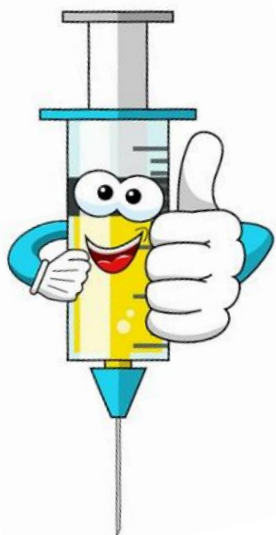




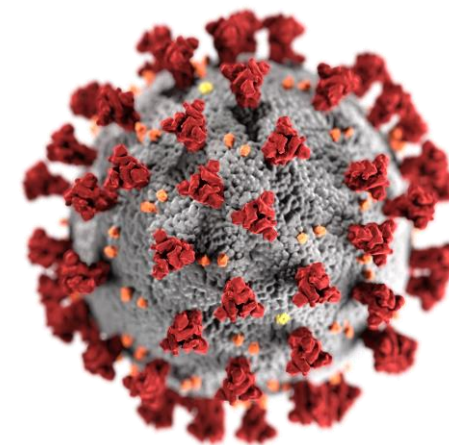
Současnost a budoucnost očkování proti covid-19



CHLÍBEK ROMAN

*KATEDRA EPIDEMIOLOGIE, FAKULTA VOJENSKÉHO ZDRAVOTNICTVÍ UO
HRADEC KRÁLOVÉ*

2022





Očkování a covid-19

Očkování způsobilo zásadní obrat v pandemii

**18 milionů dávek/7 milionů osob
Nikdy se v historii očkování neaplikovalo tolik vakcín,
tolika lidem a v tak krátkém čase**

**Nic účinnějšího a lepšího v prevenci covid-19
nemáme a nebudeme mít**

**Účinnost a bezpečnost se musí posuzovat na základě EBM
nikoli kazuistik a příběhů**



- 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**
Nově (19.10. 2022)
od 6 měsíců věku

**heterologní schéma
různých mRNA vakcín**



Reálná evidence efektivity mRNA (Spikevax) vakcín ze světových dat



- Studie prokázaly vysokou efektivitu mRNA vakcíny 84-96 % po druhé dávce¹⁻⁹
 - Efektivita jedné dávky je pouze 63-79 %⁸⁻¹¹
 - Výsledky řady světových studií v různých regionech



- Nástup a dominance varianty omikron významně ovlivnily efektivitu očkování a nárůst průlomových infekcí¹²⁻¹⁷
 - 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^{7,11,16-20}

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. 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/10.1101/2022.03.13.22272308>. 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 dávce¹
 - 46% efektivita po první dávce a 92% po druhé dávce proti infekci, 74 % a 87 % proti hospitalizaci a 62 % a 92 % proti těžkému průběhu²
 - 95% účinnost ze studií po druhé dávce
 - U 60+ let efektivita 4 dávek: 55 % proti infekci, 68 % hospitalizaci, 62 % závažný, 74 % úmrtí³
 - 2 dávky snižují riziko postakutních příznaků a mají ochranný efekt na „dlouhý“ covid-19⁴



