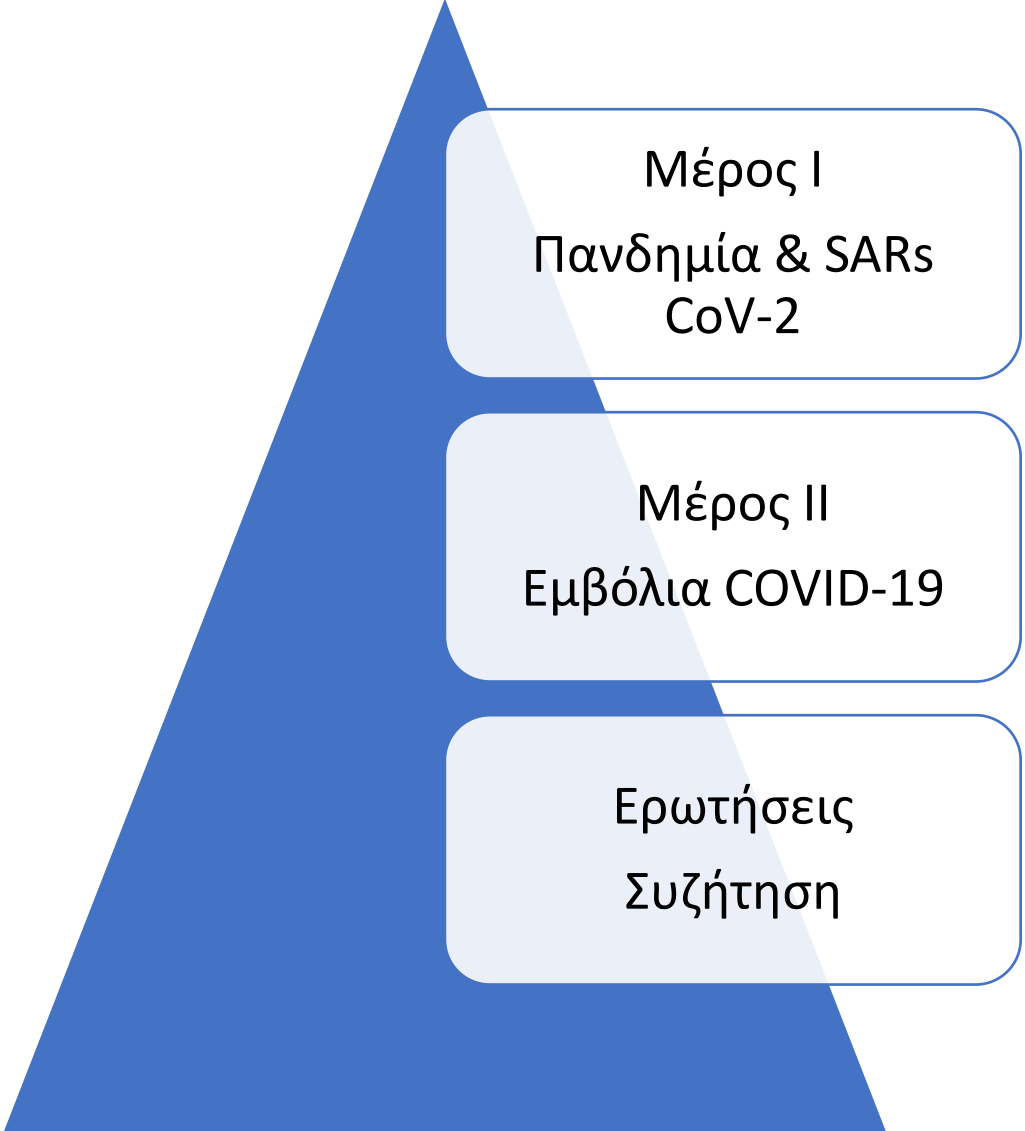


**Έρευνα, Ανάπτυξη και τεχνολογία
εμβολίων έναντι της νόσου COVID-19**

Δρ Βαρβάρα Μπαρούτσου

Περίγραμμα

- ❖ Εξέλιξη της πανδημίας
- ❖ Ιολογία SARs CoV-2
- ❖ Έρευνα , ανάπτυξη , παραγωγή , έγκριση εμβολίων έναντι COVID-19
- ❖ Πως ελέγχεται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι του COVID-19



Μέρος I
Πανδημία & SARs
CoV-2

Μέρος II
Εμβόλια COVID-19

Ερωτήσεις
Συζήτηση

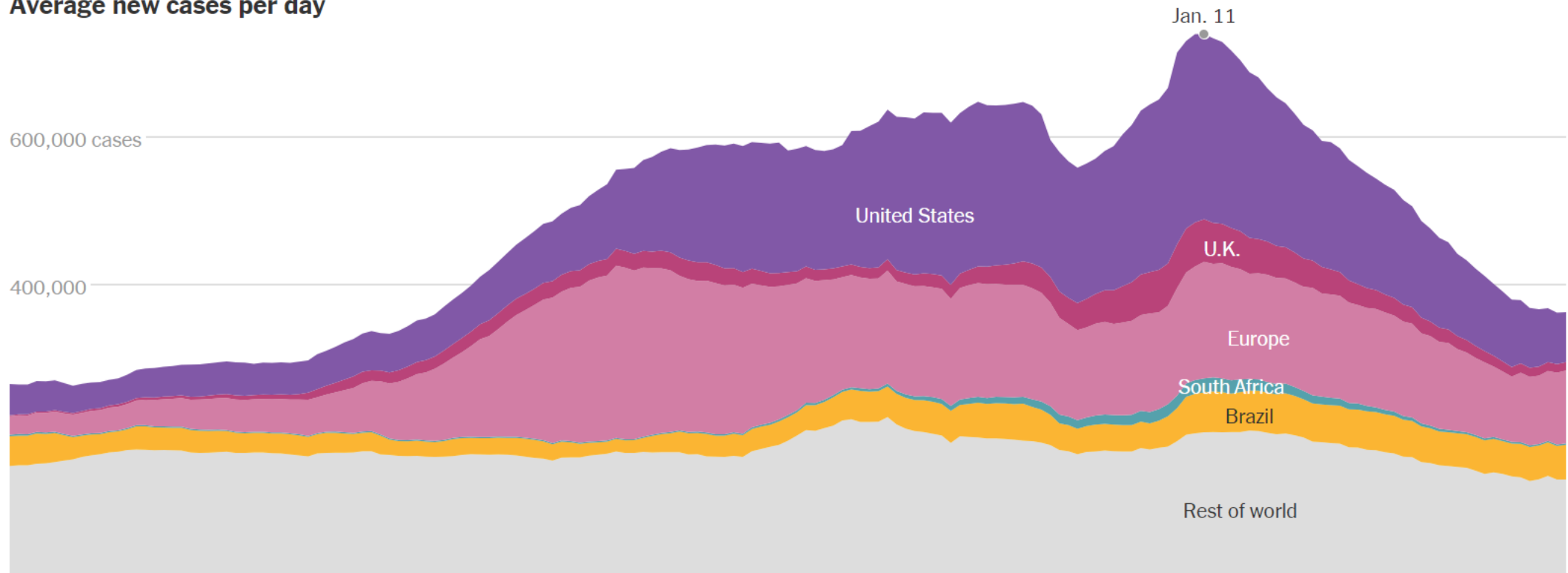
Μέρος I

Εξέλιξη της πανδημίας & Ιολογία
SARs CoV-2



Εξέλιξη της πανδημίας 20-2-2021


Average new cases per day



<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

COVID-19 HOSPITALIZATION AND DEATH BY AGE



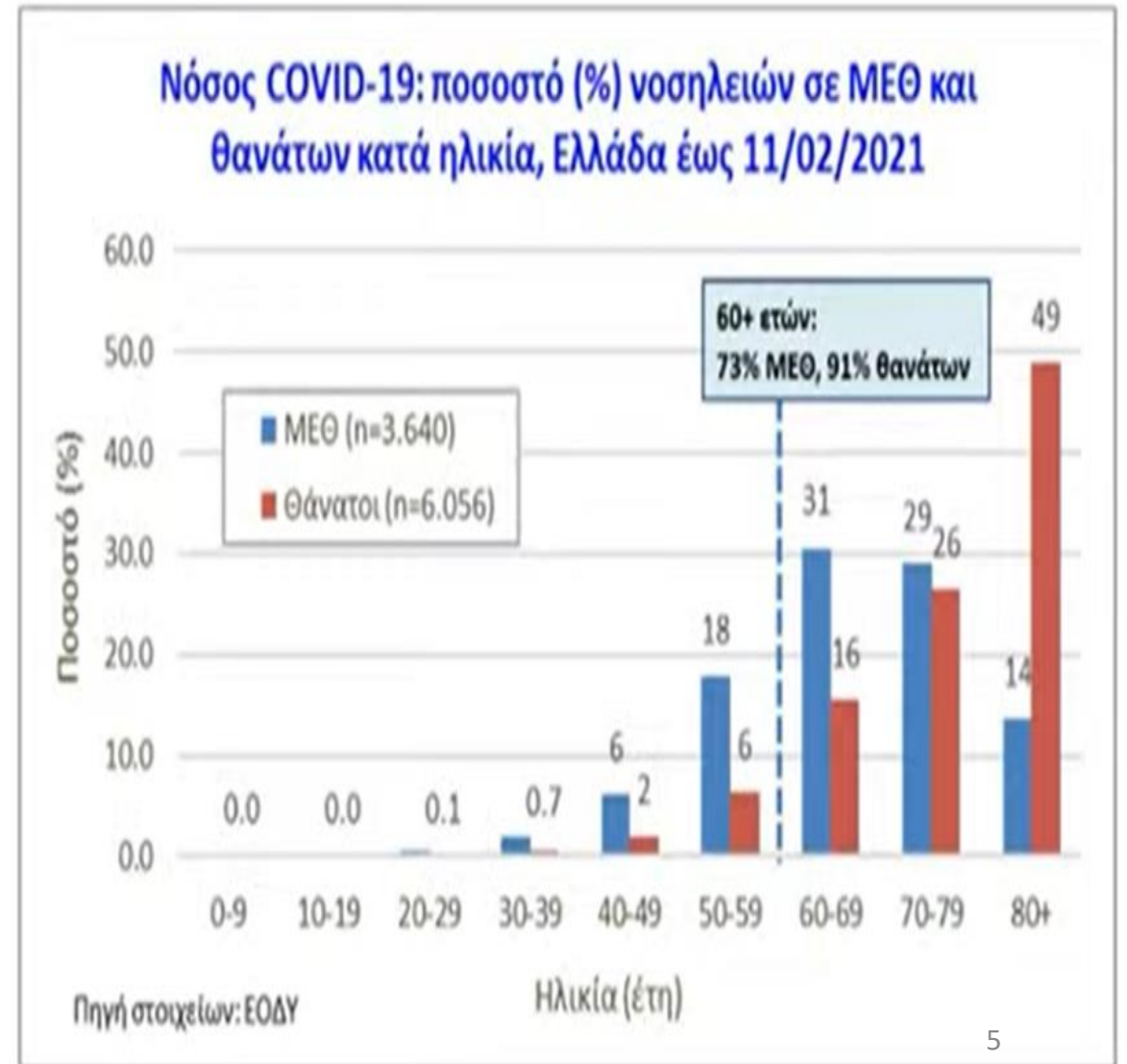
 [cdc.gov/coronavirus](https://www.cdc.gov/coronavirus)

