

Кафедра эпидемиологии

Вакцинопрофилактика COVID-19 с использованием вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)

Кафедра эпидемиологии БГМУ
Фёдорова Инна Владимировна
кандидат медицинских наук
innafyedorova@mail.ru
+375 29 560 79 71

Минск, 2021



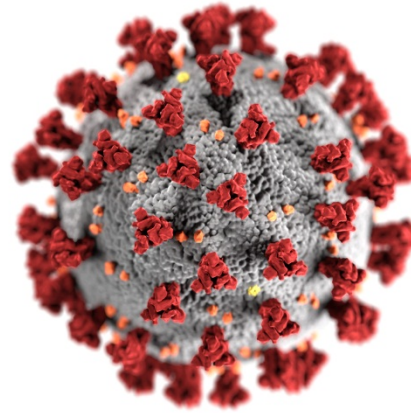
Биотехнологические платформы для производства вакцин^{1,2}

Живые аттенуированные вакцины

Инактивированные цельновирионные вакцины

Субъединичные вакцины

Вакцины на основе вирусоподобных частиц



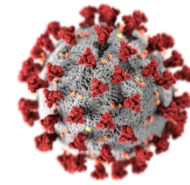
Вакцины на основе пептидных антигенов

Вакцины на основе мРНК

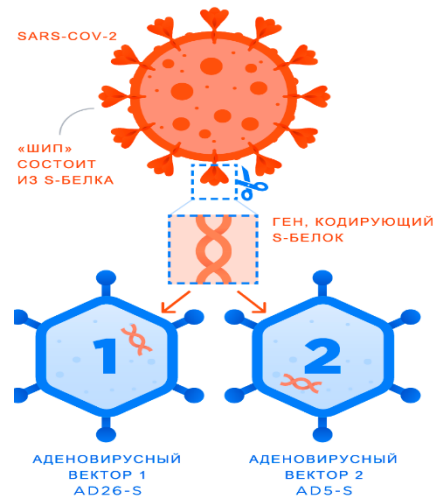
Векторные вакцины

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 удаляются 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

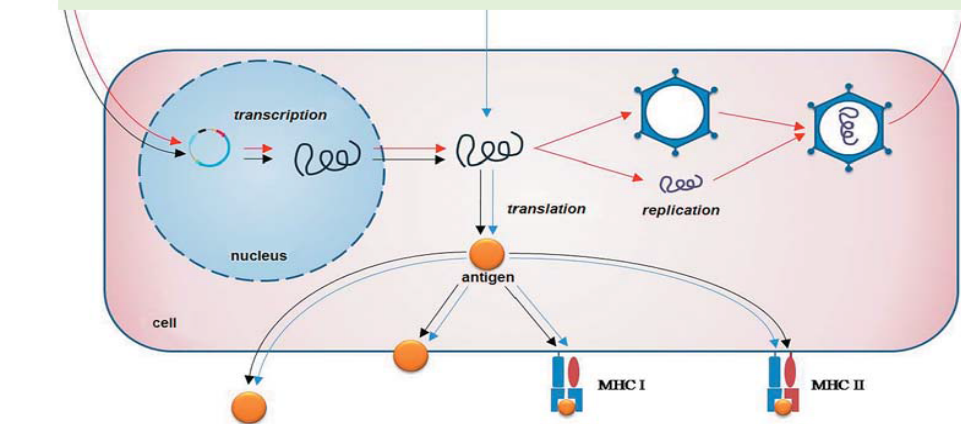
1. <https://www.gamaleya.org/research/vaktsina-protiv-covid-19/>

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 осуществляется 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 иммунный ответ.

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

- Вакцина содержит консервативные эпитопы SARS-Cov-2;
- Пептидные вакцины производятся очень быстро - за несколько недель (технология твердофазного синтеза пептидов на автоматических синтезаторах);
- Высокая биологическая безопасность - препараты низкоректогенные (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 °С.

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

В РФ 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, РФ.

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 встраивается ген **полноразмерного** гликопротеина S. Такой аденовирус-вектор сохраняет способность иницировать в зараженных клетках производство по матрице не только своих белков, но и S – белка.

