Кафедра эпидемиологии

Вакцинопрофилактика COVID -19 с использованием вакцины Гам-КОВИД-Вак

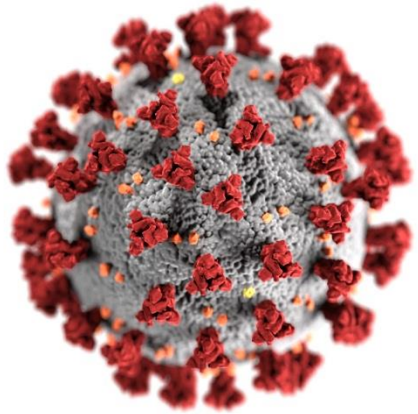
Старший преподаватель кафедры эпидемиологии
Кандидат медицинских наук
Федорова Инна Владимировна
innafyedorova@mail.ru
+375 29 560 79 71



Минск, 18 января 2021

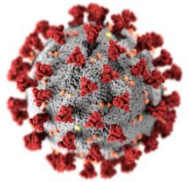
Биотехнологические платформы для производства вакцин [1,2]

- Живые аттенуированные вакцины
- Инактивированные цельновирионные вакцины
- Субъединичные вакцины
- Вакцины на основе вирусоподобных частиц
- Вакцины на основе пептидных антигенов
- Вакцины на основе мРНК
- Векторные вакцины

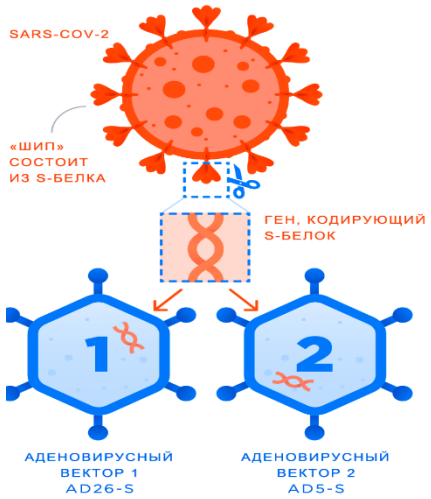


1. Из материалов доклада Максютова Р.А. / Мультиплатформенный подход в разработке современных вакцин для профилактики вирусных инфекций на примере COVID-19 // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 19–20 окт. 2020 г.
2. О видах вакцин против новой коронавирусной инфекции (COVID19) https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=15468.

Векторные вакцины[1,2]



ВЕКТОР представляет собой вирус-носитель (рекомбинантный вирус), лишенный гена размножения, который доставляет генетический материал из другого вируса в клетку. Гены вируса-носителя удаляется и на их место вставляется материал с кодом S-белка.



Достоинства вакцин на основе векторов

- высокая иммуногенность;
- полноценная индукция Т - и В- клеточных звеньев иммунного ответа;
- высокая технологичность воспроизводства репликационно-компетентных вирусов за счет использования биотехнологических площадок.

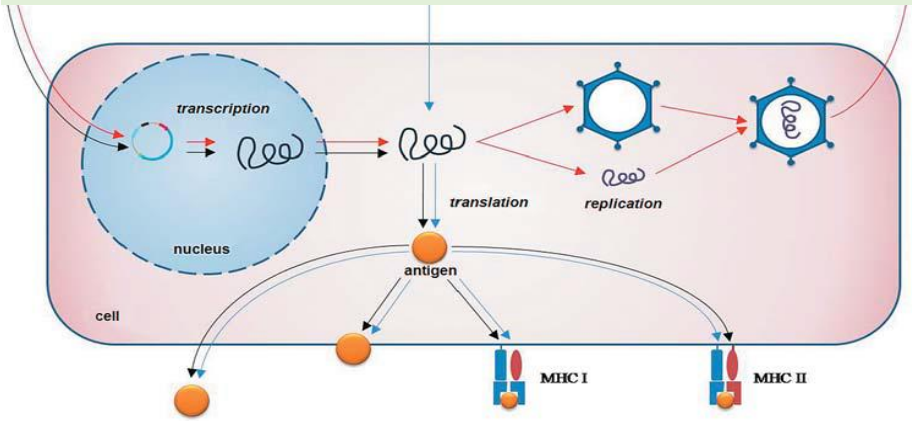
Название	**Тип**	**Страна производитель**
Sputnic V Гам-КОВИД-Вак	AD26, AD5	РФ
AstraZeneca AZD1222	AD chimpanzee ChAdOx1.	Великобритания/Швеция

1. https://www.gamaleya.org/research/vaktsina-protiv-covid-19/
2. Материалы доклада Р.А. Максютова «Мультиплатформенный подход в разработке современных вакцин для профилактики вирусных инфекций на примере COVID-19» Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 19–20 окт. 2020 г.