¹ Data source: COVID-NET (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html>), accessed 08/06/20. Numbers are unadjusted rate ratios.

² Data source: NCHS Provisional Death Counts (<https://www.cdc.gov/nchs/nvss/verr/COVID19/index.htm>), accessed 08/06/20. Numbers are unadjusted rate ratios.

25/2/2021 CS19340-A 08/10/2020

Στόχος: ο εμβολιασμός το ταχύτερο δυνατόν των ατόμων 60 ετών και άνω και όσων έχουν υποκείμενα νοσήματα υψηλού κινδύνου



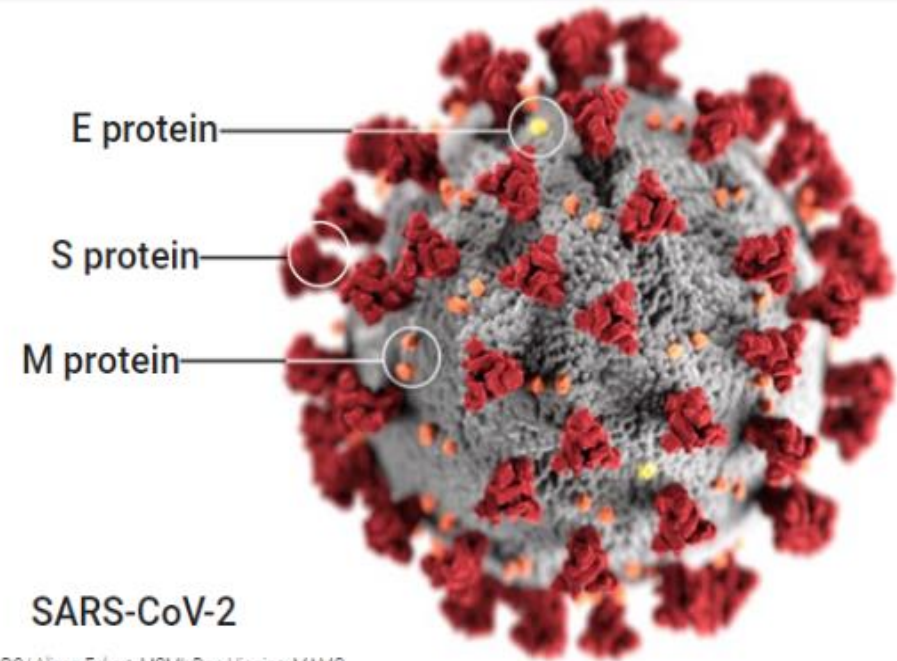
VIRAL PARTICLE

Core

- RNA
- Nucleocapsid (**N**) protein

Membrane

- Envelope (**E**) protein
- Spike (**S1/S2**) proteins
- Membrane (**M**) protein



© CDC/ Alissa Eckert, MSMI; Dan Higgins, MAMS

Categorize the following **characteristics of the proteins** detected by clinically available **SARS-CoV-2 antibody tests**.

You got it!

Anti-N protein

- ✓ Exhibits cross-reactivity with other coronaviruses
- ✓ More abundant

Anti-S protein

- ✓ More specific
- ✓ May be detectable after vaccination
- ✓ Less abundant

GENOMIC MUTATIONS

- **D614G** is the **most common variant** in circulation
- **Two new variants**, each carrying **multiple mutations** that may increase transmission and illness severity, have recently been reported:
 - **B.1.1.7**: first described in the **United Kingdom** and now present **worldwide**
 - **B.1.351**: most cases described in **South Africa**



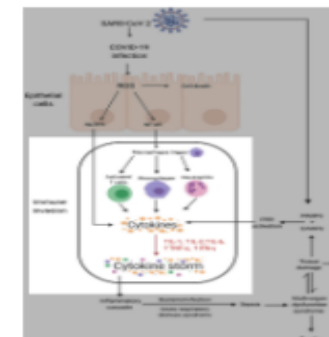
INITIAL IMMUNOLOGIC RESPONSE

Release of proinflammatory cytokines:

- Attracts **T cells**
- Promotes **B-cell differentiation** and **antibody release**
- Can induce a **cytokine storm**

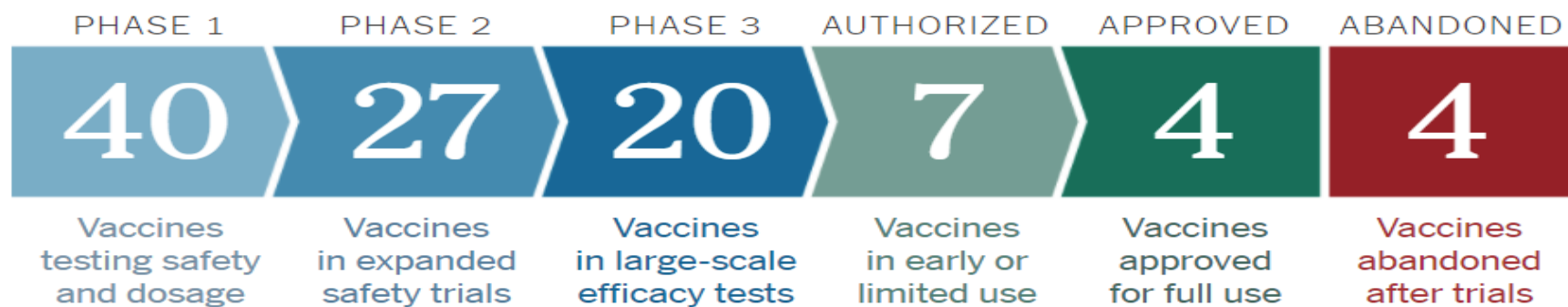
25/2/2021

BM EA.E.Φ.I.ΦE & COVID-19 vaccines



Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#) and [Sui-Lee Wee](#) Updated Feb. 23, 2021



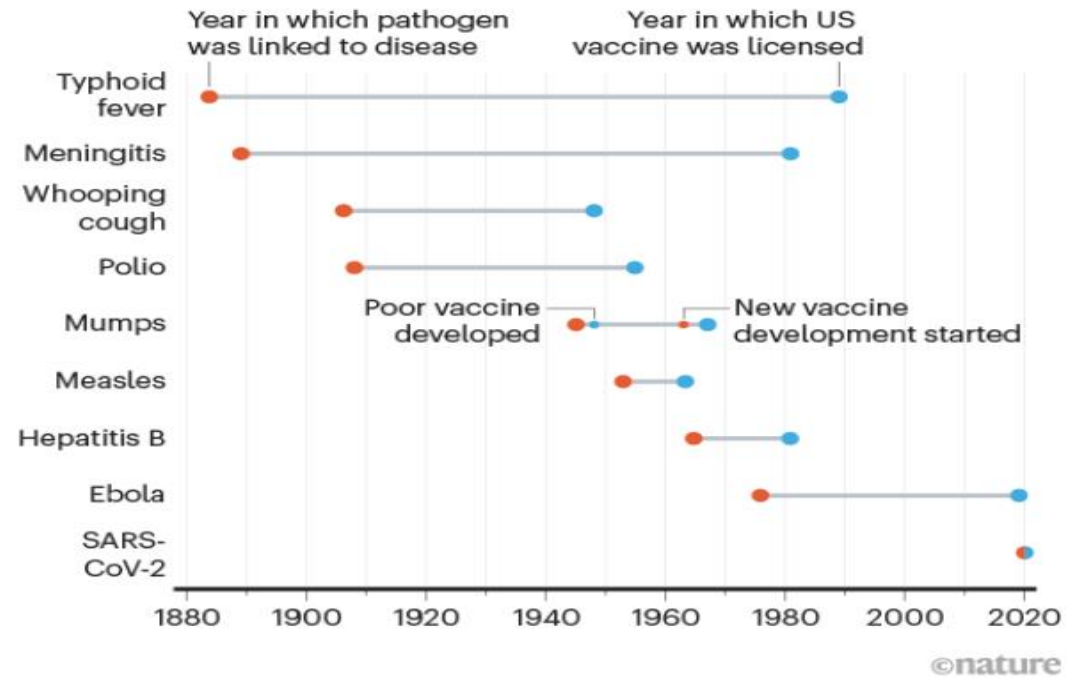
Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but in 2020, scientists embarked on a race to produce safe and effective coronavirus vaccines in record time. Researchers are currently testing **71 vaccines** in clinical trials on humans, and 20 have reached the final stages of testing. At least 78 preclinical vaccines are under active investigation in animals.

