

XIV. Slovenský vakcinologický kongres

Tatranská Lomnica

1.- 3. jún 2023

Variantovo-adaptované vakcíny proti COVID-19

Ingrid Urbančíková

Centrum pre očkovanie detí s reakciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania

DFN Košice

Ústav epidemiológie UPJŠ LF Košice

Prednáška je podporená spol. Medison Pharma, ktorá je zástupcom spol. Moderna na Slovensku.

Pripravené v máji 2023. SK-VAC-001-05/2023. MED-EM-mRNA1273-2300038.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

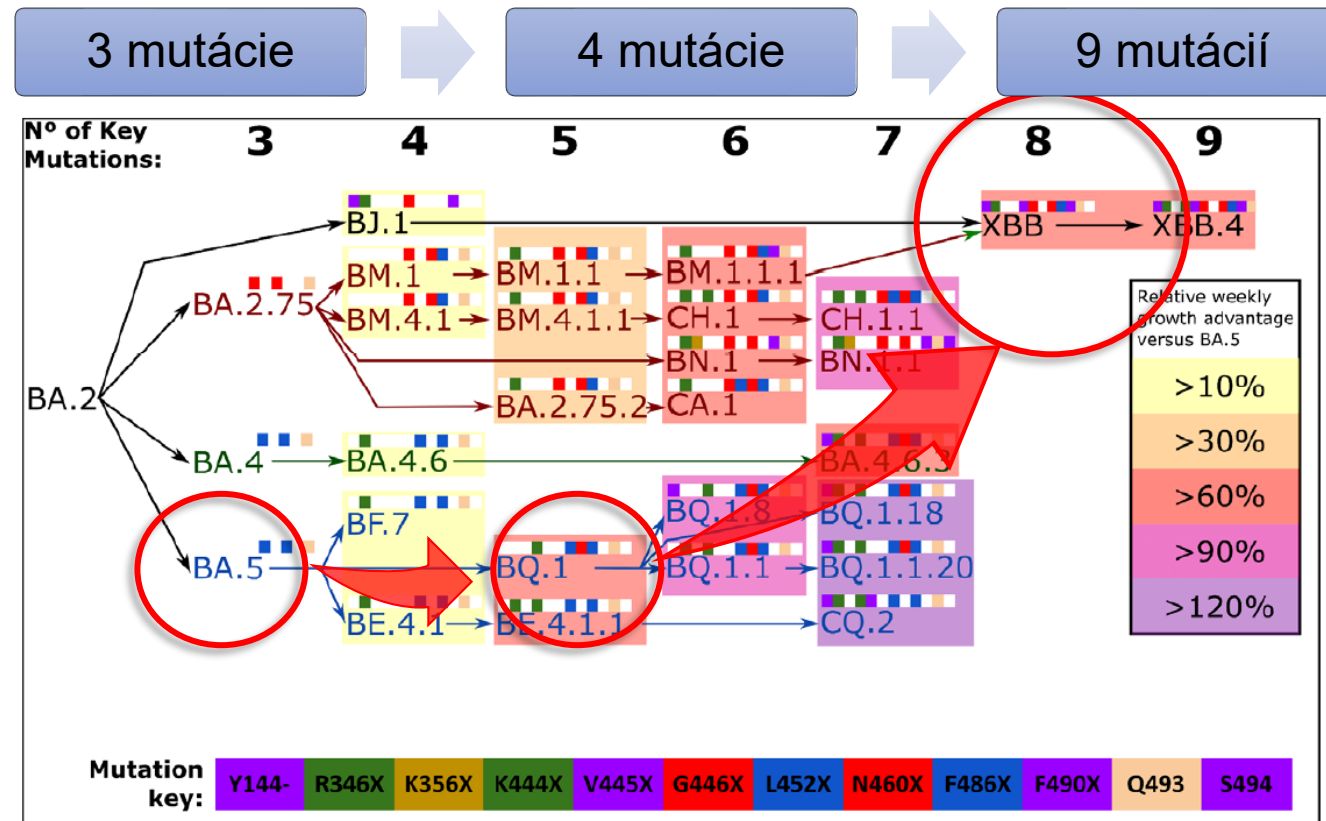
Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Abbvie, Novartis, Takeda
Prednášajúci	Pfizer, Sanofi, Novartis, Swixx, Takeda, Medison
Konzultant/odborný poradca	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Účelom prednášky nie je reklama liekov. Jej účelom je výlučne zdieľanie výsledkov klinických štúdií, výmena skúseností z klinickej praxe a podpora odbornej medicínskej diskusie.