РНК -вакцины[1,2,3]

- Платформа на основе нуклеиновых кислот - при производстве данных препаратов технология базируется на способности трансляции белков в эукариотах.
- мРНК-вакцина представляет собой липидные наночастицы с инкапсулированной и модифицированной нуклеозидами мРНК (повышается стабильность и трансляция). мРНК кодирует синтез спайк-гликопротеина. Доставка мРНК в цитоплазму клеток осуществляеся в липидных наночастицах, которые защищают НК от клеточных РНКаз.
- После попадания мРНК в цитоплазму начинается синтез целевых антигенов, благодаря внутриклеточной экспрессии антигенов индуцируется Т- и В- клеточный ИО.

Экзогенная РНК проникает в клетку, в которой происходит ее трансляция с использованием клеточного механизма синтеза белка.



Название	**Тип**	**Страна производитель**
mRNA-1273, Moderna	мРНК	США
BNT162b2, **Pfizer**-BioNTech	мРНК	США/Германия

1. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 20202. Atkins GJ, Fleeton MN, Sheahan BJ. Therapeutic and prophylactic applications of alphavirus vectors. Expert Rev Mol Med. 2008;10:e33. https://doi.org/10.1017/S1462399408000859
3. Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Berlanda Scorza F, et al. Self-amplifying mRNA vaccines. Adv Genet. 2015;89:179–233. https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2014.10.005

Вакцины на основе пептидных антигенов

пептидный антиген №1 белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированный на белок-носитель	(75±15) мкг
пептидный антиген №2 белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированный на белок-носитель	(75±15) мкг
пептидный антиген №3 белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированный на белок-носитель	(75±15) мкг

- Вакцина содержит консервативные эпитопы SARS-Cov-2;
- Пептидные вакцины производится очень быстро - за несколько недель (технология твердофазного синтеза пептидов на автомтических синтезаторах);
- Высокая биологическая безопасность – препараты низкореактогенные (нет примесей, остатков среды культивирования, антибиотиков, консервантов);
- Иммунологическая безопасность (исключается ADE, иммунная супрессия, антигенное сродство с белками человека);
- Стандартизации вакцины – пептидный антиген можно полностью и точно описать как химическое вещество.
- Упрощённая логистика 2-8 ^{0}C.

Название	**Тип**	**Страна производитель**
ЭпиВакКорона	Пептидная	РФ, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

В РБ зарегистрирована вакцина **Гам-КОВИД-Вак** - Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (15.12.2021), разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени академика Н. Ф. Гамалеи МИНЗРАВА России.

SARS-CoV-2 – РНК содержащий оболочечный вирус. Белки являются конформационными (при одной и той же АК последовательности белки оболочечных РНК-вирусов могут принимать различную форму. Для выработки нейтрализующих антител ИС должна отвечать на антиген, имеющий нативную конформацию спайк-белка

Для создания вакцины используется аденовирус человека, относящийся к безопасным серотипам 5 и 26 (Ad5, Ad26).
Из аденовируса убирается важный фрагмент ДНК его генома, ответственный за инициацию размножения внутри клеток, и на его место страивается ген **полноразмерного** гликопротеина S. Такой аденовирус-вектор сохраняет способность инициировать в зараженных клетках производство по матрице не только своих белков, но и S – белка.
Организм распознает S-белок вируса и постепенно вырабатывает антитела в течение примерно 14 – 28 дней после иммунизации.



Рекомбинантный носитель-вектор осуществляет доставку гена S-белка. Синтезированный S-белок встраивается в мембрану клетки и принимает необходимую конформацию.