Έρευνα & Ανάπτυξη εμβολίων έναντι της νόσου COVID-19



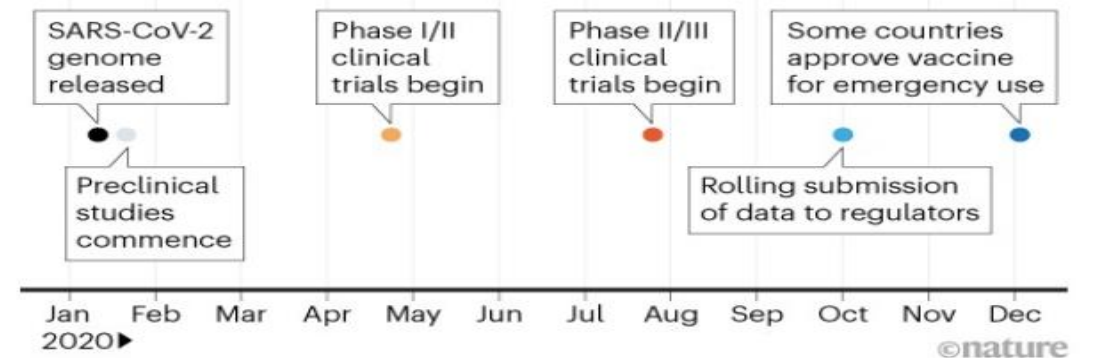
VACCINE INNOVATION

Most vaccines take years to develop, but scientists created multiple vaccines for SARS-CoV-2 within a year.



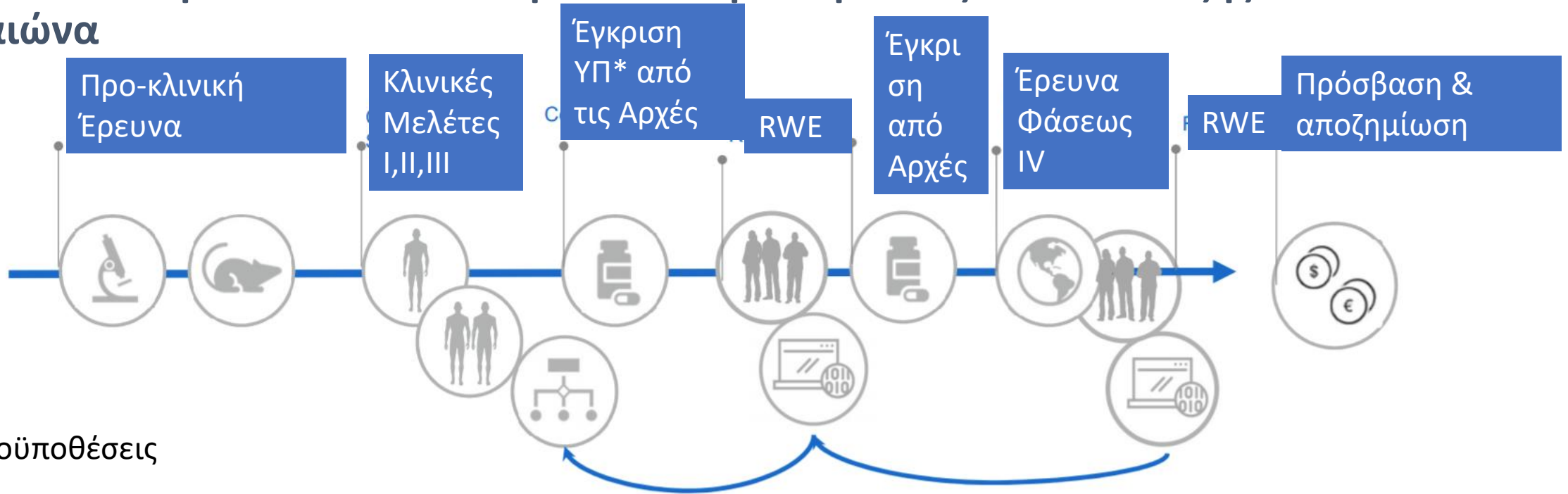
A VACCINE IN A YEAR

The drug firms Pfizer and BioNTech got their joint SARS-CoV-2 vaccine approved less than eight months after trials started. The rapid turnaround was achieved by overlapping trials and because they did not encounter safety concerns.



Nature | Vol 598 | 7 January 2021 | 17

Το Αναδυόμενο Μοντέλο Υπέρ-Καινοτόμου Έρευνας και Ανάπτυξης του 21^{ου} αιώνα



*Υπό Προϋποθέσεις

Cancer cell
T-cell

CAR-T

Cell-based therapy

CRISPR

Intellia Therapeutics
CARIBOU BIOSCIENCES

Gene therapy

avexis
HOMOLOGUE Medicines, Inc.

Covalent binders

Berkeley

mRNA

DARPA

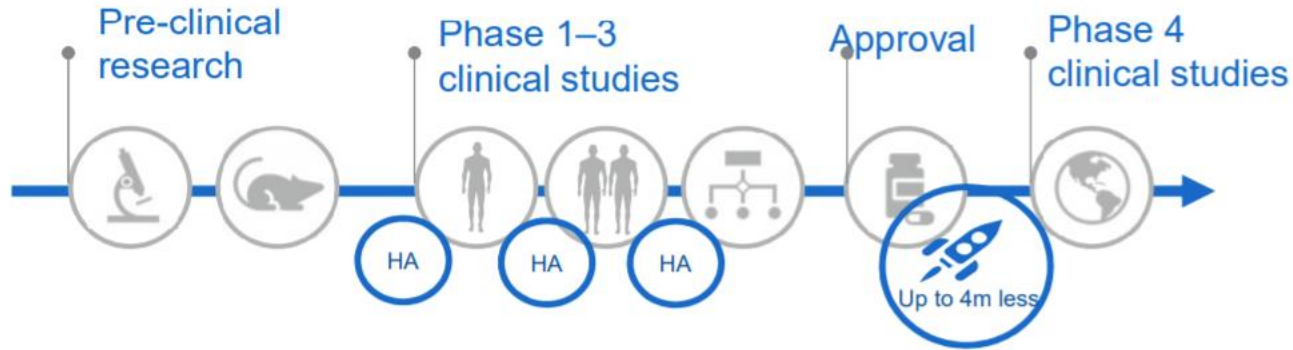
Novel IO Rx delivery

WYSS INSTITUTE

Targeted protein degradation

Radioligand therapy

Εγκριτικές εξελίξεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση και οι επισπεύδουσες διαδικασίες για καινοτόμες θεραπείες με πρώιμα σημαντικά δεδομένα



Priority Review*
Fast track /
Breakthrough Therapy
/ RMAT designations.