Evolúcia Omikronu

- Vírus významne mutoval aj po objavení sa subvariantu BA.5 v lete^{1,2}
- následne vznikajúce varianty vykazujú evolučnú dominanciu nad BA.5²
- nové subvarianty akumulovali ďalšie mutácie v S proteíne, ktoré **prispievajú k imunitnému úniku a/alebo zvýšenej prenosnosti**^{3,4}
- BQ.1.1, BA2.75.2 a XBB.1 v porovnaní s BA.5 efektívnejšie unikajú neutralizujúcej aktivite protilátok indukovaných infekciou i vakcináciou^{3,4}



Obrázok upravený podľa Focosi et al., 2022.

Uvedený je nový výskum, ktorého výsledky ešte neprešli recenzným konaním a nemal by sa používať na usmernenie klinickej praxe.

1. Focosi et al, bioRxiv 2022.12.05.518843; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.05.518843>. 2. Cao Y, et al. Nature volume 614, pages521–529 (2023). 3. Kurhade C, et al. Nat Med 29, 344–347 (2023); 4. Miller J, et al. bioRxiv 2022.11.01.514722; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.11.01.514722>.

Od posledného kongresu...



Uvedené informácie platia pre kajiny EÚ/EHP. Informácie platné v SR nemusia platiť v iných krajinách.

1. Aktuality Európskej liekovej agentúry - EMA; COVID-19: Latest updates; <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>, navštívené 5.5.2023
2. Stanovisko EMA k bivalentným boostrom na základné očkovanie, 6.12.2022: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/etf-statement-use-ema-approved-bivalent-original/omicron-ba4-5-mrna-vaccines-primary-series_en.pdf, navštívené 5.5.2023
3. SPC vakcín registrovaných v EÚ, www.sukl.sk; navštívené 5.5.2023
4. EMA virtual workshop on myocarditis post COVID-19 vaccination, 16.1.2023: <https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-virtual-workshop-myocarditis-post-covid-19-vaccination>, navštívené 5.5.2023

Predpokladaný mechanizmus imunogenity bivalentnej posilňovacej dávky

1 • somatická hypermutácia

- dozrievanie protilátkovej afinity cirkulujúcich B buniek vzniknutých po základnom očkovaní a tým rozšírenie repertoáru Ig receptorov