Вакцина индуцирует формирование гуморального и клеточного иммунитета в отношении коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

ПРИ СОЗДАНИИ ВАКЦИНЫ ИСПОЛЬЗОВАЛАСЬ ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА С ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ДОЛГОСРОЧНОЙ БЕЗОПАСНОСТЬЮ

АДЕНОВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА

Центр имени Н.Ф. Гамалеи успешно разработал и зарегистрировал в 2015 году две векторные вакцины против лихорадки Эбола (еще одна вакцина была зарегистрирована в 2020 г.), используя векторы на основе аденовируса.

- ГамЭвак-Комби Комбинированная векторная вакцина против лихорадки Эбола
- ГамЭвак-Лио комбинированная векторная вакцина против лихорадки Эбола
- ГамЭвак Вакцина векторная против лихорадки Эбола

Вакцинировано более 60 000 человек

Результаты проверки **безопасности, эффективности платформы отражены в 4-х завершённых исследованиях 3 фазы**

353 научные статьи
pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

3 препарата для лечения опухолей головы-шеи и меланомы на основе аденовирусного вектора с выборкой 30 000 человек
(Китай)

1. L. Mathebula, D.E. Ndwandwe, E. Pienaar, C.S. Wiysonge. Effects of vaccines in protecting against Ebola virus disease: protocol for a systematic review //BMJ Open. 2019; 9(7).
2. https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/gendicine
3. Viral and Nonviral Vectors for In Vivo and Ex Vivo Gene Therapies A. Crespo-Barreda, P. Martin-Duque //Translating Regenerative Medicine to the Clinic, 2016

Исследования вакцинных препаратов

Доклинические

Проверка биологического действия препарата (животные, ткани, клетки)
Безопасность (токсичность, мутагенные свойства, аллергические свойства эмбриотоксичность
Иммунологический эффект (подборы доз), ADE
Хомяки, приматы

Клинические

Изучение испытуемой вакцины с привлечением здоровых добровольцев (волонтеров) после получения положительных результатов доклинического исследования данного препарата

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Издательство Общества Клинических исследователей. 2000. 579 с.
2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org.
3. FDA (2013). Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products

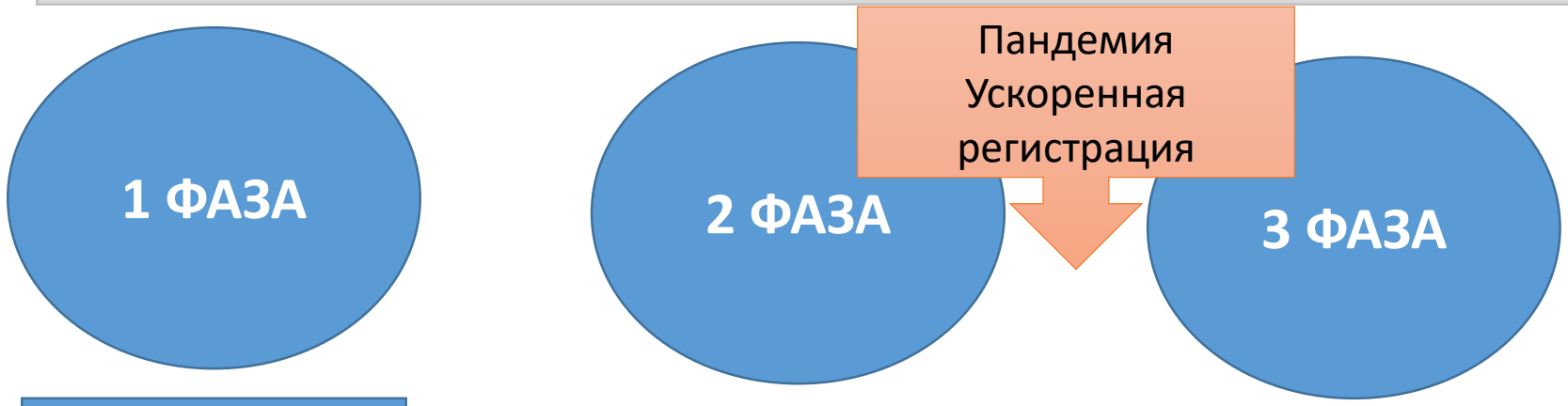
Клинические исследования вакцин

Цель

Определение безопасности и реактогенности вакцин
Подбор оптимальных дозировок и схемы иммунизации
Установление эффективности исследуемой вакцины
Изучение возможности расширения показаний для медицинского применения
Выявления ранее неизвестных побочных действий