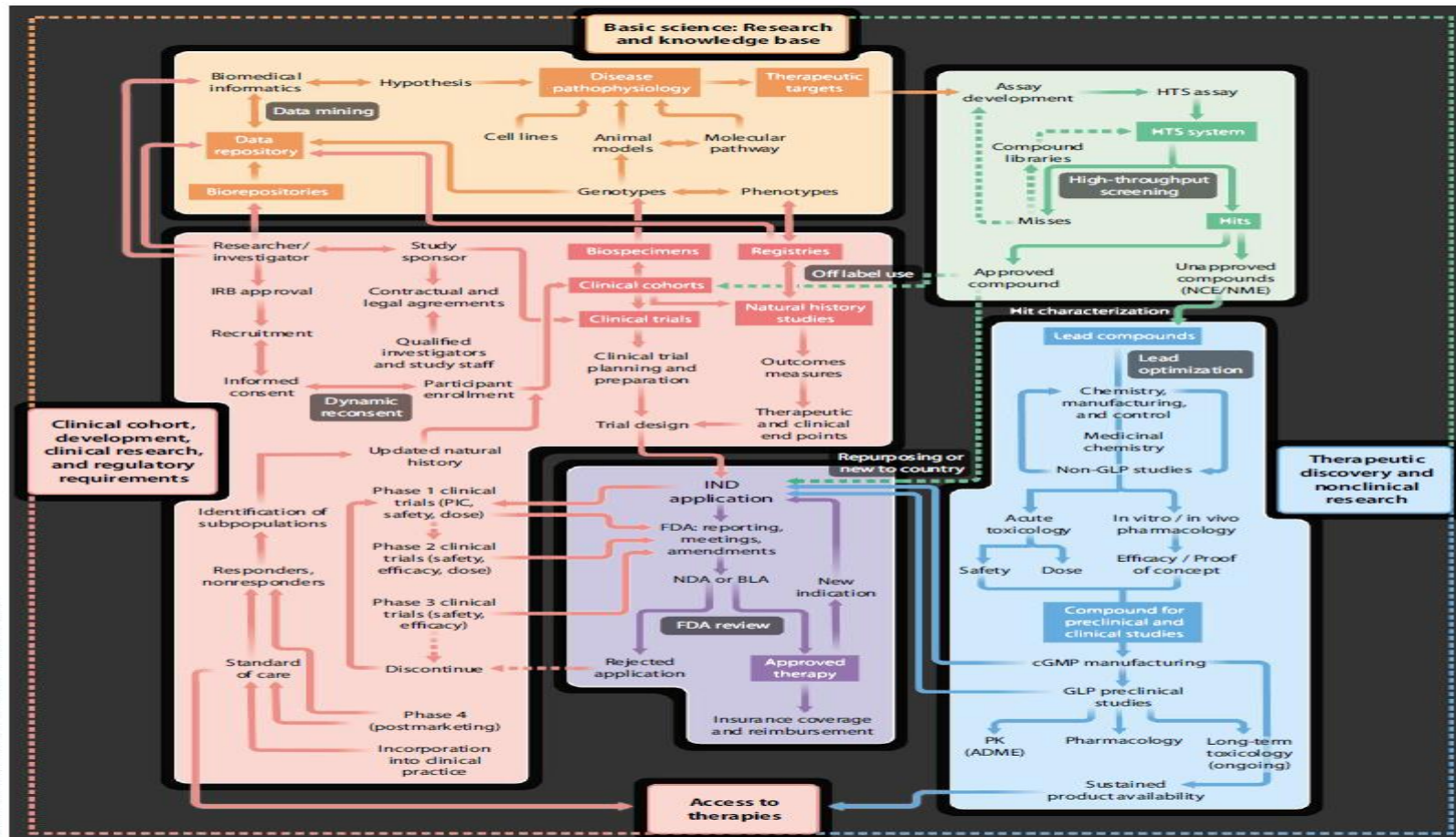
Accelerated assessment
PRIME

Fast track procedure

FDA
EMA
Swissmedic

*New pilots at FDA: e.g. RTOR

Parallel review initiatives:
Orbis, ACCESS



Βασική έρευνα
θεραπευτικών στόχων

Ανακάλυψη
φαρμάκων
Lead compound
Καλύτερο
βιοφαρμακευτικό
παράγοντα

Κλινική Έρευνα
Κλινικές Μελέτες I-III, IV

Προ-κλινική έρευνα του βιολογικού παράγοντα ή φαρμάκου

Έγκριση Αρχές

Downloaded from stm.sciencemag.org on April 17, 2015

Εξαιρετικά πρωτόγνωρη ευρύτατη ερευνητική συνεργασία και χρηματοδότηση

- ❖ **1.500.000 επιστήμονες** και ερευνητές εργάζονται για την ανάπτυξη Φ&Ε για την νόσο COVID-19
- ❖ Συνεργασία Πανεπιστημίων ,Ερευνητικών Ιδρυμάτων ,Κυβερνήσεων , Φαρμακοβιομηχανίας και χρηματοδοτήσεις **23 bil US \$**
- ❖ **Εγκριτικές Αρχές Φαρμάκων και Εμβολίων** στην Ευρώπη (EMA) και στις ΗΠΑ (FDA) έθεσαν ως προτεραιότητα την ανάπτυξη Φ&Ε για την νόσο COVID-19
- ❖ Ο **ΠΟΥ και άλλες Μη κερδοσκοπικές Επιστημονικές Ενώσεις** δεσμεύτηκαν στην επιτάχυνση της έρευνας υγείας για την νόσο COVID-19 και την πρόσβαση όλων των ασθενών στα εμβόλια



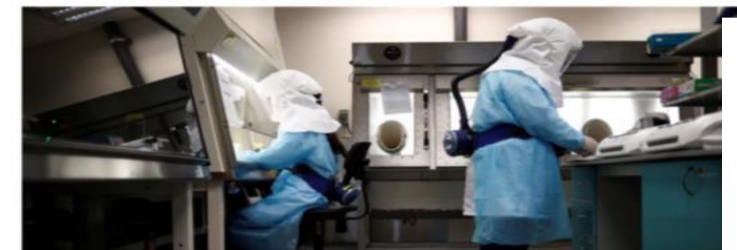
Commitment and call to action: Global collaboration to accelerate new COVID-19 health technologies

A Global Collaboration to Accelerate the Development, Production and Equitable Access to New COVID-19 diagnostics, therapeutics and vaccines

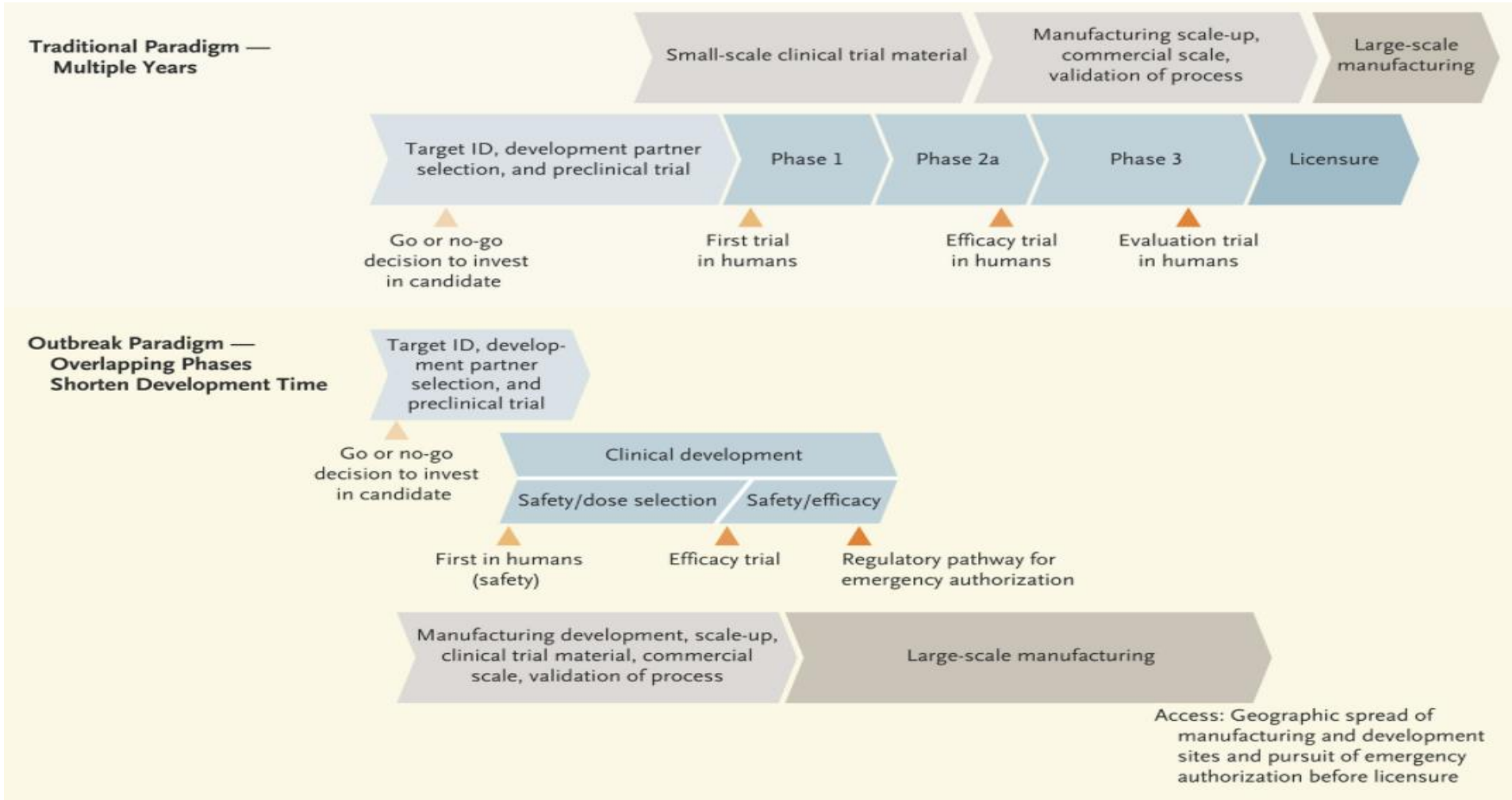
A Happy Exception: The Pandemic Is Driving Global Scientific Collaboration

BY JOSE GUIMON, RAJNEESH NARULA
Issues in Science and Technology

COVID-19: Collaboration is the engine of global science – especially for developing countries



World Economic Forum



<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630>

NEJM May 2020

Ταχεία ανάπτυξη εμβολίων έναντι COVID-19

- ❖ Νέες πλατφόρμες για την παραγωγή εμβολίων είχαν ήδη τεκμηρίωση και προ-κλινικές μελέτες
- ❖ Υπερταχεία αλληλούχηση του ιού για την επείγουσα ανάπτυξη αντιγόνων για ενσωμάτωση στα εμβόλια
- ❖ Τα στάδια ανάπτυξης των εμβολίων εξελίσσονταν παράλληλα
- ❖ Ο επιπολασμός της νόσου ήταν πολύ υψηλός και η νοσηρότητα και θνητότητα απειλητική
- ❖ Τάχιστη εθελοντική εισαγωγή/στρατολόγηση ατόμων στις Κλινικές δοκιμές
- ❖ Η παραγωγή των εμβολίων εξελισσόταν παράλληλα με την διεξαγωγή των Κλινικών δοκιμών

NEJM COVID-19 educational material Jan 2021

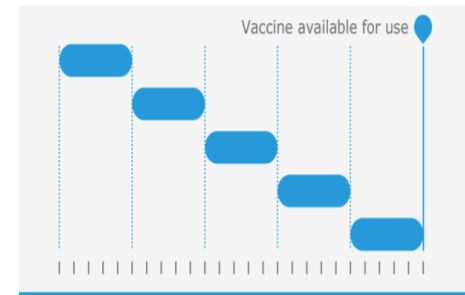
EMA Public Stakeholders Meeting Dec 11, 2020

STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES

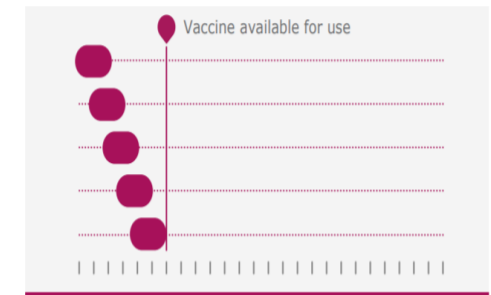
Timelines

COVID-19 vaccine development is **compressed in time**, applying the extensive **current knowledge** on vaccine development

STANDARD



COVID-19



Έγκριση εμβολίων έναντι COVID-19

EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

COVID-19 vaccines must be approved according to the **same standards** that apply to all medicines in the EU

STANDARD



COVID-19

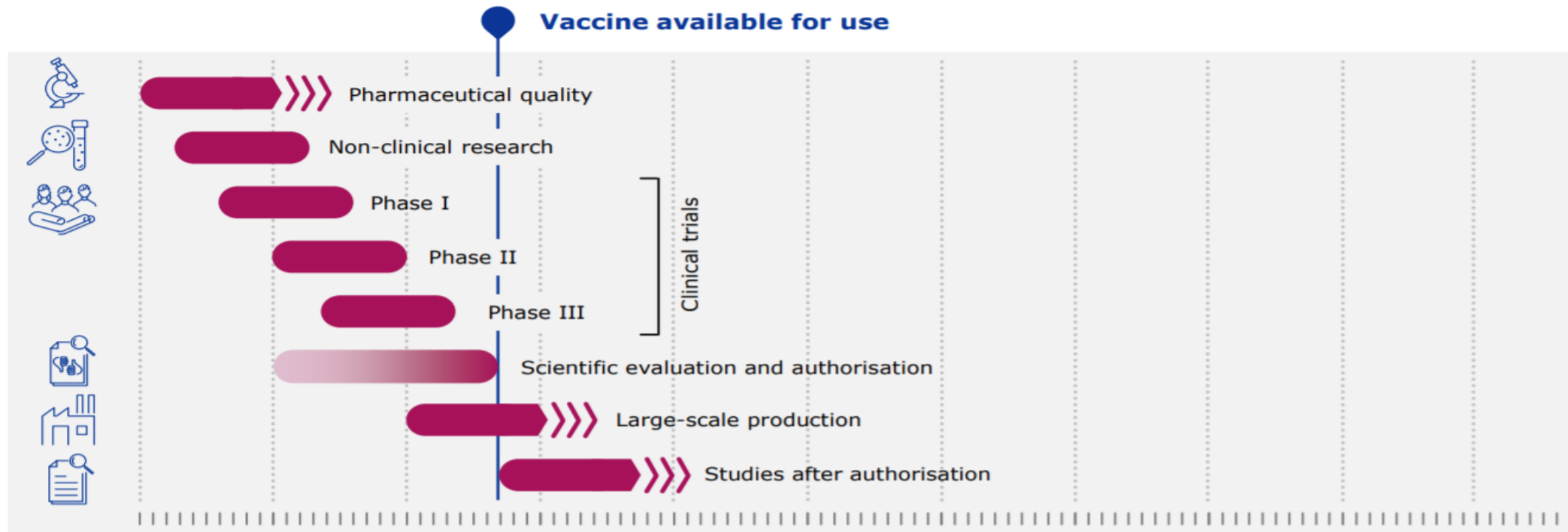


Έρευνα και ανάπτυξη εμβολίων COVID-19

EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES

Indicative timeline



Συνεργασία και επικέντρωση στην κατεπείγουσα προτεραιότητα ανάπτυξης των Εμβολίων

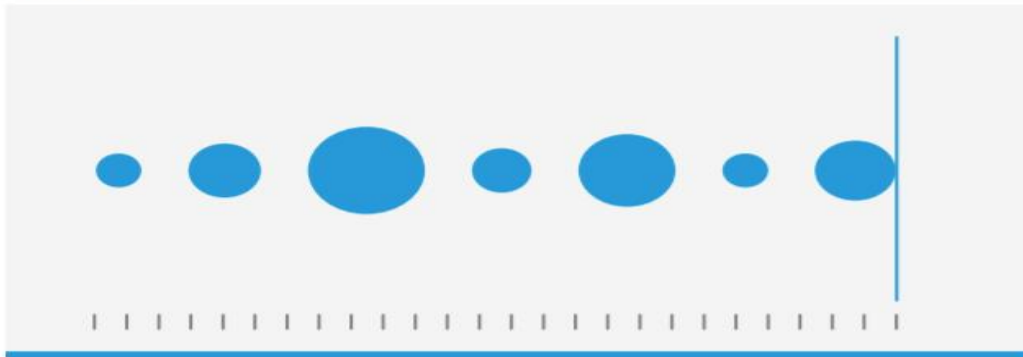
EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES

Resources

COVID-19 vaccine development **mobilises more resources simultaneously**

STANDARD



COVID-19



Οι Αρχές επιβλέπουν στενά και εξαρχής την έρευνα των εμβολίων διπλασιάζοντας το δυναμικό τους και επιταχύνουν την διαδικασία

EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES

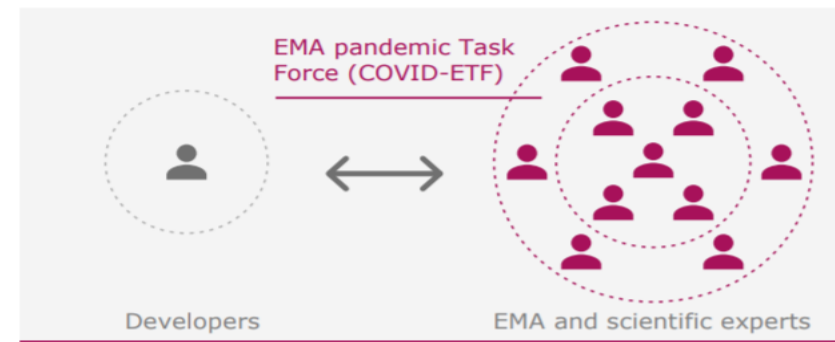
Expert Task Force & continuous dialogue

COVID-19 vaccine development is supported by early, continuous dialogue between developers and a dedicated group of regulatory experts **EMA COVID-19 Task Force**

STANDARD



COVID-19



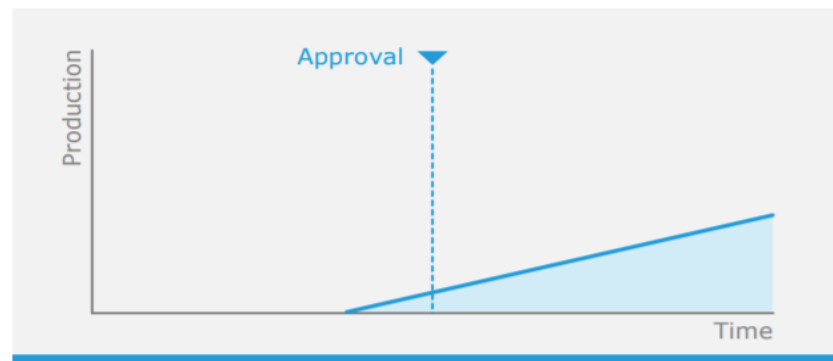
Παραγωγή των εμβολίων ξεκινά νωρίτερα για να είναι άμεσα διαθέσιμα

EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

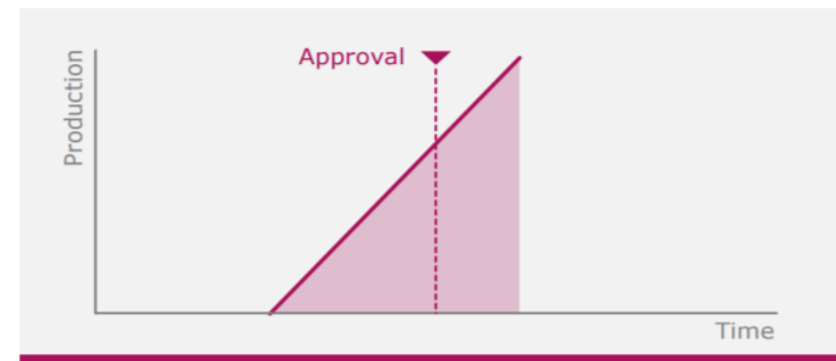
STANDARD VACCINES COMPARED WITH COVID-19 VACCINES Manufacturing

Companies are **expanding** manufacturing and production **capacity** to ensure efficient vaccine deployment

