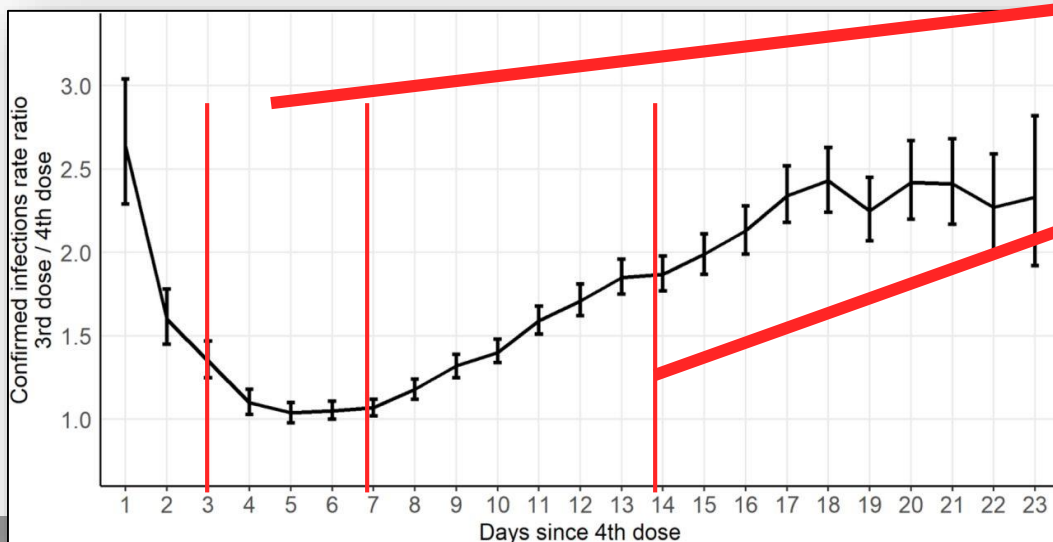
Izraelská studie, NEJM 5.4. 2022

od 2.1. 2022 podávají 4. dávku **60+ a rizikovým**
za min. 4 měsíce po 3. dávce

Studie 15.1.-27.1.2022, > 1,2 mil osob

- 2 x a 1,9 x nižší výskyt covid-19 u osob se 4. dávkou vs se 3. dávkou (≥ 12 a ≥ 7 dnů po dávce)
- 4,3 x a 4 x nižší výskyt závažného covid-19 u osob se 4. dávkou vs se 3. dávkou (≥ 12 a ≥ 7 dnů po dávce)

Poměr četnosti výskytu covid-19 mezi osoby 60+ po 3. versus 4. dávce



- Poměr četnost výskytu covid-19 u osob se 3 vs 4 dávkami se blížil 1 během 3-7 dnů po 4. dávce a po 1 týdnu se zvyšoval
- 2 týdny po 4. dávce dosáhl 2-3 násobku

Podíl potvrzeného Covid-19 a závažných průběhů onemocnění byl nižší po čtvrté dávce ve srovnání s pouhými třemi dávkami

Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting

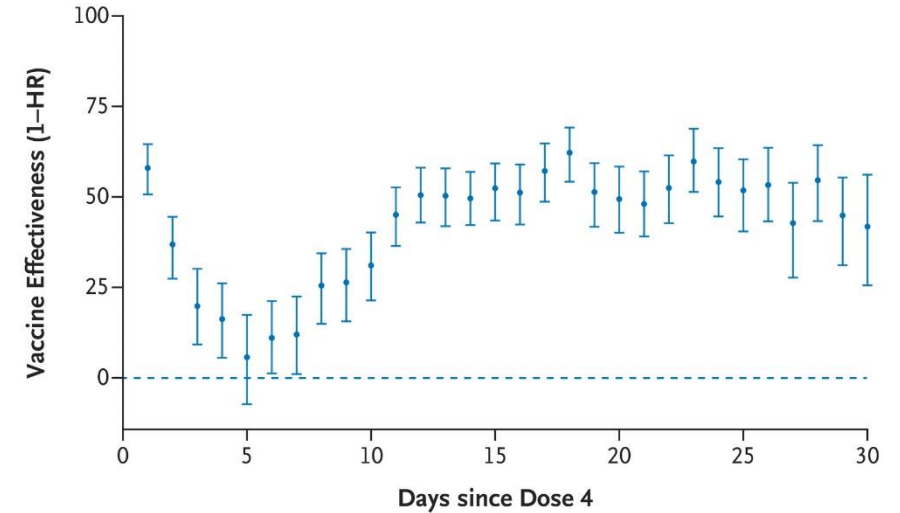
Ori Magen, M.D., Jacob G. Waxman, M.D., Maya Makov-Assif, M.D.,