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Издательство Общества Клинических исследователей. 2000. 579 с.
2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org.
3. FDA (2013). Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products

Клинические исследования вакцин



До 100 чел

- Безопасность
- Реактогенность
- Иммуногенность
- Подбор дозы
- Способ введения

До 1000 чел

Эти исследования направлены на подтверждение показателей его безопасности и эффективности

РПКИ

Несколько тысяч

Профилактической эффективность
Мониторинг побочных реакций

4 ФАЗА - Пострегистрационные исследования

Выявление редких побочных эффектов; расширения показаний к применению препаратов; разработка эпидемиологически обоснованной тактики вакцинации; оценка экономической эффективности.

1/2 ФАЗА[1]

На лиофильную и раствор

120 добровольцев для включения в реестр с последующей самоизоляцией

Скрининг ВИЧ, парентеральные гепатиты, сифилис, анализ мочи на ПАВ , алкоголь, беременность и др.обледования (рост, вес, АД, ОАК, Биохим. АК)

100 чел

Отрицательная ПЦР и IgG, IgM
Отсутствие в анамнез
COVID-19 и контактов

76 добровольцев
18-60 лет

16 июня 2020 года

Побочные реакции:
58% - боль в месте введения вакцины
50% - повышение температуры 37-38°С
42% - головная боль
24% - боль в суставах, мышечная боль
Серьезных побочных реакций не обнаружено!

по 38 добровольцев на каждую форму

9 чел
Ком 1

9 чел
Ком 2

28 дней

IgG

20 чел.

Ком1 21день Ком2

21 день наблюдения

42 дня наблюдения

Прайм-буст вакцинация

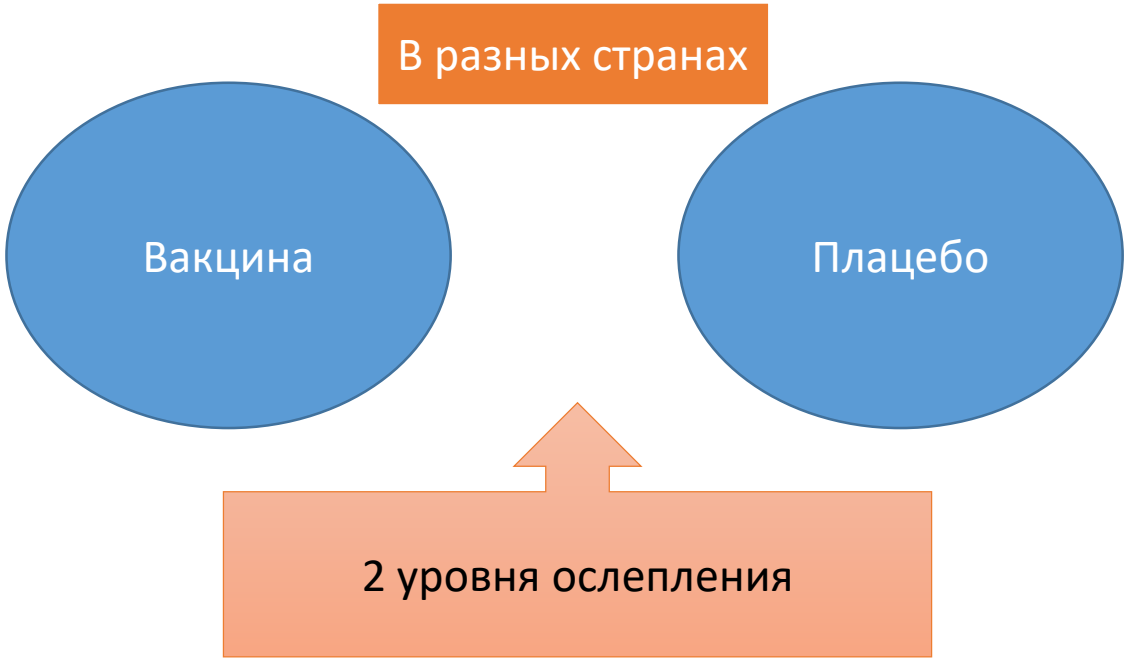
IgG

1 фаза

2 фаза

1. Denis Y LogunovInna V DolzhikovaOlga V Zubkova et. all. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia //The LancetVol. 396No. 10255p887–897Published: September 4, 2020

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (3:1) **многоцентровое клиническое исследование** при параллельном определении эффективности, безопасности и иммуногенности комбинированной векторной вакцины «Гам-КОВИД-Вак».





