

INOVATIVNÍ VAKCÍNY PROTI RESPIRAČNÍM PATOGENŮM

prof. MUDr. Chlíbek Roman, Ph.D.

*Katedra epidemiologie
Fakulta vojenského zdravotnictví UO
Hradec Králové*

2023



FLU, RSV, COVID-19



DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr	X		
Vlastník / akcionář	X		
Konzultant	X		
Přednášková činnost		X	Medison, MSD, Sanofi-Aventis, Pfizer, Astra Zeneca
Člen poradních sborů (advisory boards)		X	MSD, Sanofi-Aventis, Pfizer
Podpora výzkumu / granty	X		
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	X		

INOVACE VE VÝZKUMU A VÝVOJI VAKCÍN

- Nové chápání hodnoty vakcín - od dětství přes dospělost až k seniorům
- Zdravé stárnutí - s prodlužujícím s věkem dožití narůstá význam prevence infekcí, včetně respiračních
- Respirační viry každoročně zabíjí až 5 mil osob
- Respirační viry mají pandemický potenciál – nutnost vakcín
- Očekávaný nárůst celosvětového trhu s vakcínami - nárůst z 61 miliard (2021) na 125 miliard USD (2028)

SPECIFIKA A ÚSKALÍ PREVENCE RESPIRAČNÍCH PATOGENŮ

- Viry replikující se na sliznici dýchacích cest způsobují významnou úmrtnost a nemocnost
- Nevylárají úplnou a trvalou ochrannou imunitu
- Extrémně rychle se replikují na sliznici – snadno a ve velkém se přenáší na další hostitele – v krátkém časovém období – dříve než se zapojí adaptivní imunita
- Vakcíny proti respiračním patogenům jsou stále nedostatečné
- První vakcína – proti chřipce (1957), od té doby se toho moc nezměnilo
 - suboptimální účinnost (14-60 %), doba ochrany v měsících, slabé přijetí veřejností
- Výzkum ovlivňuje hodně proměnných – dávka, adjuvans, cesta podání, načasování vakcinace, booster dávky

DŮVODY ÚSPĚCHU A NEÚSPĚCHU VAKCÍN PROTI RESPIRAČNÍM VIRŮM

Table 1. Epidemiologic and immunologic parameters of selected human respiratory viruses and vaccines used to control them

Virus	Incubation period ^a	Marked viremia	Infection elicits long-term protective immunity	Re-infections are rare	Vaccines elicit long-term protective immunity	Vaccine type
Measles (to prodrome)	≈ 10 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Mumps	≈ 16 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Rubella	≈ 16 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Smallpox ^b	≈ 12 days	yes	yes	yes	yes	replicating
VZV ^c	≈ 14 days	yes	yes	yes	yes	replicating
Endemic coronaviruses	≈ 5 days	no	no	no	no	none
Influenza virus	≈ 2 days	no	no	no	no	replicating, other
Parainflanzaviruses	≈ 4 days	no	no	no	no	none
RSV	≈ 5 days	no	no	no	no	none
SARS-CoV-2	≈ 4 days	no ^d	no	no	no	non-replicating

^aViral incubation periods, especially shorter incubation periods, typically have very broad ranges; these estimates are taken from cross-sections of the literature.

^bSmallpox was eradicated from natural circulation in 1978.

^cVaricella-zoster virus (VZV) recrudescence (referred to as zoster, zona, or "shingles") results from release of latent viruses from ganglia; second exogenous respiratory infections in normal persons are rare.

^dAlthough SARS-CoV-2 antigens have been detected in multiple tissues, the virus does not appear to be associated with significant "free" viremia, as evidenced by difficulty in culturing infectious virions from blood or tissues, and by weak elicitation of broad and durable protective systemic immunity.

- **Systemové respirační viry**
- Významná virémie
- Silná indukce imunitní odpovědi
- Rel. dlouhá ID
- Dlouhodobá či celoživotní protekce

- **Nesystemové respirační viry**
- Výrazně kratší ID
- Rychlá replikace v lokální slizniční tkáni
- Bez celkové virémie
- Bez celkové silné stimulace imunity - krátkodobá protekce