Izrael, > 182 tisíc osob 60+, 3 dávky versus 4 dávky

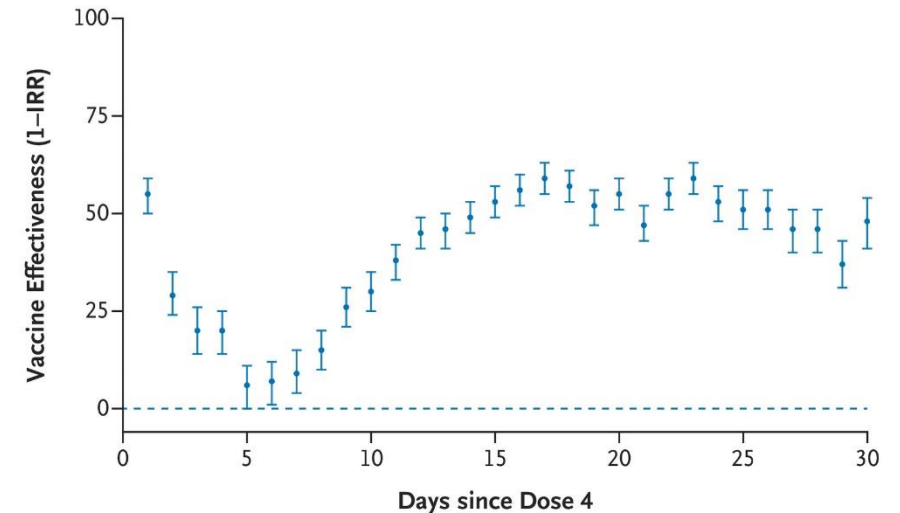
- VE vakcíny ve dnech 7 až 30 po čtvrté dávce byla odhadnuta na
 - 45 % (95% CI: 44-47) proti infekci SARS-CoV-2
 - 55 % (95% CI: 53-58) proti symptomatickému covid-19
 - 68 % (95% CI: 59-74) proti hospitalizaci
 - 62 % (95% CI: 50 až 74) proti závažnému průběhu
 - 74 % (95 % CI: 50-90) proti úmrtí

Vyšší účinnost 4.dávky u seniorů

A Daily Vaccine Effectiveness against Infection after Dose 4



B Daily Vaccine Effectiveness against Infection after Dose 4: Parametric Model



Indikační skupiny pro 4. dávka vakcíny – dop. NIZP



1. Osoby 65+ let věku
2. Klienti domovů pro seniory a zařízení sociální péče, domovů pro osoby se zdravotním postižením
3. Pacienti se závažným primárním nebo sekundárním imunodeficitem
4. Pacienti se závažným imunosupresivním stavem
5. HCWs a sociální pracovníci pečující o pacienty skupin 2-4