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



- Vyvanutí efektivity mRNA vakcíny po 6 měsících proti hospitalizacím a infekci¹



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 schématy¹⁻³

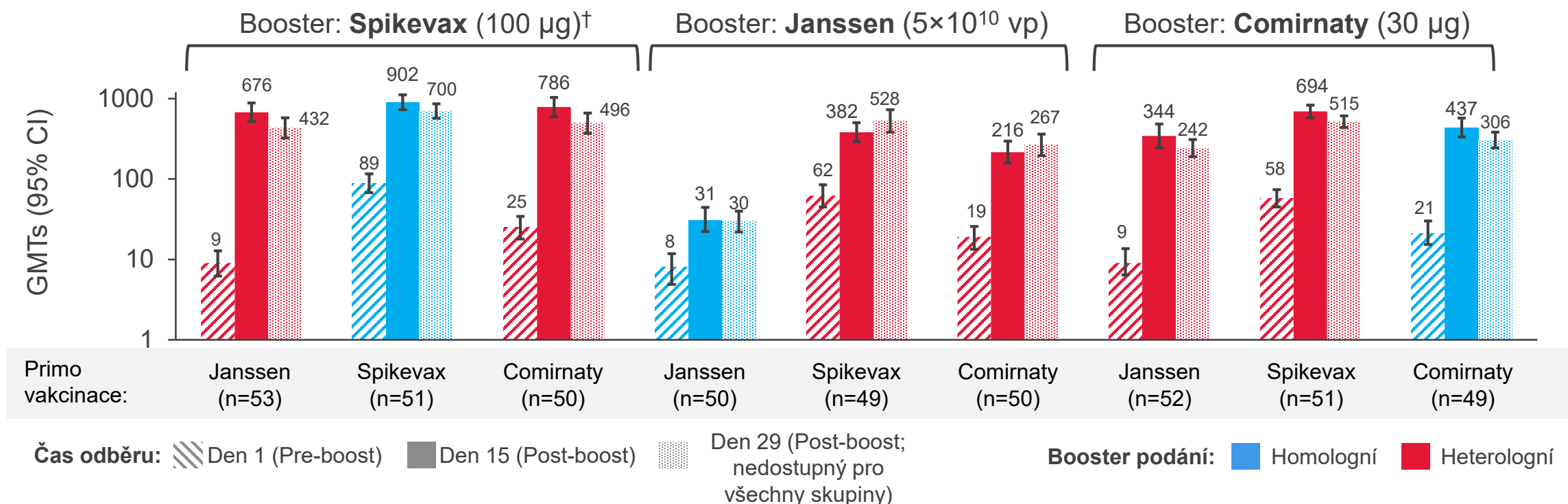


- Bolestivost v místě vpichu, bolesti hlavy a myalgie byly nejčastější nežádoucím účinkem po aplikaci heterologních schémat^{1,2}
 - Ve studii Com-COV-2 , byly častější reakce po heterologním schématu primovakcinace s Moderna vakcínou ve srovnání s Comirnaty nebo AstraZeneca vakcínou homologním schématem^{3*}

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

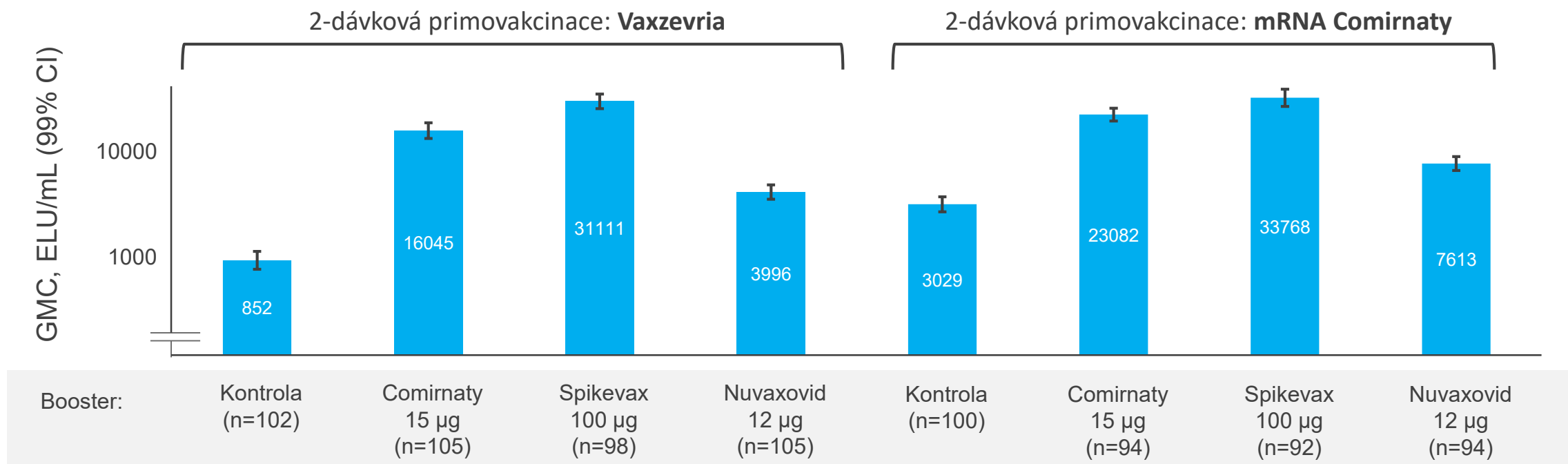
Homologní a heterologní booster byl vysoce imunogenní proti gama variantě (brazilská) SARS-CoV-2 u dospělých*