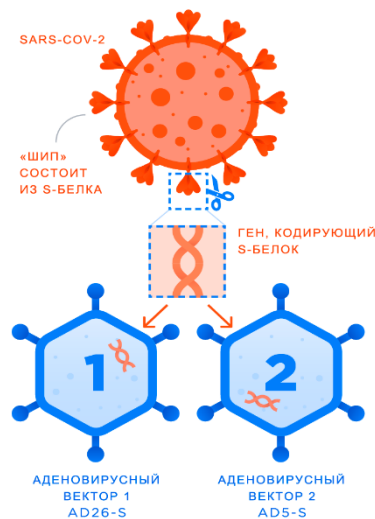
Организм распознает S-белок вируса и постепенно вырабатывает антитела в течение примерно 14 – 28 дней после иммунизации.

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

Двухвекторная вакцина от коронавируса

Создание вектора

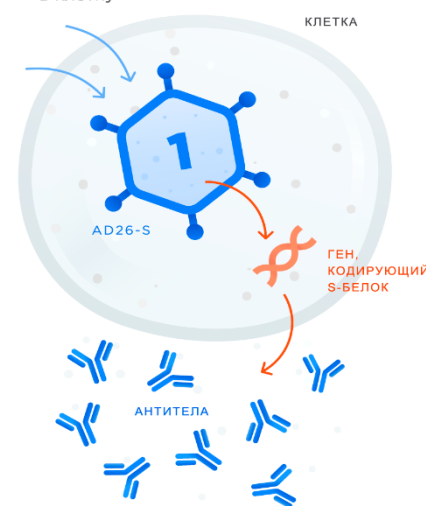
Вектор — это вирус, лишённый гена размножения, и используемый для транспортировки в клетку генетического материала из другого вируса, против которого делается вакцина. **Вектор** не представляет опасности для организма. Вакцина создана на основе аденовирусного вектора, который в обычном состоянии вызывает острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)



В состав каждого вектора встраивают ген, кодирующий **S-белок** шипов вируса SARS-CoV-2. Шипы формируют «корону», из-за которой вирус получил своё название. С помощью шипов вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку

Первая вакцинация

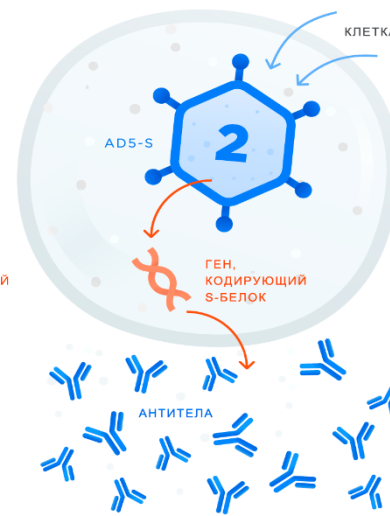
Вектор с геном, кодирующим **S-белок** коронавируса, проникает в клетку



Организм синтезирует **S-белок**, в ответ начинается выработка **иммунитета**

Вторая вакцинация

Через 21 день происходит повторная вакцинация



Вакцина на основе другого, незнакомого для организма, аденовирусного вектора подстёгивает иммунный ответ организма и обеспечивает длительный иммунитет

Использование двух векторов является уникальной технологией Центра имени Н. Ф. Гамалеи и отличает российскую вакцину от других разрабатываемых в мире вакцин на базе аденовирусных векторов

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.

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

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

- 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

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.