4. dávka v zahraničí

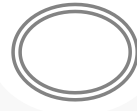
Stát	Věk	Institucio- nalizovaní	Imuno- suprese	HCWs	Odstup od 3. dávky/infekce
Kanada	80+ (50-70+)	70-79 let			6 měsíců
Francie	80+	✓			3 měsíce
Finsko	80+	✓	✓ 12+		3 měsíce
Německo	70+	✓	✓ 5+	✓	
Holandsko	70+	✓		✓	3 měsíce
Kypr	70+	✓	✓		5 měsíců
Švédsko	65+	✓	✓ 12+		3 měsíce
ČR	65+	✓	✓	✓	4 / 6 měsíce
Austrálie	65+	✓	✓ 16+		4 / 4 měsíce
Řecko	60+				4 měsíce
USA	50+		✓ 12+, 18+		5 měsíců (3 u imunosuprese)
Izrael	18+	✓	✓	✓	

Očkování dětí 6M – 5 let věku



- **Pfizer** studie fáze 1, 2, 3
- 8 300 dětí (6M – 12 let), 90 center (US, Finsko, Polsko, Španělsko)
- 2 dávky 0-21 dnů, 3 µg pro 6M-5 let
- Nejvyšší imunogenita a účinnost ve věku 16-25 let
- Non-inferiorita splněna u dětí 6-24 měsíců
- Nikoli u dětí 2-5 let
 - zahájeno hodnocení efektu třetí dávky za 2 měsíce po druhé u dětí 6M-5 let (výsledek duben 2022)
- Dle výsledku předložení k registraci v polovině roku 2022
- **Moderna** – předloží data FDA pro děti do 5 let věku (25 µg) v březnu 2022?