REVOLUCE VE VAKCÍNÁCH

1. Adjuvans – zaměření se na patogeny, pro které dříve nebyly vakcíny účinné či dostupné + benefit pro staré lidi a imunokompromitované jedince
2. mRNA vakcíny – chřipka, covid-19 a řada dalších
3. MAPS – Multiple antigen presenting systém – platformová technologie
4. Vakcína 3 v 1 (flu+RSV+covid-19) nebo 2 v 1 - více otázek než odpovědí, *klinické studie Moderna*

mRNA vakcíny proti chřipce

zapouzdřeno v lipidových nanočásticích, Pfizer, Moderna, US NIAID

Biotech Innovations

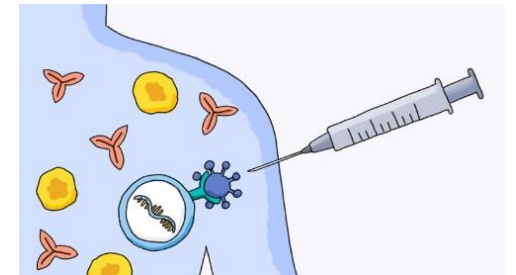
January 10, 2023

Twenty-Strain "Universal" mRNA Flu Vaccine Effective in Animal Studies

Howard Larkin; Howard Larkin

JAMA. 2023;329(2):114. doi:10.1001/jama.2022.23512

- Lze vyrobit rychleji a ve velkém množství než klasické flu vakcíny
- Mohou se připravit „na poslední chvíli“ – těsně před sezónou a tím je lépe zacílit
- Nehrozí ani změna viru při replikaci ve vejcích (“egg-adapted changes”)
- Stimulují také buněčnou imunitu
- Umožňují vložit geny kódující všechny potenciální varianty viru (20valentní vakcína – různé HA) – potvrzena odpověď u fretek a myší – univerzální vakcína?
- Nutnost 2 dávek?
- Fáze 3 v 9/2022, 25 tisíc osob 18+, Pfizer
- Fáze 2 v 11/2022, mRNA flu+covid, 180 osob 18-64 let

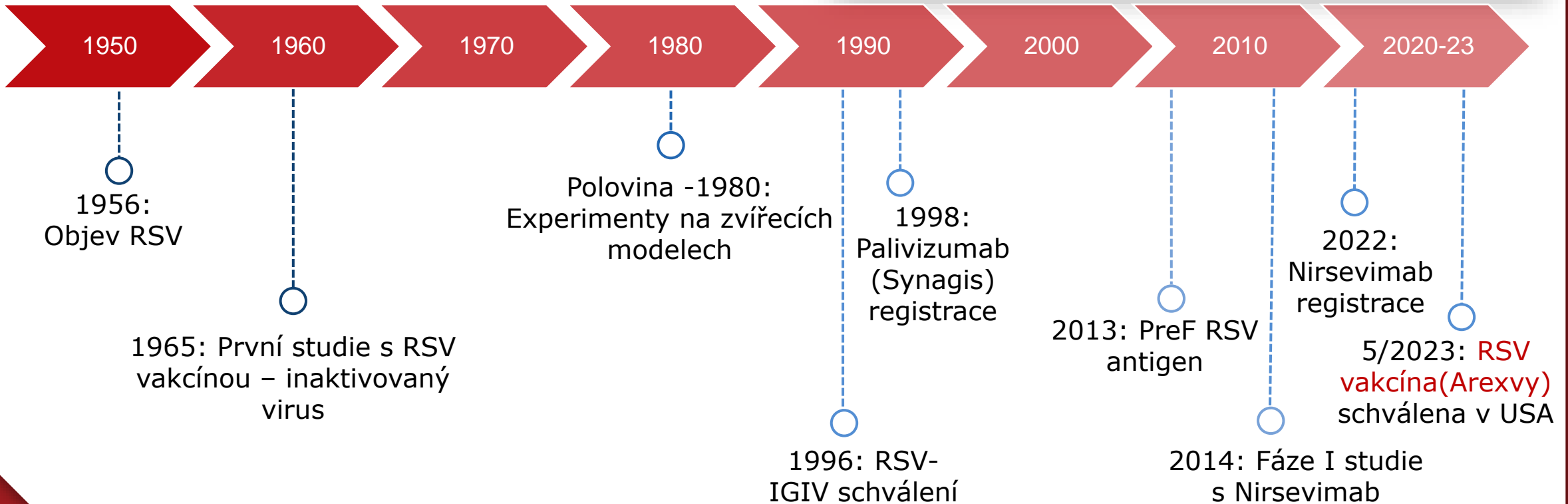
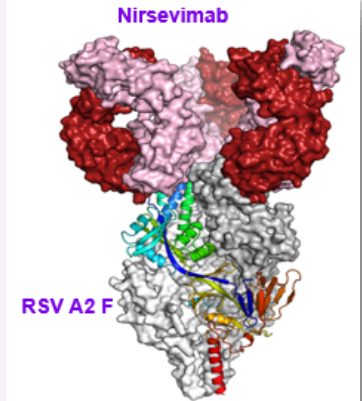