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

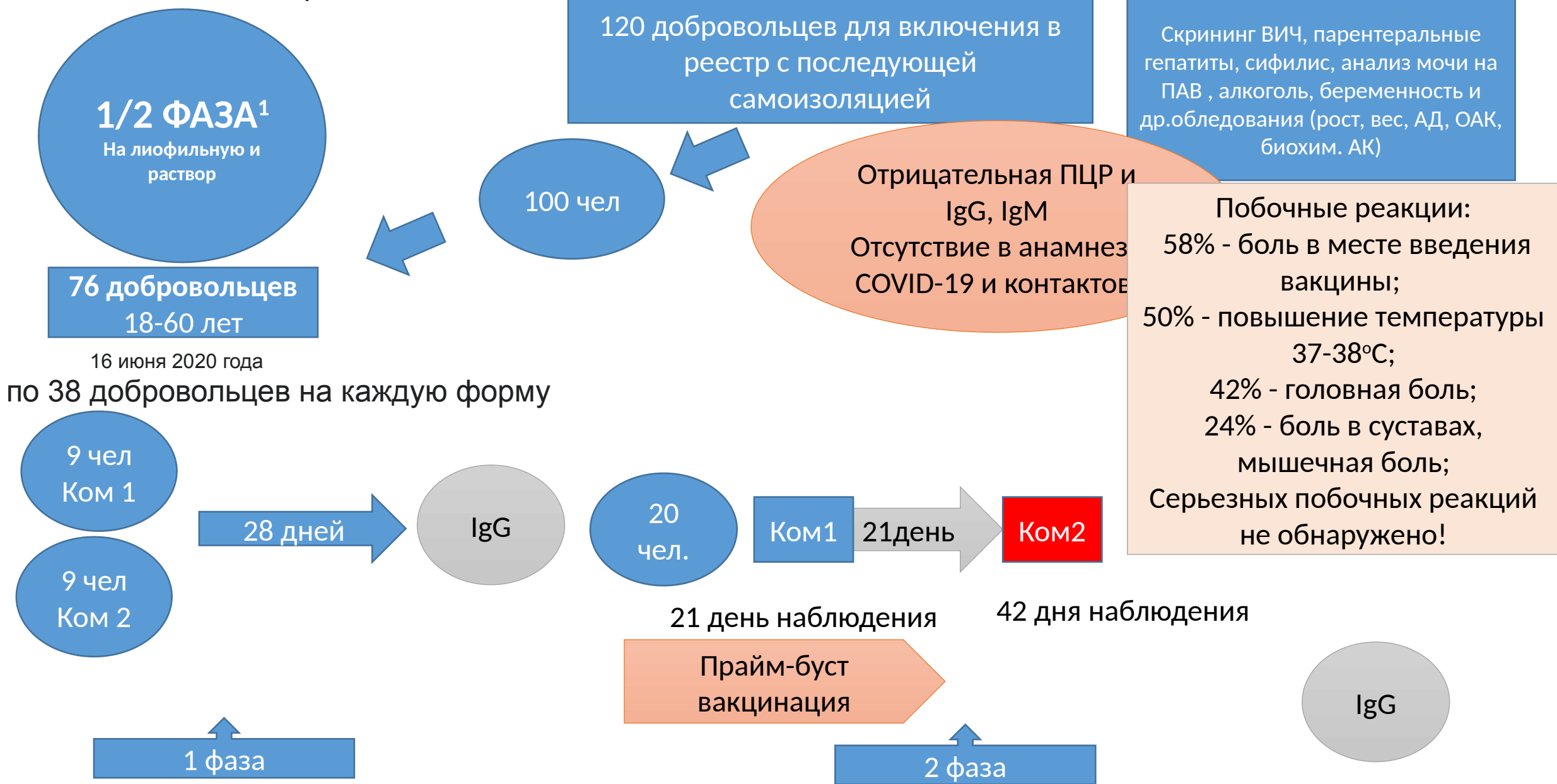
1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Издательство Общества Клинических исследователей. 2000. 579 с.

2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org.