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 ≥ 30 let věku*

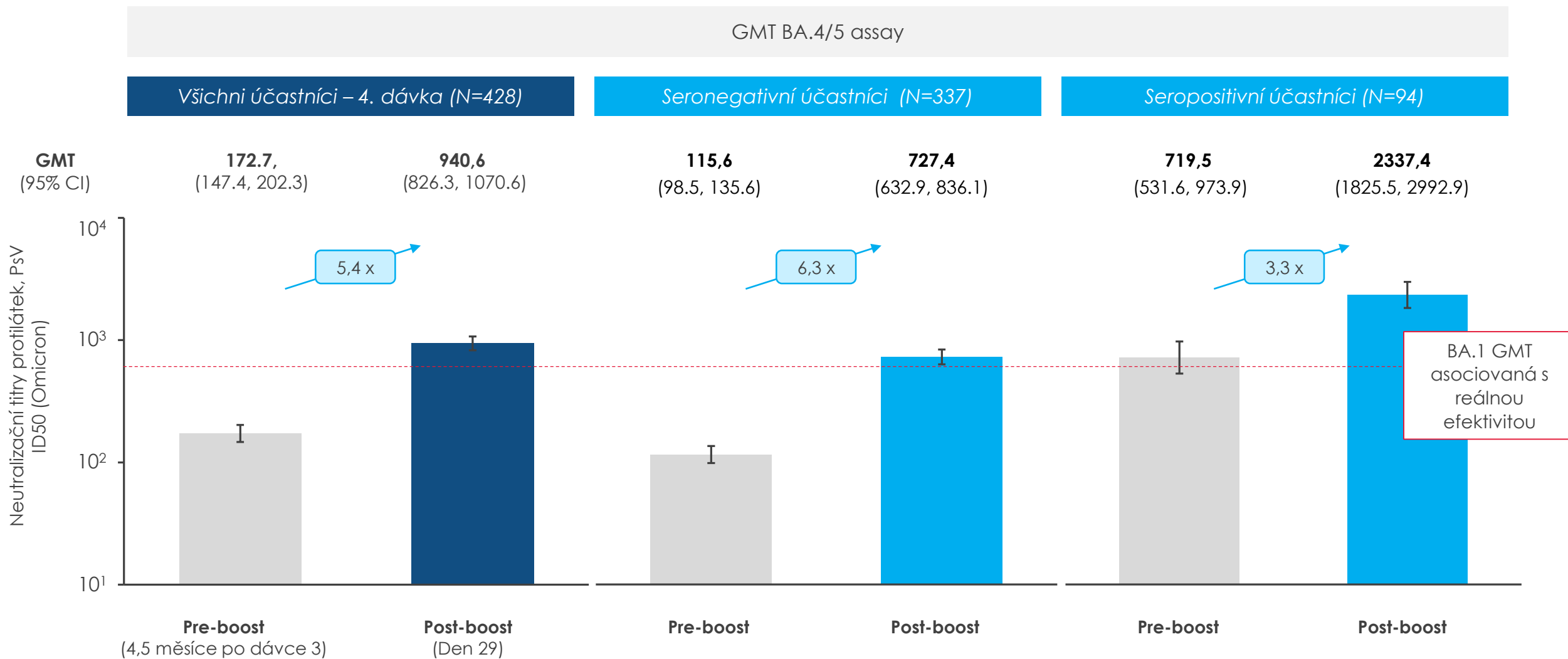
SARS-CoV-2 anti-spike protein IgG 28 dní po booster dávce
Nejvyšší koncentrace při heterologním schématu



COVID-19 vakcíny[‡] 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





20.10.2022

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) k očkování proti onemocnění covid-19

Toto doporučení nahrazuje a doplňuje všechna předchozí doporučení týkající se očkování nebo přeočkování proti onemocnění covid-19 vydaná ČVS ČLS JEP před datem 20. října 2022.

- **Primovakcinace:** 2 dávky (Jcovden 1 dávka)
 - výjimečně heterologní prime-boost schéma s min. intervalem 28 dní
- **Dodatečná dávka:** 1 dávka za 4-8 týdnů, kde lze očekávat nedostatečnou odpověď na primovakcinaci
- **Přeočkování:** 1 dávka
 - Homologní booster
 - Heterologní booster



20.10.2022

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) k očkování proti onemocnění covid-19

Toto doporučení nahrazuje a doplňuje všechna předchozí doporučení týkající se očkování nebo přeočkování proti onemocnění covid-19 vydaná ČVS ČLS JEP před datem 20. října 2022.

Posilující (booster dávka)

- Důvod: postupné vyvanutí imunity a cirkulace nových subvariant viru
- Všem ve věku 12+ let
- Podání 1 dávky bivalentní BA.4/5 vakcíny bez ohledu na počet předchozích monovalentních booster dávek
- Nejdříve za 3 měsíce po předchozí dávce
- Bivalentní BA.4/5 booster není indikován pro osoby přeočkované 1 dávkou BA.1/2 vakcíny