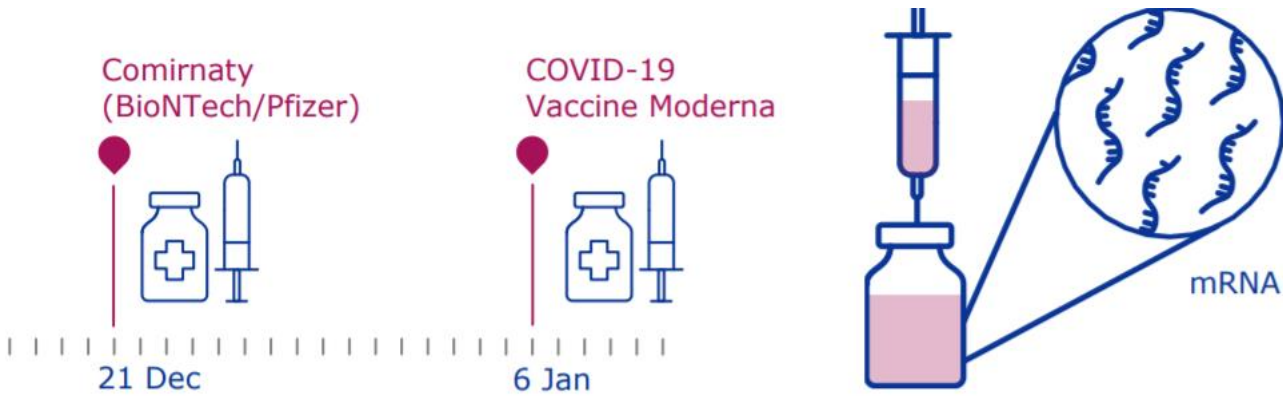
STANDARD



COVID-19



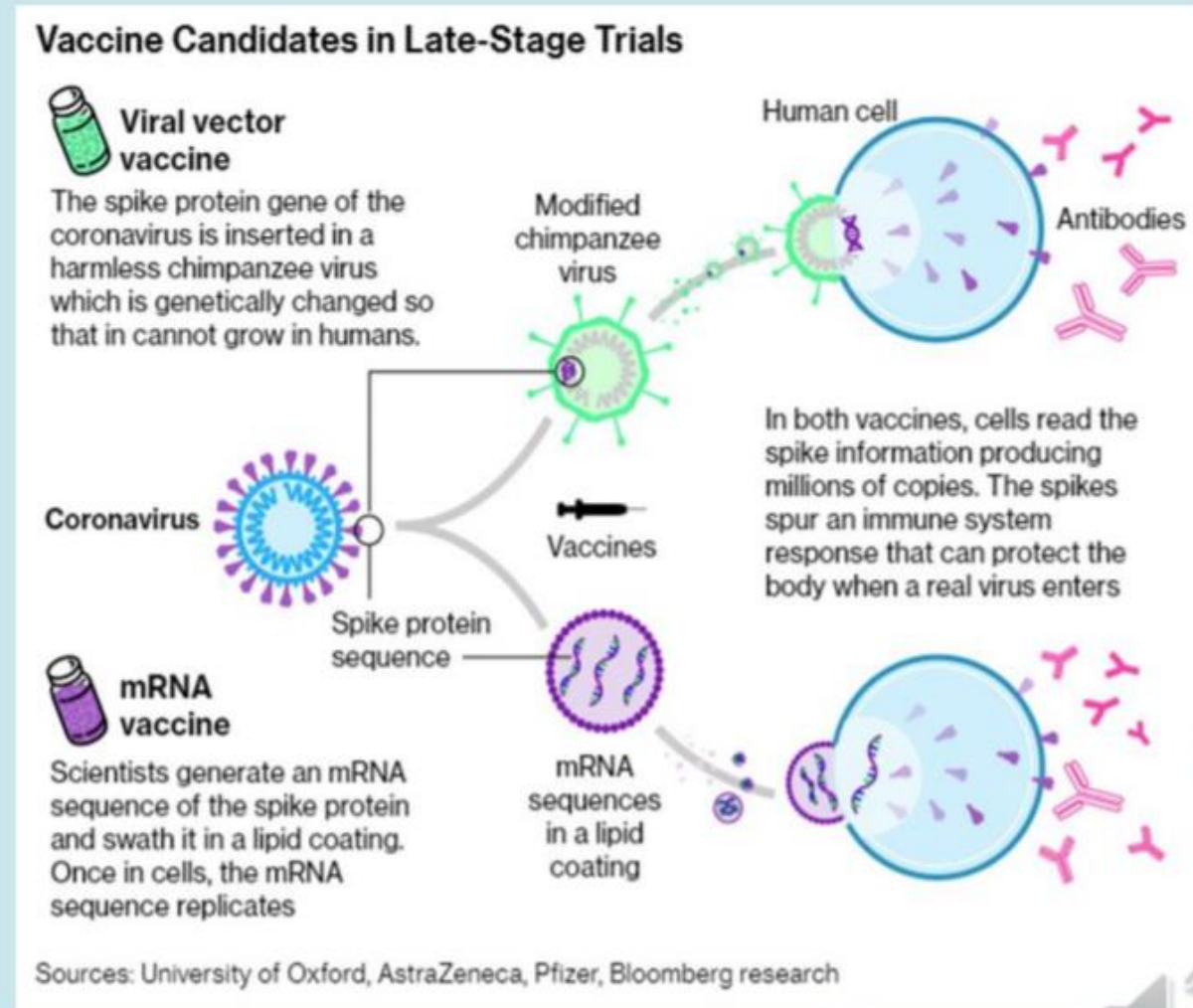
Εγκεκριμένα εμβόλια από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων-EMA και υπό αξιολόγηση



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΕΝΑΝΤΙ ΝΟΣΟΥ COVID -19

- ✓ Εξασθενημένος αδενοϊός πιθήκου λειτουργεί ως μεταφορέας της γενετικής πληροφορίας της πρωτεΐνης S της επιφάνειας του ιού SARS-CoV-2
- ✓ Μόριο mRNA περιέχει τη γενετική πληροφορία για την πρωτεΐνη S της επιφάνειας του ιού SARS-CoV-2

<https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ekpaideytiko-yliko-gia-emboliasmoys-covid19>



EFFICACY OF MRNA-BASED COVID-19 VACCINES

Approximately 95% efficacy

- Stable across sex, age, ethnicity, and high-risk groups
- Subgroup analyses appear to show a **reduction in severe infection among vaccine recipients**

Vaccine Name	Number of Participants	Vaccine Efficacy, % (95% CI)
BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	36,523	95.0 (90.0-97.9)
mRNA-1273 (Moderna)	28,207	94.1 (89.3-96.8)

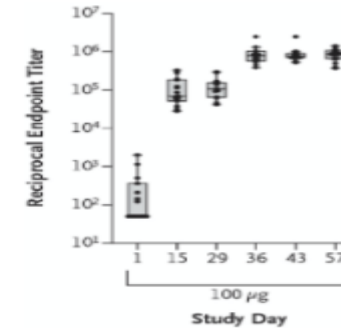
[More information](#) 

INITIAL ANTIBODY RESPONSE

Antibodies were present at the time of first measurement in both trials.

Day 15 after the first dose of **mRNA-1273** (Moderna)

Day 22 after the first dose of **BNT162b2** (Pfizer-BioNTech)

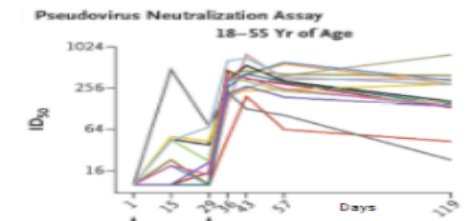


Source: N Engl J Med 2020; 383:1920

Anti-SARS-CoV-2 antibody titers rose on day 15 post-vaccination in the mRNA-1273 (Moderna) trial

PERSISTENCE OF ANTIBODY RESPONSE

- Detectable antibodies at **day 119**
- Stable response across **all age groups**
- **Longer-term** antibody persistence is **uncertain**



Antibody levels over time in recipients of the mRNA-1273 (Moderna) Covid-19 vaccine. The lines represent the antibody levels of each of the 15 participants in the 18-55 age group. Arrows represent timepoints where the vaccine was administered.

Data from phase 1 trial. Source: N Engl J Med 2021; 384:80

COVID-19 Vaccine AstraZeneca efficacy against COVID-19- EMA SMPc section 5.1

Population	COVID-19 Vaccine AstraZeneca		Control		Vaccine efficacy % (95% CI) ^b
	N	Number of COVID-19 cases, n (%)	N	Number of COVID-19 cases, n (%)	
<i>Licensing regimen</i>					
4 – 12 weeks (28 to 84 days)	5,258	64 (1.2)	5,210	154 (3.0)	59.5 (45.8, 69.7)

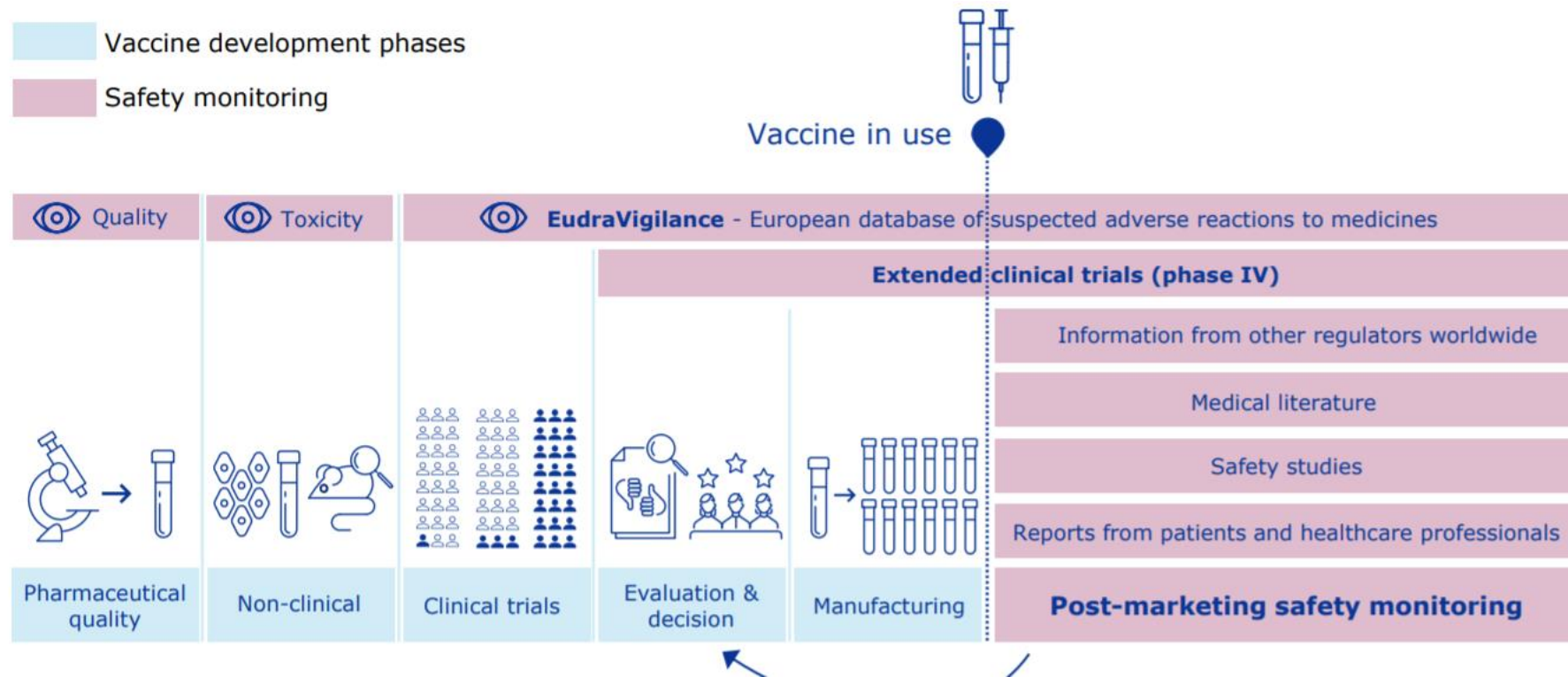
N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event; CI = Confidence Interval;