3. FDA (2010). Guidelines for Clinical Trials of Investigational Cellular and Gene Therapy Products.

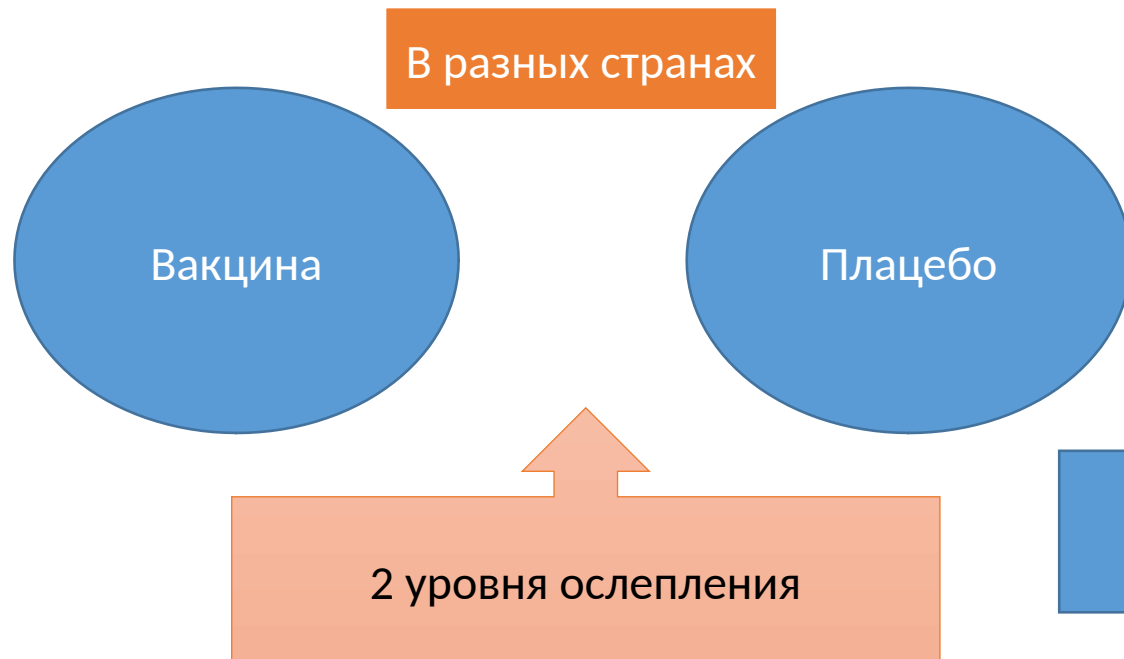
Клинические исследования вакцин





1. Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, Olga 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 Lancet Vol. 396 No. 10255 p887-897 Published: 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».



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 по предварительным
данным 2 фазы - 95% (18-60 лет)

Клинические испытания вакцины от коронавируса «Спутник V» среди пациентов **старше 60 лет** показали ее эффективность в рамках 2 фазы свыше 90%

3 фаза

The Lancet Published: February 2, 2021

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia

Эффективность вакцины составила **91.6%** на основе анализа данных **19 866** добровольцев, получивших первую и вторую инъекцию вакцины или плацебо с 7 сентября по 24 ноября 2020 года.

Показатели безопасности для пожилых людей оказались высокими. Эффективность для 2144 добровольцев в возрасте старше 60 лет составила **91.8%** и статистически не отличалась от данных, полученных в группе добровольцев 18-60 лет.

"Согласно рецензируемым результатам исследования, вакцина предоставляет полную защиту от тяжелых случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией. Все 20 подтвержденных **тяжелых случаев** заболевания коронавирусом были зарегистрированы в группе плацебо и ни одного — в группе получивших вакцину". Через 42 дня после вакцинации у более чем 98% добровольцев в группе вакцины сформировался гуморальный иммунный ответ и у 100% — клеточный иммунный ответ.

	Vaccine (n=14 964)	Placebo (n=4902)
Sex		
Female	5821 (38.9%)	1887 (38.5%)
Male	9143 (61.1%)	3015 (61.5%)
Race		
White	14 741 (98.5%)	4830 (98.5%)
Asian	217 (1.5%)	69 (1.4%)
Other*	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Age group, years		
18–30	1596 (10.7%)	521 (10.6%)
31–40	3848 (25.7%)	1259 (25.7%)
41–50	4399 (29.4%)	1443 (29.4%)
51–60	3510 (23.5%)	1146 (23.4%)
>60	1611 (10.8%)	533 (10.9%)
Age, years	45.3 (12.0)	45.3 (11.9)
Bodyweight, kg	81.3 (17.5)	81.6 (17.7)
Height, cm	173.1 (9.1)	173.3 (9.0)
Body-mass index, kg/m ²	26.75 (4.56)	26.75 (4.55)
Concomitant diseases (diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, obesity)†	3687/14 944 (24.7%)	1235/4892 (25.2%)
Risk of infection in volunteers‡		
High	65/14 567 (0.4%)	23/4778 (0.5%)
Medium	3853/14 567 (26.5%)	1280/4778 (26.8%)
General	10649/14 567 (73.1%)	3475/4778 (72.7%)

Data are n (%) and mean (SD). *Includes Black or African American, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or undefined. †Denominator shows number of participants for whom these data were available. ‡High risk denotes those whose work involves interaction with patients with a confirmed diagnosis of COVID-19; medium risk is those who have professional contact with a large number of people, such as general practitioners, social workers, and shop assistants; and general risk denotes those with no additional risks associated with their professional activities.