PROTEKCE RSV

Nirsevimab

Vyvinutý k prevenci onemocnění RSV pro všechny děti

- Nirsevimab je **humánní imunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonální protilátka** produkovaná technologií rekombinantní DNA **s prodlouženým poločasem** (=dlouhodobě působící)
- **Dávkování 1x za sezónu**
- Nirsevimab **inhibuje** zásadní krok membránové fúze **v procesu vstupu viru, neutralizuje virus a blokuje fúzi mezi buňkami.**



KOMBINACE RSV A FLU RSV A TĚHOTNÉ

- Březen 2023 – klinická studie Pfizer
- RSVpreF obsahující 2 stabilizované prefúzní F antigeny RSV ve stejném množství z virové podskupiny A a B v kombinaci s Quadrivalentní chřipkovou modRNA vakcínou (qIRV) kódující HA 4 kmenů podle doporučení pro chřipkovou sezónu (2 kmeny A, 2 kmeny B)

A Study to Learn Whether Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Flu Vaccines Given Together as a Single Shot Work as Well as When Given Separately

May 17, 2023 updated by: Pfizer

A STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF RESPIRATORY COMBINATION VACCINE CANDIDATES IN ADULTS 60 YEARS OF AGE AND OLDER

Pfizer Announces Positive Top-Line Data of Phase 3 Global Maternal Immunization Trial for its Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine Candidate

Tuesday, November 01, 2022 - 06:30am

- *Účinnost vakcíny 81,8 % proti závažným onemocněním dolních cest dýchacích v důsledku RSV u kojenců od narození do prvních 90 dnů života*
- *Vysoká účinnost 69,4 % během prvních šesti měsíců života*

VAKCÍNY PROTI COVID-19 A CO DÁL?

Technická poradní skupina TAG-CO-VAC (11. - 12.5. 2023)

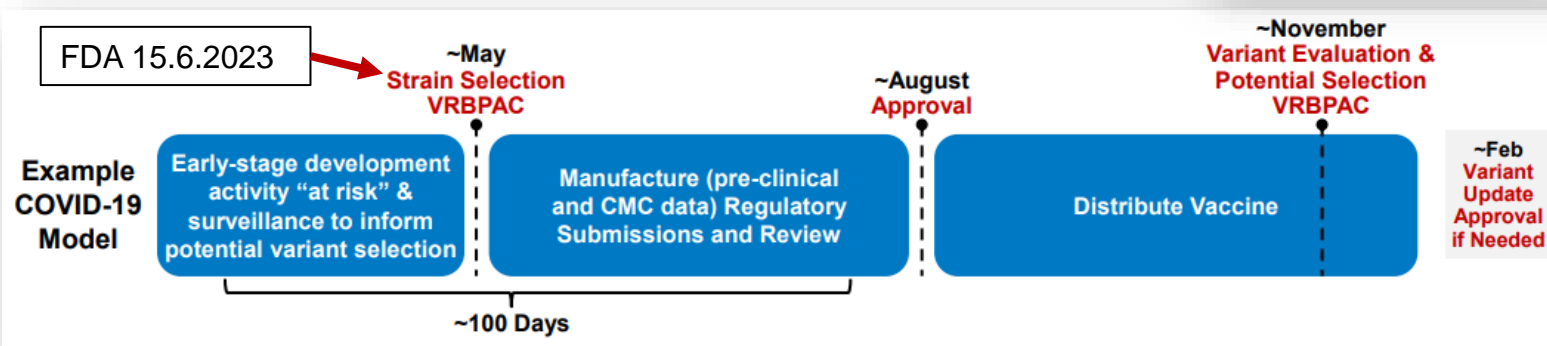
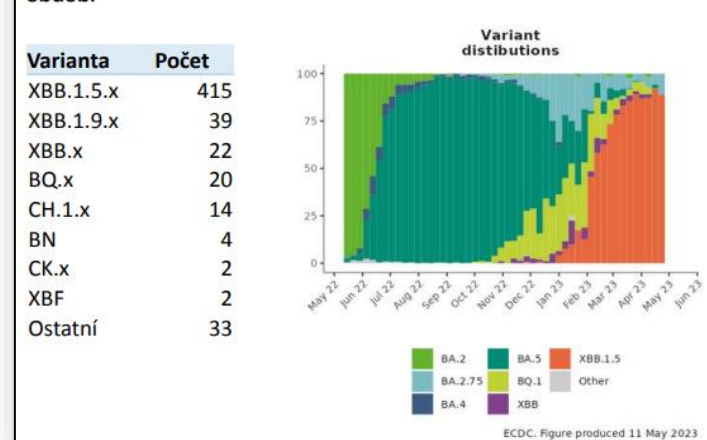
- 2 x ročně doporučení (květen, listopad) všem výrobcům – aktualizovat nebo zachovat složení
- Od května 2023 globálně převládají potomkové linie varianty XBB.1 (XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.1.9) s velkým potenciálem imunitního úniku neutralizačním protilátkám
- Odhady VE současných vakcín proti XBB.1 jsou velmi limitované a nedostatečné (výsledky pro i proti)
- Doporučeno složení s XBB.1 potomkové linie, např. XBB.1.5 ev. XBB.1.16 (monovalentní vakcína)

Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines

18 May 2023 | Statement | Reading time: 6 min (1616 words)



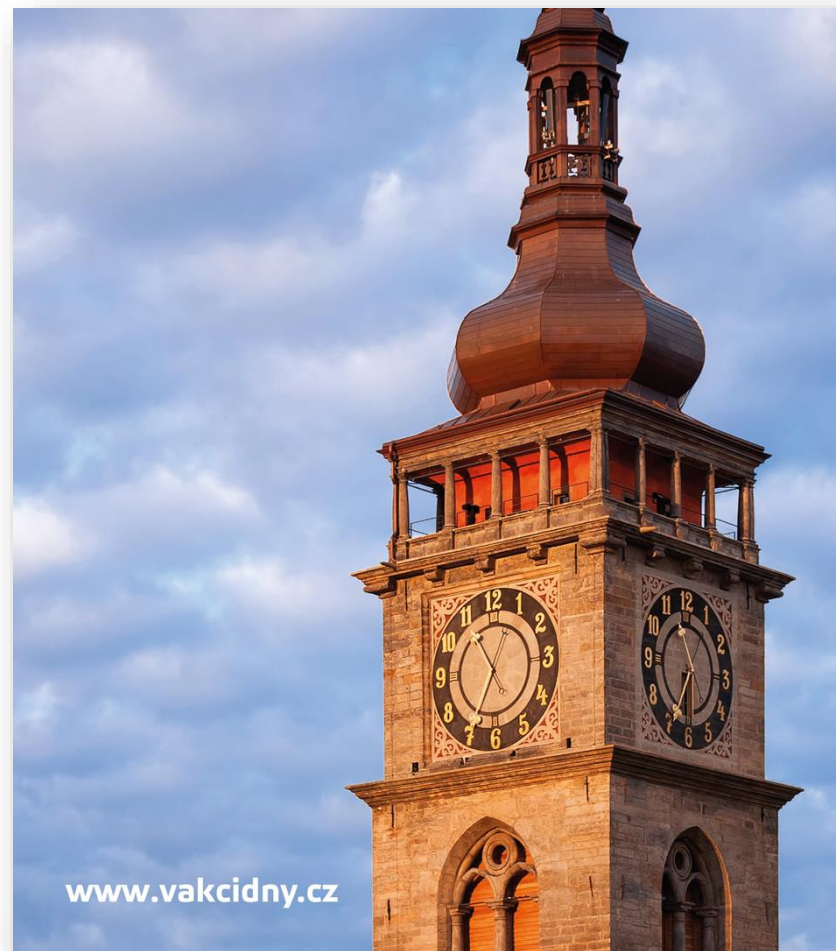
Tabulka 4 a graf (ECDC): Souhrnný přehled sledovaných variant za dané období



ZÁVĚR

- Vakcíny s trvalou ochranou proti slizničním respiračním virům často s vysokou úmrtností, dosud snahám o vývoj unikají
- Zásadní je navození slizniční imunity – nutný vývoj intranasálního, inhalačního nebo spojivkového očkování očními kapkami
- Nové kontroverzní teorie – ne imunitní paměť, ale opakované vystavení antigenu je klíčový faktor postvakcinační protekce
- mRNA vakcíny – průlom ve vývoji
- Očkování proti RSV – senioři, těhotné ženy – mateřské protilátky modulují RSV onemocnění kojenců - různé strategie prevence respiračních nákaz u kojenců, těhotných žen a seniorů
- Kojenci- kombinace pasivní imunizace (mateřské Ig) a dlouhodobé mAb
- Nutnost řady experimentů a výzkumu

DĚKUJI ZA POZORNOST



www.vakcidny.cz

www.vakcidny.cz

XVIII. HRADECKÉ VAKCINOLOGICKÉ DNY

5.–7. 10. 2023

Kongresové centrum Aldis
Hradec Králové

pod záštitou ministra zdravotnictví ČR

TĚŠÍME SE NA SETKÁNÍ!

ODBORNÝ GARANT AKCE
Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
a Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP



ФАКУЛТАТ ВОЕНСКОГО
ЗДРАВООЩЕСТВИЯ
УНИВЕРСИТЕТА
ОБРОНЫ

roman.chlibek@unob.cz