2 • naivné B bunky

- zaangažovanie naivných B buniek prispieva k neutralizácii nového variantu

3 • tvorba heterotrimérov

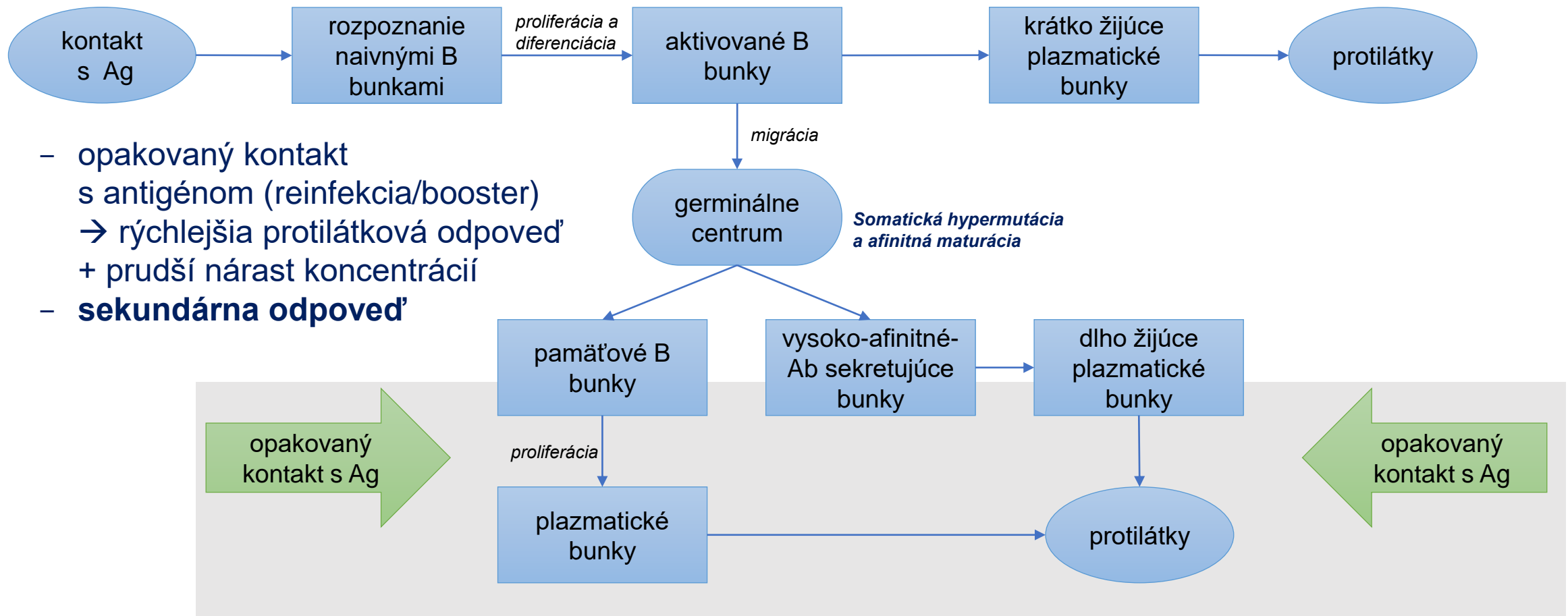
- zvyšuje expozíciu RBD epitopu vo väčšej miere ako po monovalentnom boostri

RBD - receptor viažuca doména

Zdroje:

1. Amanna IJ, et al. Immunol Rev. 2010;236(1):125-138.
2. Siegrist CA, et al. Nat Rev Immunol. 2009;9(3):185-194;
3. van Zelm C. Sci Immunol. 2022;7(74):eabq5901; 4. Xu C, et al. Sci Adv. 2021;7(1):eabe5575.

Cirkulujúce B bunky vytvorené po základnom očkovaní ďalej dozrievajú



Základné očkovanie – dávka 1

Rozsah imunitnej odozvy	++
Neutralizácia	++
Šírka neutralizácie	+

Základné očkovanie – dávka 2

Rozsah imunitnej odozvy	+++
Neutralizácia	+++
Šírka neutralizácie	++

Posilňovacia dávka – booster

Rozsah imunitnej odozvy	+++
Neutralizácia	+++
Šírka neutralizácie	+++

1

- Perzistentná prezentácia antigénov a opakovaná expozícia poháňa somatickú hypermutáciu (SHM) a ďalšiu expanziu B buniek
- Aj po pôvodnom očkovaní dochádza k rozpoznávaniu iných variantov
 - po boostri sa však neutralizačná aktivita zvyšuje
 - bivalentný booster v k opätovnému zapojeniu B buniek, aktivácii pamäťových buniek a vyvolaniu odpovede na nové epitopy špecifické pre nové obsiahnuté varianty

2

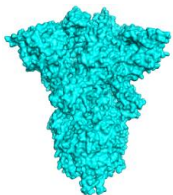
- **booster dávka so „starým“ aj s novým antigénom**
 - nový antigén je dostatočne odlišný na to, aby viedol k aktivácii aj nových naivných B buniek zameraných na nové epitopy

3

Heterotriméry



mRNA - bivalent



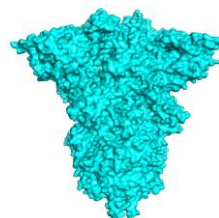
mRNA-1273
Wuhan S Proteín (WWW)