Table 1: Baseline characteristics of participants who received two doses of assigned treatment and were included in primary outcome analysis

№ 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	АО 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 №5x1 (компонент I), №5x1 (компонент II)

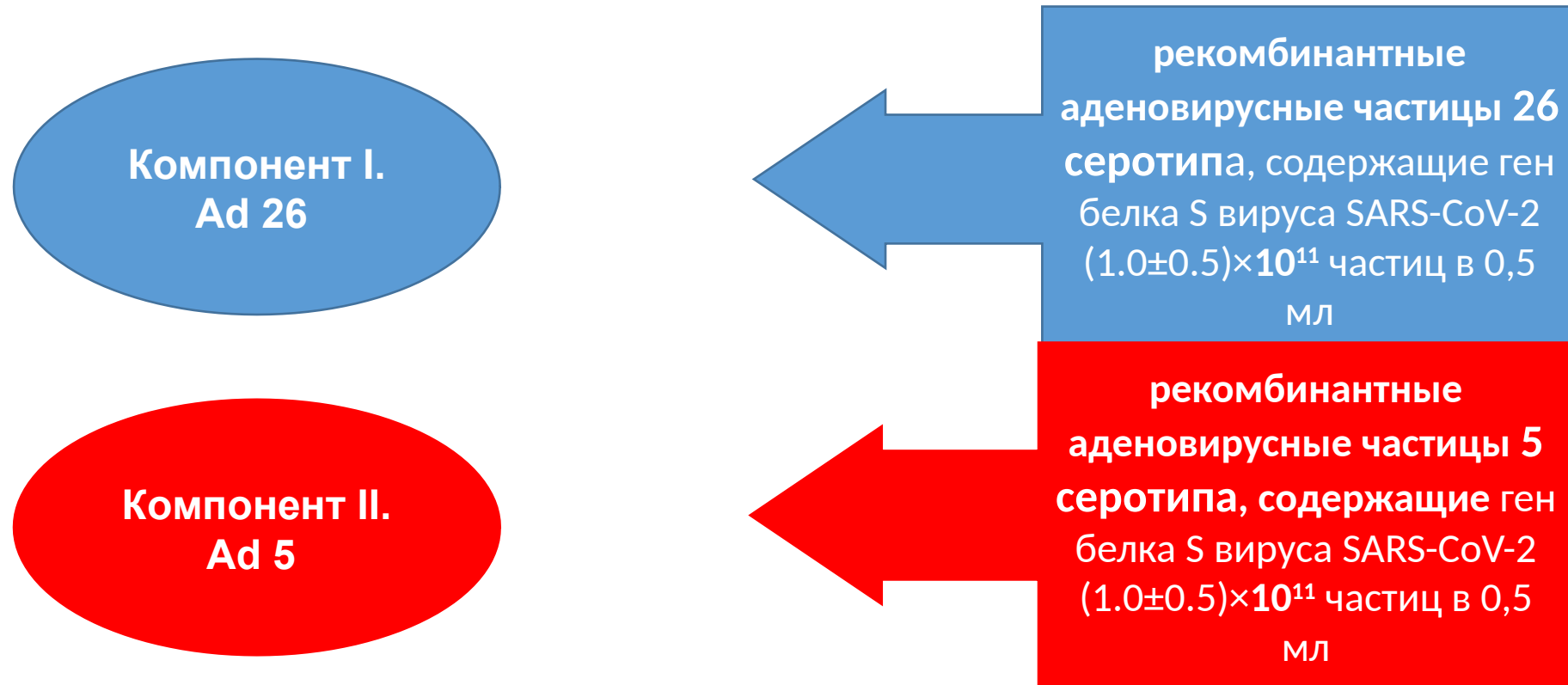
2. **раствор** для внутримышечного введения компонент I - **3мл/5доз** во флаконах в упаковке №1

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)

1. Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, Olga 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 Lancet Vol. 396No. 10255 p.887–897, **Published: September 4, 2020**

2. Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shcheblyakov. et. all. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. **Published Online February 2, 2021** [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

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;

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.

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;

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

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!

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.

Профиль безопасности в рамках 2 и 3 фаз 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.**

Большинство нежелательных явлений (94%) протекали в легкой форме.

Отсутствовали сильные аллергические реакции и анафилактический шок.

- 45 человек (0,3%) из 16 427 участников в группе вакцинирования и 23 человек (0,4%) из 5435 участников в группе плацебо имели серьезные побочные эффекты;
- **ни один из эпизодов серьезных нежелательных реакций** не был признан ассоциированным с вакцинацией, что было подтверждено независимым комитетом по мониторингу данных за профилем безопасности.

1. Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, Olga 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 Lancet Vol. 396No. 10255 p.887-897, **Published: September 4, 2020**

2. Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shcheblyakov. et. all. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. **Published Online February 2, 2021** [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

КАФЕДРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ БГМУ

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

<https://www.bsmu.by/allarticles/rubric1/page31/article3453/>



Вакцинация Спутником V от
26.01.2021