^a Efficacy endpoint was based on confirmed COVID-19 cases in subjects aged 18 years and over who were seronegative at baseline, who had received two doses and were on-study ≥ 15 days post second dose.

^b CI not adjusted for multiplicity.

Vaccine efficacy was 62.6% (95% CI: 50.9; 71.5) in participants receiving two recommended doses with any dose interval (ranging from 3 to 23 weeks), in a pre-specified analysis.

Εγκριτικές και μετεγκριτικές απαιτήσεις ασφάλειας των εμβολίων στην Ευρωπαϊκή Ένωση: από την ανάπτυξη στην πραγματική χρήση



EMA Public Stakeholders Meeting 11/12/2020

Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις εμβολίων : Συνήθεις και Σπάνιες

Vaccine development

TYPES OF SAFETY EVENTS

Reactogenicity

- Signs and symptoms of the **inflammatory response**
- Usually measured up to **7 days after vaccination**

Local reactogenicity

Pain and swelling at the injection site

Systemic reactogenicity

Fever, arthralgias, myalgias, nausea, and headache

Vaccine development

RARE ADVERSE EVENTS

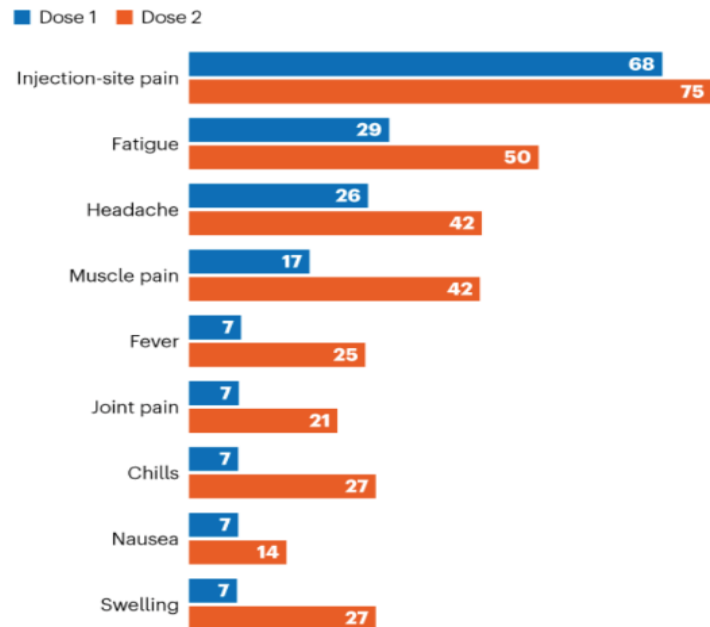
- Occur in **≤1 in 1000** vaccinated individuals
- Often detected by **postmarketing surveillance**
- Anaphylaxis, Bell palsy, GBS, and intussusception

- Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021 Feb 4; 384:403.
- Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020 Dec 31; 383:2603.

Ήπιες και διαχειρίσιμες Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις 3 εγκεκριμένων εμβολίων στην ΕΕ

TRACKING SIDE EFFECTS

According to data collected by the CDC's v-safe smartphone app, a higher percentage of people reported side effects after receiving the second dose of the Pfizer-BioNTech vaccine than after receiving the first dose. Injection-site pain was most common, whereas nausea and chills were not as common.



©nature

Data as of 14 January, reported by almost one million participants in the United States.

Source: CDC/V-Safe/Tom Shimabukuro



VAERS

Vaccine Adverse Event Reporting System

co-managed by
CDC and FDA

<http://vaers.hhs.gov>

mRNA vaccines (US data)
372/1mil ήπιες ADR
80-86% ατόμων με
αναφυλαξία είχαν ατομικό
αναμνηστικό
5/1mil Pfizer/BioNtech
3/1 mil Moderna

ChadOx1 (UK data)
4000/1mil ήπιες ADR
30 αναφυλακτικές
αντιδράσεις/>3 mil

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ Pfizer-BioNTech

<ul style="list-style-type: none"> ■ Πολύ συχνές, ήπιας/ μέτριας έντασης διάρκειας μερικών ημερών: ($\geq 1/10$) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Άλγος στη θέση ένεσης (που τείνει να χειροτερεύει 1-2 ημέρες μετά τον εμβολιασμό), οίδημα ✓ κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης, αρθραλγία, μυαλγία ✓ πυρετός (πιο συχνά μετά τη 2^η δόση), ρίγη
<ul style="list-style-type: none"> ■ Συχνές: ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ερυθρότητα στη θέση ένεσης, ναυτία
<ul style="list-style-type: none"> ■ Όχι συχνές: ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Λεμφαδενοπάθεια, αϋπνία, κακουχία, κνησμός στη θέση ένεσης, πόνος στα άκρα
<ul style="list-style-type: none"> ■ Σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου

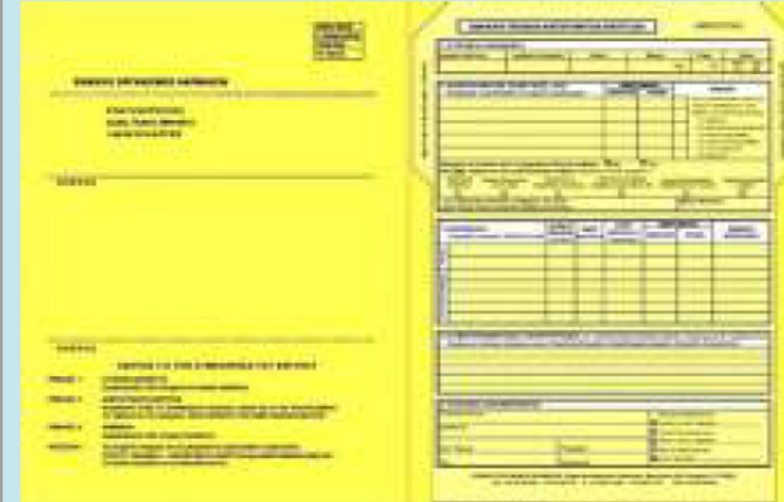


Μη συνήθη συμπτώματα που εμφανίζονται μετά τη χορήγηση εμβολίου πρέπει να αναφέρονται ΑΜΕΣΑ στους επαγγελματίες Υγείας που διενήργησαν τον εμβολιασμό και να δηλώνονται στην κίτρινη κάρτα ΕΟΦ



ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ Moderna

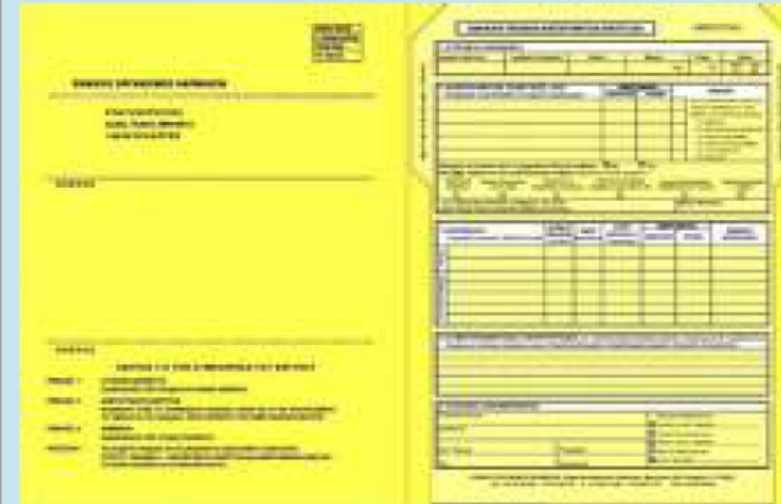
■ Πολύ συχνές: ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Άλγος και διόγκωση στη θέση ένεσης✓ Λεμφαδενοπάθεια μασχαλιαίας χώρας✓ Κεφαλαλγία, κόπωση✓ Αρθραλγία, μυαλγία✓ Πυρεξία, ρίγη✓ Ναυτία, έμετοι
■ Συχνές: ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Ερύθημα, κνίδωση και εξάνθημα στη θέση ένεσης✓ Εξάνθημα
■ Όχι συχνές: ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Κνησμός της θέσης ένεσης
■ Σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Διόγκωση προσώπου (επί ενθεμάτων)✓ Οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου