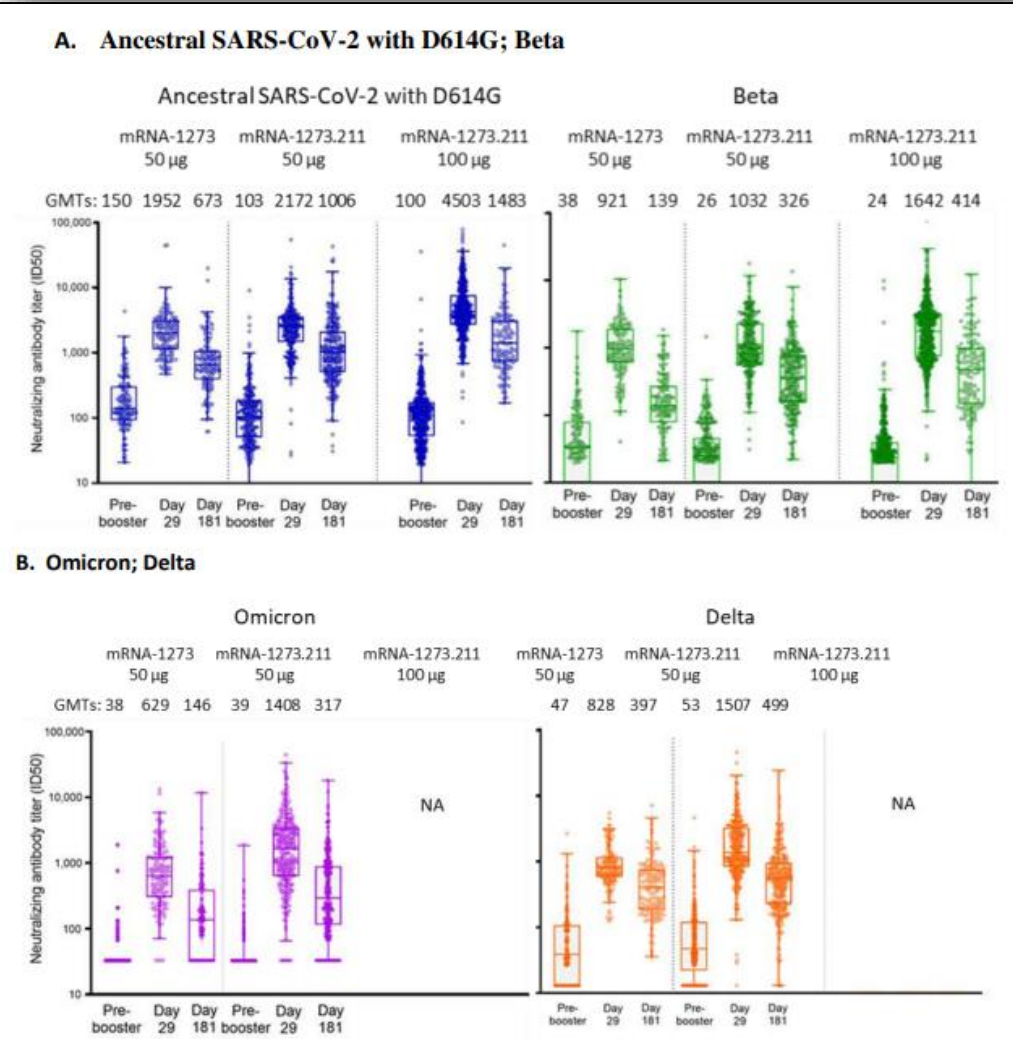
Pan-koronavirová vakcína



- První identifikace humánních koronavirů v 1/2 60.let 20 st.
 - Známo celkem 7 druhů
 - ✦ SARS, MERS, SARS-CoV-2 + 4 běžná nachlazení (25 % všech respiračních viróz)
 - ✦ od září 2020 již 5 variant SARS-CoV-2 (alfa, beta, gama, delta, omikron)
 - ✦ subvarianty omikron původní BA.1, nově i BA.2 (v ČR už dominuje), čerstvě BA.3
- Nové varianty přináší pokles účinnosti očkování (90% alfa, 66% delta, 30% ?? omikron)
- Nutnost inovativního přístupu
 - Vývoj univerzální vakcíny
 - Vývoj multivalentní (pan-koronavirové) vakcíny
- Vývoj několik let – některé již ve fázi 1

Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine

Spyros Chalkias, Frank Eder, Brandon Essink, Shishir Khetan, Biliana Nestorova, and 13 more



Vícevalentní covid-19 vakcíny

bivalentní Moderna, původní+beta varianta viru, 50 µg a 100 µg booster, studie fáze 2/3

- Srovnatelné, dostatečné titry neutralizačních protilátek proti původní variantě SARS-CoV-2, beta, omikron, delta 28 a 181 dní po booster dávce mono 50 µg (Spikevax) a bivalentní 50 µg nebo 100 µg
- Závěr: bivalentní posilovací vakcíny mohou vyvolat silné a trvalé protilátkové odpovědi, které poskytují nový nástroj v reakci na nové varianty

Výsledky studie s bivalentní booster dávkou mRNA-1273.214 vakcíny (původní kmen a omikron) od Moderna očekáváme koncem května 2022

Article

Pre-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04186-8>

Received: 17 June 2021

Accepted: 27 October 2021

Published online: 10 November 2021

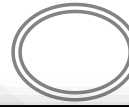
Leo Swadling¹✉, Mariana O. Diniz^{1,2,4}, Nathalie M. Schmidt^{1,2,4}, Oliver E. Amin^{1,2,4}, Aneesh Chandran^{1,2,4}, Emily Shaw^{1,2,4}, Corinna Pade², Joseph M. Gibbons², Nina Le Bert³, Anthony T. Tan³, Anna Jeffery-Smith^{1,2}, Cedric C. S. Tan⁴, Christine Y. L. Tham³, Stephanie Kucykowicz¹, Glorianne Aidoo-Micah¹, Joshua Rosenheim¹, Jessica Davies¹, Marina Johnson⁵, Melanie P. Jensen^{6,7}, George Joy^{6,8}, Laura E. McCoy¹, Ana M. Valdes^{9,10}, Benjamin M. Chain¹, David Goldblatt⁵, Daniel M. Altmann¹¹, Rosemary J. Boyton^{12,13}

Hledání univerzálního antigenu pro vakcínu replikační proteiny viru

- Specifická reakce T buněk některých jedinců odolných vůči covid-19 – pravděpodobně získali univerzální odolnost z předchozích infekcí
- Nový cíl imunitní odpovědi na očkování – proti replikačním proteinům viru nezbytným pro rannou fázi virového cyklu
- Eliminace viru hned v počátku replikace – zabránění šíření viru
- Vakcíny nové generace