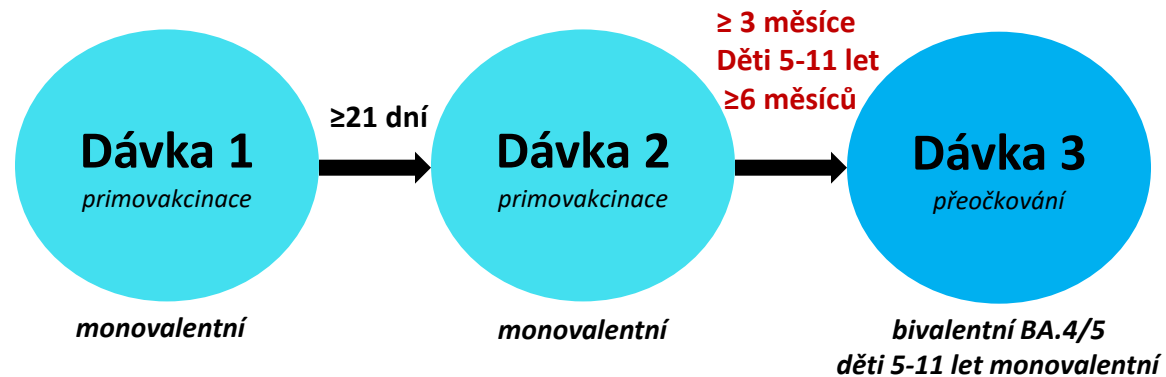


- Celkem 6 schválených vakcín
- 2 x mRNA
- 2 x vektorová
- 1 x proteinová
- 1 x celobuněčná

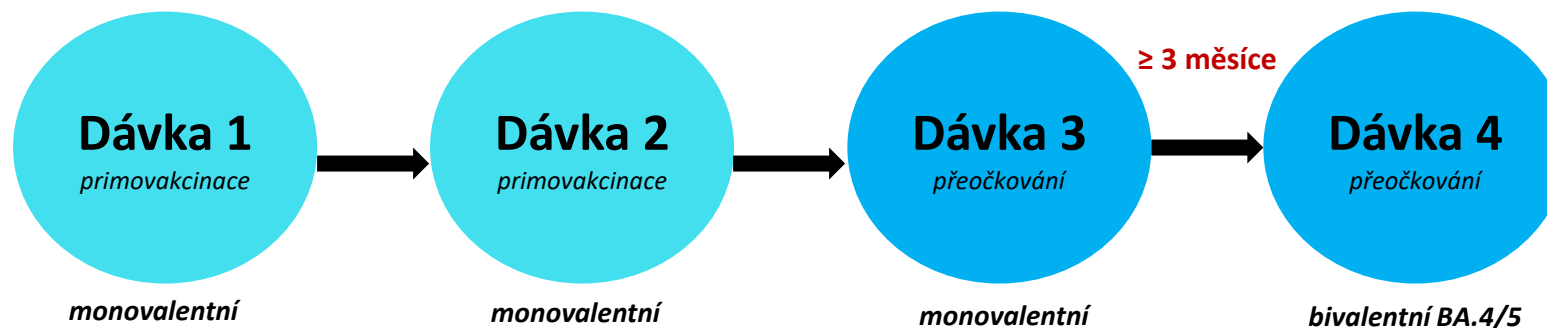
Název vakcíny	Výrobce	Konstrukce vakcíny	Věk (roky)	Dávka (mcg)	Objem dávky (ml)	Počet dávek primovakcinace	Minimální interval mezi dávkami (dny)	Minimální interval k dodatečné dávce (dny)	Minimální interval k posilující dávce (měsíce)
Comirnaty	Pfizer-BioNTech	mRNA	6 měsíců až 4 roky	3	0,2	3	21 (mezi 1. a 2. dávkou) 56 (mezi 2. a 3. dávkou)	-	-
			5-11	10	0,2	2	21	28	6
			≥12	30	0,3	2	21	28	3
Spikevax	Moderna	mRNA	6 měsíců až 5 let	25	0,25	2	28	28	-
			6-11	50	0,25	2	28	28	6
			≥12	100	0,5	2	28	28	3
Vaxzevria	AstraZeneca	vektorová	≥18	2,5 x 10 ⁸ Inf.U	0,5	2	28	28	3
Jcovden	Janssen		≥18	8,9 log ₁₀ Inf.U	0,5	1	-	28	2
Nuvaxovid	Novavax	protein	≥18	5	0,5	2	21	28	3
COVID-19 Vaccine	Valneva	inaktivovaná adjuvantní	18-50 let	33 AU	0,5	2	28	28	3

Aktualizace doporučení ČVS k očkování covid-19

Osoby ve věku 5-59 let a 60+ let



Osoby ve věku 60+ let a v riziku s monovalentním booster





- Používání mRNA vakcín je zcela dominantní
- Obě bivalentní mRNA vakcíny s **BA.4/5** byly schváleny
 - 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
- Očekáváme nové kombinované vakcíny proti covid-19 a chřipce, případně pan-respirační vakcíny proti covid-19+chřipka+RSV



DĚKUJI ZA POZORNOST