Μη συνήθη συμπτώματα που εμφανίζονται μετά τη χορήγηση εμβολίου πρέπει να αναφέρονται ΑΜΕΣΑ στους επαγγελματίες Υγείας που διενήργησαν τον εμβολιασμό και να δηλώνονται στην κίτρινη κάρτα ΕΟΦ

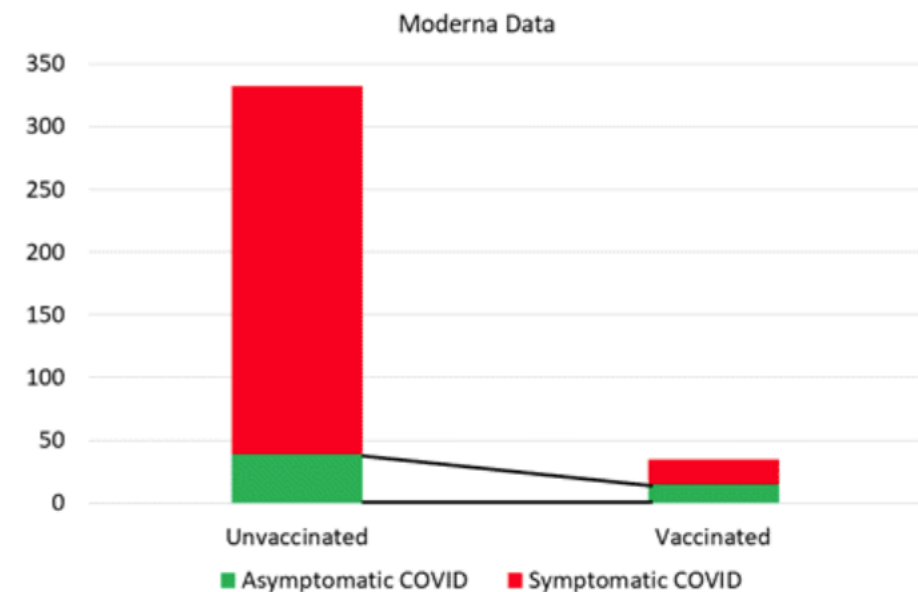
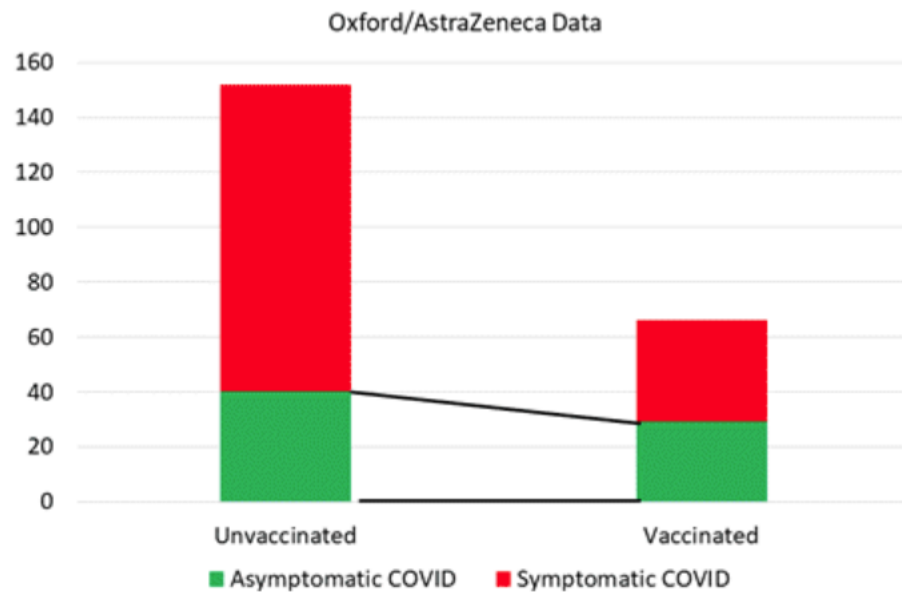
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ AstraZeneca

■ Πολύ συχνές: ($\geq 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Ευαισθησία, άλγος, θερμότητα, κνησμός, μώλωπας στη θέση ένεσης✓ Κεφαλαλγία, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, ναυτία✓ Αρθραλγία, μυαλγία✓ Εμπύρετη κατάσταση, ρίγη
■ Συχνές: ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Ερυθρότητα, διόγκωση στη θέση ένεσης✓ Πυρετός ≥ 38 °C✓ Έμετος, διάρροια
■ Όχι συχνές: ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	<ul style="list-style-type: none">✓ Λεμφαδενοπάθεια✓ Υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα✓ Ζάλη, υπνηλία,✓ Μειωμένη όρεξη



Μη συνήθη συμπτώματα που εμφανίζονται μετά τη χορήγηση εμβολίου πρέπει να αναφέρονται ΑΜΕΣΑ στους επαγγελματίες Υγείας που διενήργησαν τον εμβολιασμό και να δηλώνονται στην κίτρινη κάρτα ΕΟΦ

Μείωση διασποράς SARS-CoV-2 με τον εμβολιασμό



Oxford/AstraZeneca & Moderna Data Medscape F. Perry Wilson, MD, MSCE, Yale's Clinical and Translational Research Accelerator.

19th-century predecessors of today's anti-vaxxers also acted out of a genuine conviction that vaccines posed huge health risks



Μεγάλη έμφαση στην ενημέρωση και συζήτηση με τους αναποφάσιστους για να απαντηθούν οι προβληματισμοί τους

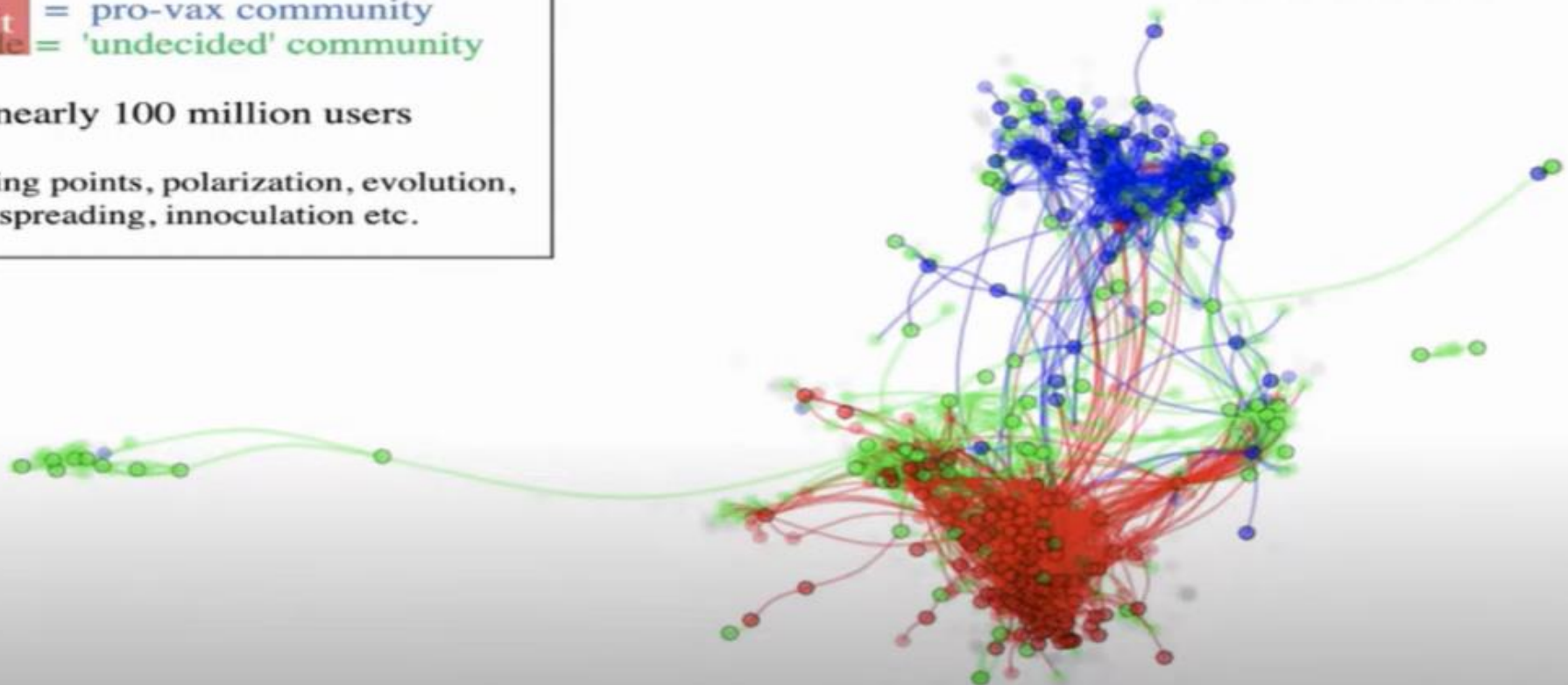
Ο ρόλος των μέσων κοινωνικής δικτύωσης στην διαχείριση της πανδημίας

Each Red node = anti-vax community
Each Blue node = pro-vax community
Each Green node = 'undecided' community

Total of nearly 100 million users

→ system tipping points, polarization, evolution, influence, spreading, inoculation etc.

2020-05-13



Σας ευχαριστώ πολύ για την
προσοχή σας
Στην διάθεση σας για
ερωτήσεις