40 000

Разрешение на проведение 3 фазы от 25 августа 2020 года, после регистрации вакцины.

Выборка 40 000 добровольцев старше 18 лет, с предварительным исследованием на COVID (ПЦР и антитела)

Эффективность 95% (18-60 лет)

Клинические испытания вакцины от коронавируса «Спутник V» среди пациентов **старше 60 лет** показали ее эффективность свыше 90%

№ п/п	Торговое наименование	Международное наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Оригинальное
1	Гам КОВИД Вак, Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2	Viral vaccines	ЛО Биннофарм, Российская Федерация	ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (Филиал Медгамал ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России), Российская Федерация	10879/20	15.12.2020	оригинальное

Страница 1 из 1

Официальные интернет-ресурсы

Официальный интернет-портал Президента Республики Беларусь
Официальный интернет-портал Министерства здравоохранения Республики Беларусь
Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь
Информационный портал Евразийского экономического союза
Официальный интернет-портал Администрации Партизанского района г. Минск
Белорусский профессиональный союз работников здравоохранения

www.rceth.by УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении © 1998-2020
Отдел информации, информатики и анализа info@rceth.by

Формы выпуска

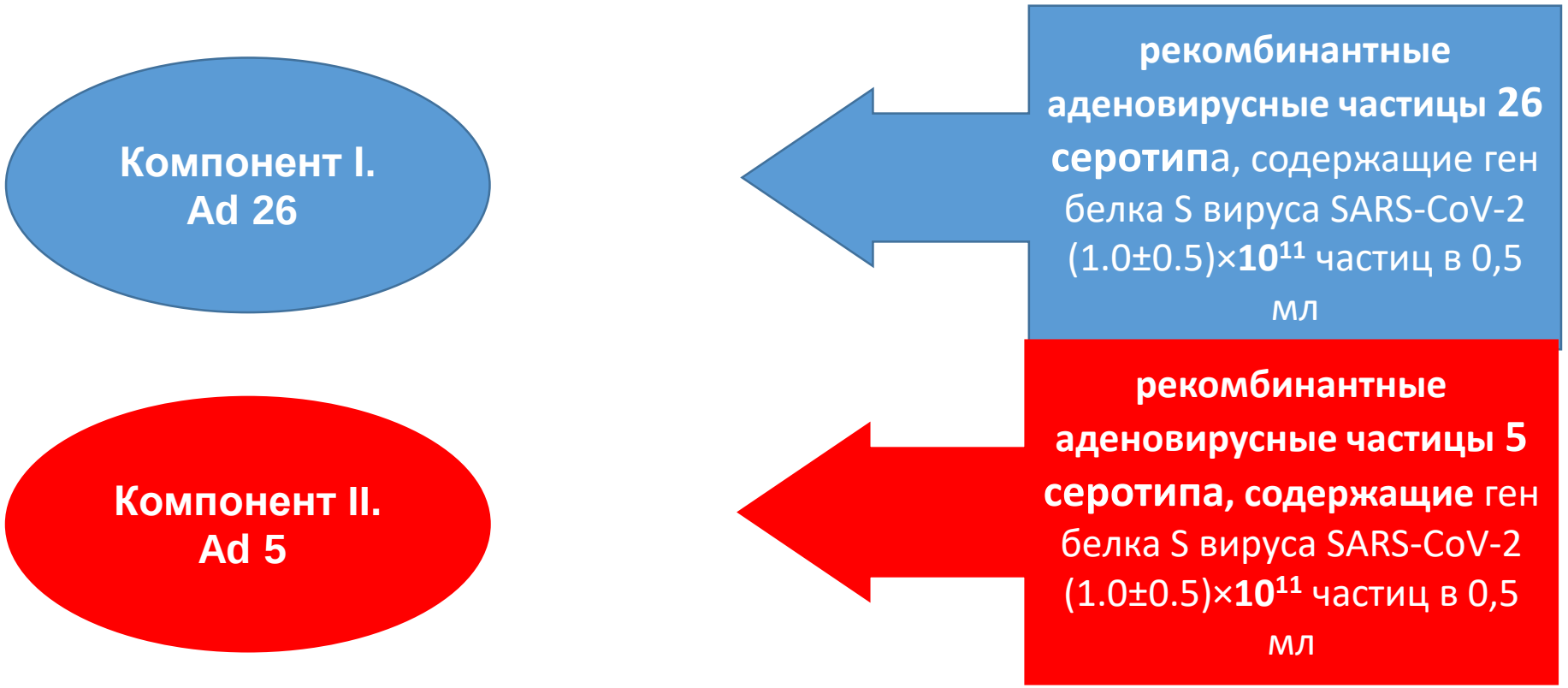
1. раствор для внутримышечного введения компонент I - 0,5 мл/доза + компонент II - 0,5 мл/доза в ампулах в контурной ячейковой упаковке №5х1 (компонент I), №5х1 (компонент II)