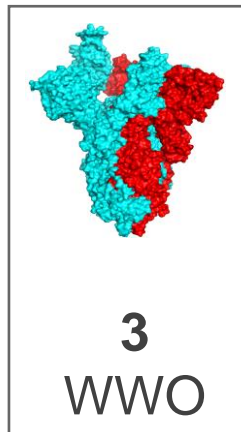
mRNA-variant
Omikron S Proteín (OOO)



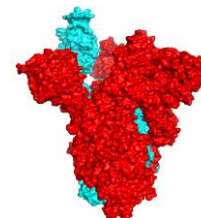
Podjednotky sa môžu poskladať do 4 rôznych kombinácií



1
WWW



3
WWO



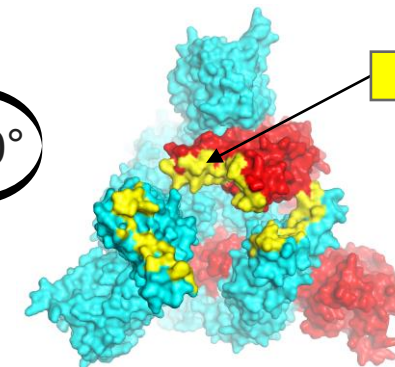
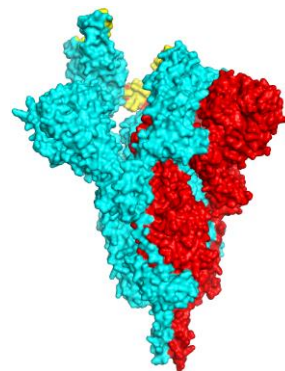
3
WOO



1
OOO



■ WWO hetero-trimér v otvorenej prefúznej konformácii



Receptor viažuci motív proteínu

Význam heterotrimérov

- **Triméry môžu existovať v:**
 - otvorenej konformácii RBD
 - zatvorenej konformácii RBD
- heterotriméry sú častejšie v otvorenej konformácii (v porovnaní s homotrimérmami)
- vtedy sú motívy RBD lepšie dostupné receptorom B buniek
- predpokladaný výsledok je intenzívnejšie zameranie imunitnej odpovede na RBD motívy vedúce k intenzívnejšej tvorbe neutralizujúcich protilátok

Imunogenita

Bivalentná vakcína mRNA-1273.222 Omikron BA.4/BA.5: Neutralizácia subvariantov v deň 29

Štúdia P205, Súbor podľa protokolu

n=40 účastníkov bez predošlej infekcie

	.222 50 µg (n=40) Variant BA.4/5	.222 50 µg (n=40) Variant BQ.1.1	.222 50 µg (n=40) Variant XBB.1
Pred boostrom GMT (CI95%)	122,8 (74,3 - 203,1)	31,7 (19,6 - 51,3)	18,1 (12 - 27,1)
GMT v deň 29 (CI95%)	3355,4 (2109,9-5336,2)	621,9 (422,2 - 916,2)	222,3 (147,4 - 335,2)
GMFR v deň 29 (CI95%)	27,3 (15,9 - 47)	19,6 (11,7 - 32,8)	12,3 (7,4 - 20,5)
Násobok nárastu oproti BA.4/5 v deň 29	Základ = 1,0	5,4 násobok	15,1 násobok

Uvedený je nový výskum, ktorého výsledky ešte neprešli recenzným konaním a nemal by sa používať na usmernenie klinickej praxe.

CI, confidence interval; GMFR, geometric mean fold rise; GMT, geometric mean titer.

Zdroj: Chalkias S, et al. *medRxiv*. Published (nebolo ukončené recenzné konanie) December 13, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.11.22283166v1>. Navštívené 3.5.2023.