Spike Ferritin nanočásticová vakcína covid-19 (SpFN 1B-06-PL)

Walter Reed vojenský institut US



Brief Title <small>ICMJE</small>	SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SpFN) Vaccine With ALFQ Adjuvant for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults
Official Title <small>ICMJE</small>	A PHASE 1, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Ranging Doses of SARS-COV-2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SPFN_1B-06-PL) Vaccine With Army Liposomal Formulation QS21 (ALFQ) for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults.
Brief Summary	The purpose of this study is to evaluate the safety, reactogenicity, and immune response of the SpFN COVID-19 vaccine with Army Liposomal Formulation QS21 (ALFQ) adjuvant in healthy adults ages 18-55.
Detailed Description	<p>This clinical protocol outlines a first-in-human study of the safety, tolerability, and immunogenicity of different doses of SpFN_1B-06-PL + ALFQ prophylactic vaccine against COVID-19 in healthy adults. The experimental vaccine in this study contains 2 parts: the vaccine (called SpFN_1B-06-PL) and an experimental adjuvant called ALFQ. An adjuvant is a substance added to vaccines that can help to make the vaccine more effective by improving the immune response or causing the immune response to last longer. The experimental vaccine in this study does not contain the virus and cannot cause you to become infected with the COVID-19 disease.</p> <p>A total of 72 healthy adult participants (age range 18-55) will be enrolled in this study. Participants will be enrolled into one of three study arms:</p> <p>Arm 1: 25 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1, 29, and 181.</p> <p>Arm 2: 50 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1, 29, and 181.</p> <p>Arm 3: 50 µg of SpFN_1B-06-PL vaccine with 0.5 mL ALFQ adjuvant in a total 1.0 mL injection volume (20 participants) or Placebo (4 participants) on Study Days 1 and 181.</p>

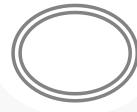
- Pozitivní výsledky z pokusů na zvířatech i z klinického hodnocení (fáze 1 od 5.4. 2021, 72 účastníků 18-55 let, 2 vs 3 dávky vs placebo)
- Vakcinální nanočásticový antigen (tvar fotbalového míče s 24 stranami) – navázání spike proteinů více variant viru
- Liposomální adjuvans ALFQ obsahující agonisty TL4 receptotů (také kandidátní vakcína proti malárii)

Očkování na podzim 2022



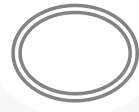
- KOHO
 - zejména rizikové skupiny
- KDY
 - před očekávanou podzimní vlnou epidemie (září 2022) v průběhu 1-3 měsíců
 - centrální registraci spustit v srpnu 2022
- KDE
 - dominantně nemocniční a centrální očkovací místa
 - zapojit PL a ambulantní specialisty
- ČÍM
 - posilující dávka stávajících vakcín na počátku sezóny
 - nová generace vakcín

Zásadní otázky pro budoucnost covid-19 vakcín



1. Vyvinout vakcínu proti vážným průběhům, hospitalizacím, úmrtím?
2. Vyvinout vakcínu proti symptomatické nákaze a přenosu nákazy?
3. Jak dlouho bude SARS-CoV-2 cirkulovat v populaci?
4. Je nutné pokračovat ve výzkumu vakcín i v případě ukončení pandemie?

Závěr



- Potvrzen rychlý evoluční potenciál SARS-CoV-2
- Vzniku dalších epidemických vln je nevyhnutelný
- Opatření přijatá ke kontrole pandemie SARS před 19 lety dokázala pouze zpomalit nástup nové pandemie v 2019
- Očkovací strategii do budoucna ovlivní sezónnost covid-19 a nové vakcíny
- Vývoj nových univerzálních nebo pan-koronavirových vakcín bude nezbytný

Očkovací košile - módní hit roku 2022



Děkuji za pozornost

roman.chlibek@unob.cz