2. раствор для внутримышечного введения компонент I - 3мл/5доз во флаконах в упаковке №1

3. раствор для внутримышечного введения компонент II - 3мл/5доз во флаконах в упаковке №1

4. раствор для внутримышечного введения компонент I - 0,5 мл/доза + компонент II - 0,5 мл/доза во флаконах в упаковке №1 (компонент I), №1 (компонент II)

Гам-КОВИД-Вак
Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2



Использование гетерологичной иммунизации прайм-бустом – это эффективный подход для индукции устойчивого иммунного ответа, а также для преодоления иммунного ответа на компоненты вектора-носителя (с матрицы ДНК идет синтез s-белка, а также векторных белков)

Denis Y LogunovInna V DolzhikovaOlga V Zubkova et. all. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia //The LancetVol. 396No. 10255p887–897Published: September 4, 2020

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцины, содержащей аналогичные компоненты;
- Тяжелые аллергические реакции в анамнезе;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

Противопоказания для введения компонента II - тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура выше 40 °С и т.д.) на введение компонента I вакцины;

Временные противопоказания

- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний - вакцинацию проводят через 2-4 недели после выздоровления или ремиссии;

- При нетяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях ЖКТ вакцинацию проводят после нормализации температуры;

Вследствие недостатка информации вакцинация может представлять риск для следующих групп пациентов:

- **с аутоиммунными заболеваниями** (стимуляция иммунной системы может привести к обострению заболевания, особенно следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией имеющей тенденцию к развитию тяжёлых и жизнеугрожающих состояний);
- **со злокачественными новообразованиями.**

Способ применения

Вакцинацию проводят в два этапа:

1 этап - компонент I в дозе 0,5 мл в/м

Через 3 недели

2 этап - компонент II в дозе 0,5 мл в/м

Вакцину вводят в дельтовидную мышцу (верхнюю треть наружной поверхности плеча). При невозможности введения в дельтовидную мышцу - препарат вводят в латеральную широкую мышцу бедра.

Перед вакцинированием флакон или ампулу с компонентом I или II достают из морозильной камеры и выдерживают при комнатной температуре до полного размораживания. Осторожно перемешивают содержимое покачиванием. Используя одноразовый шприц с иглой, отбирают дозу 0,5 мл для введения пациенту.

После введения вакцины пациент должен находиться под наблюдением медицинских работников в течение 30 минут

Вскрытые флаконы

Если последующие инъекции по какой-либо причине откладываются, допускается хранение вскрытого флакона по 3,0 мл не более 2 часов при комнатной температуре.

Хранение вскрытого флакона (ампулы) по 0,5 мл не допускается!

Профиль безопасности высокий
в рамках клинических исследований

«**Общие нарушения и реакции в месте введения**»: гипертермия, боль, отек, зуд в месте вакцинации, астения, боль, недомогание, пирексия, повышение температуры кожи в месте вакцинации, снижение аппетита. **Частота развития - очень часто и часто.**

«**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения**»: боль в ротоглотке, заложенность носа, першение в горле, ринорея. **Частота развития - часто**

«**Нарушения со стороны нервной системы**»: головная боль - часто, головокружения, обмороки - редко

«**Желудочно-кишечные нарушения**» тошнота, рвота, диспепсия - часто

Частота возникновения реакций 15-16%

КАФЕДРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ БГМУ

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Контактные данные:
innafyedorova@mail.ru
Viber/WhatsApp/Telegram +375 29 560 79 41
Федорова Инна Владимировна