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: [NCT04927065](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04927065)

Bivalentná vakcína mRNA-1273.222 Omikron BA.4/BA.5: Neutralizácia subvariantov v deň 29

Štúdia P205, Súbor podľa protokolu

n=20 účastníkov s predošlou infekciou

	.222 50 µg (n=40) Variant BA.4/5	.222 50 µg (n=40) Variant BQ.1.1	.222 50 µg (n=40) Variant XBB.1
Pred boostrom GMT (CI95%)	833,7 (422,5 -1645,1)	124,7 (61,4 - 253,2)	55,4 (28,4 - 108)
GMT v deň 29 (CI95%)	8871,8 (4809,7-16364,8)	1093,5 (536,8 - 2227,9)	381,4 (198,1 - 734,4)
GMFR v deň 29 (CI95%)	10,6 (6,4 -17,6)	8,8 (5 -15,5)	6,9 (4 -11,7)
Násobok nárastu oproti BA.4/5 v deň 29	Základ = 1,0	8,1 násobok	23,3 násobok

Uvedený je nový výskum, ktorého výsledky ešte neprešli recenzným konaním a nemal by sa používať na usmernenie klinickej praxe.

CI, confidence interval; GMFR, geometric mean fold rise; GMT, geometric mean titer.

Zdroj: Chalkias S, et al. *medRxiv*. Published (nebolo ukončené recenzné konanie) December 13, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.11.22283166v1>. Navštívené 3.5.2023.

[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: [NCT04927065](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04927065)

Bezpečnostný profil

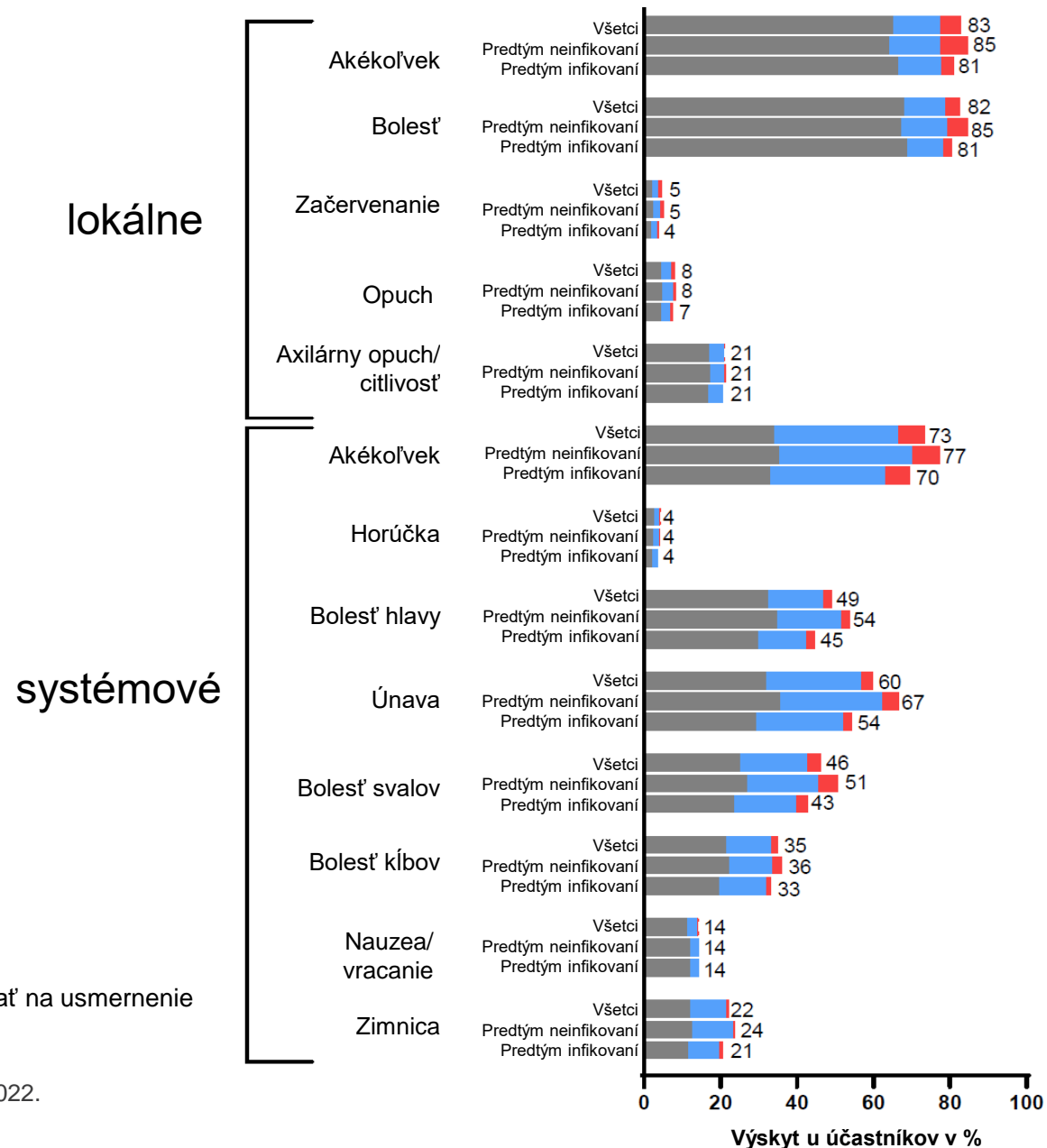
- medián trvania sledovania v bezpečnostnej analýze 37 dní (IQR 33 - 39)
- 3 očkované osoby so závažným NÚ (anginálny syndróm, synkopa, anémia, cirhóza pečene, subarachnoidálne krvácanie* – vyhodnotené skúšajúcimi ako nesúvisiace s vakcináciou)
- najčastejšie hlásená **lokálna** reakcia:
 - bolesť v mieste vpichu
- najčastejšie hlásené **systemové** reakcie:
 - únava, bolesť hlavy, svalov a kĺbov

Uvedený je nový výskum, ktorého výsledky ešte neprešli recenzným konaním a nemal by sa používať na usmernenie klinickej praxe.

Zdroje: Chalkias S, et al. *medRxiv*. Publikované (**nebolo ukončené recenzné konanie**) December 13, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.11.22283166v1>; Navštívené 5.5.2023.

*úmrtie; IQR – medzikvartilový rozsah; NÚ – nežiaduce reakcie/účinky;

Prehľad a frekvencia výskytu lokálnych a systémových nežiaducich reakcií po bivalentnej vakcíne mRNA-1273.222



Záver 1

- SARS-CoV-2 sa naďalej vyvíja a objavujú sa nové klinicky významné varianty^{1,2}
- Bivalentné posilňovacie dávky indukujú tvorbu nAb proti pôvodnému kmeňu i variantom³
- Koncentrácie protilátok po očkovaní bivalentným boostrom klesajú pomalšie v porovnaní s monovalentnými vakcínami s pôvodným kmeňom^{3,4}
- Bivalentné vakcíny vedú aj k tvorbe nAb proti iným variantom (napr. BA.1, BA.4/BA.5, BA.2.75, BQ.1.1, XBB.1)^{3,4}

Citovaný je nový výskum, ktorého výsledky ešte neprešli recenzným konaním a nemal by sa používať na usmernenie klinickej praxe.

1. Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID). <https://ourworldindata.org/grapher/covid-variants-bar?country=USA~GBR~ESP~ITA~DEU~FRA~CAN~BEL~AUS~BRA~AUT~JPN> Navštívené December 16, 2022.
2. Our World in Data. https://ourworldindata.org/grapher/covid-vaccine-boosters-doses-per-capita?country=BGD~BRA~CHL~IND~ITA~PAK~RUS~SGP~USA~OWID_WRL Navštívené December 19, 2022.
3. Chalkias S, et al. *medRxiv*. Published (prebieha recenzné konanie) December 13, 2022. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.12.11.22283166v1>. Navštívené December 16, 2022.
4. Chalkias S, et al. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1279-1291.

Záver 2

- dostupné očkovacie látky i boostre sú založené na pôvodnom kmeni s pridaním subvariantu
 - aj naďalej poskytujú akceptovateľnú ochranu pred závažným priebehom COVID-19 – vrátane Omikronu
- **neustála evolúcia významných variantov**
 - novšie sub-/varianty vytlačajú staršie a sú schopné lepšie uniknúť imunite príp. sú prenosnejšie
- **nutnosť vyhodnocovania efektu súčasných vakcín**
- **nutnosť odporúčania pre zloženie vakcín** na nadchádzajúce sezóny a výber rizikových populácií príp. celej populácie