



# Mitä uutta tiedetään koronarokotteiden immunogeenisuudesta

13.10.2021  
Merit Melin

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

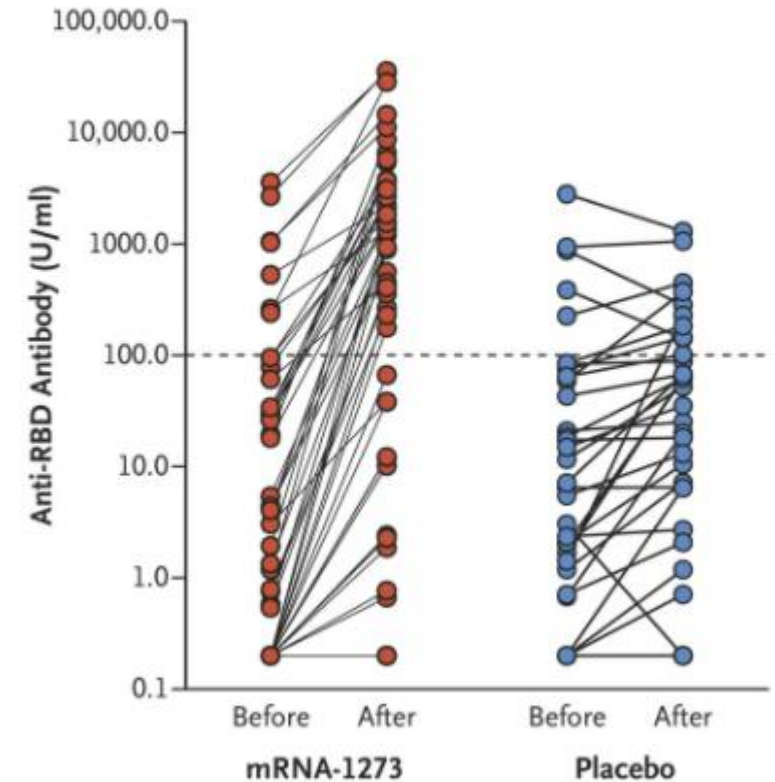
# Kysymykset

- Kuinka kauan immuniteetti säilyy koronavirus**rokotteen** saaneilla
- Mitä uutta tietoa on kolmannen rokoteannoksen käytöstä tehosteena

# EMA kokouksen tiedotustilaisuus 5.10.2021

- Immuunipuutteisille kolmas annos (Comirnaty, Spikevax) **perusrokotussarjan täydentämiseksi** perusteltua.
- Kolmas annos vähintään 28 päivää toisen rokoteannoksen jälkeen.
- Kolmas annos tuottaa vasteen ainakin osalla niistä potilaista, joilla kahdella rokoteannoksella ei saada riittävää vastetta. EMA seuraa kolmannen annoksen vaikutusta suojatehoon.
- [Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. N Engl J Med 2021;385:1244-1246.](#)
- [Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2021;385:661-662.](#)

B Anti-RBD Antibodies before and after Third Dose



# EMA kokouksen tiedotustilaisuus 5.10.2021

- Pfizer–BioNTech COVID-19-rokotteen tehosteannokselle haettu myyntilupaa  $\geq 16$ -vuotiailla, annettavaksi 6kk perusrokotussarjan jälkeen.
- EMA:n tulkinta on, että aikuisilla (18-vuotiaat ja vanhemmat) kolmas rokoteannos (Comirnaty) **immuunivasteen tehostamiseksi** on turvallista kun toisesta rokoteannoksesta on kulunut vähintään puoli vuotta.
- EMA ei katso voivansa antaa suositusta siitä, millä aikataululla ja kenelle tehosterokotuksia tulisi antaa.
- Tehosterokottamisen tarpeesta voidaan päättää kansallisesti.
- Suositus tehosterokottamisen aikataulusta tulee EMA:n mukaan perustua tietoon
  - i) epidemiologisesta tilanteesta
  - ii) rokotteiden tehokkuudesta
  - iii) tehosterokottamisen turvallisuudesta (myokardiitin ja perikardiitin riski)

# FDA:n päätös tehosterokottamisesta 22.9.2021

- **Huom, FDA päätyi erilaiseen suositukseen kuin EMA**
- FDA arvioi Pfizer–BioNTech COVID-19-rokotteen tutkimustulosten lisäksi eri lähteistä kerättyä seurantatietoa rokotteiden tehokkuudesta USA:ssa ja kansainvälisesti, ml. CDC, UK ja Israel
- FDA päätti antaa suosituksen perustellen, että seuraavilla ryhmillä tehosterokotuksen hyöty on suurempi kuin mahdolliset rokottamiseen liittyvät haitat
  - Ikääntyneet,  $\geq 65$ -vuotiaat
  - Vakavan COVID-19 taudin riskiryhmiin kuuluvat 18-64-vuotiaat
  - 18-64-vuotiaat jotka altistuvat koronavirustartunnalle työpaikalla tai laitoksissa ja joilla on siten lisääntynyt riski vakavalle COVID-19 taudille\*

\*) mm. terveydenhuollon työntekijät, opettajat ja päivähoitoalan työntekijät, päivittäistavarakaupan työntekijät ja kodittomien turvakodeissa tai vankiloissa olevat

# Pfizer–BioNTech COVID-19-rokotteen tutkimustulokset tehosteannoksesta

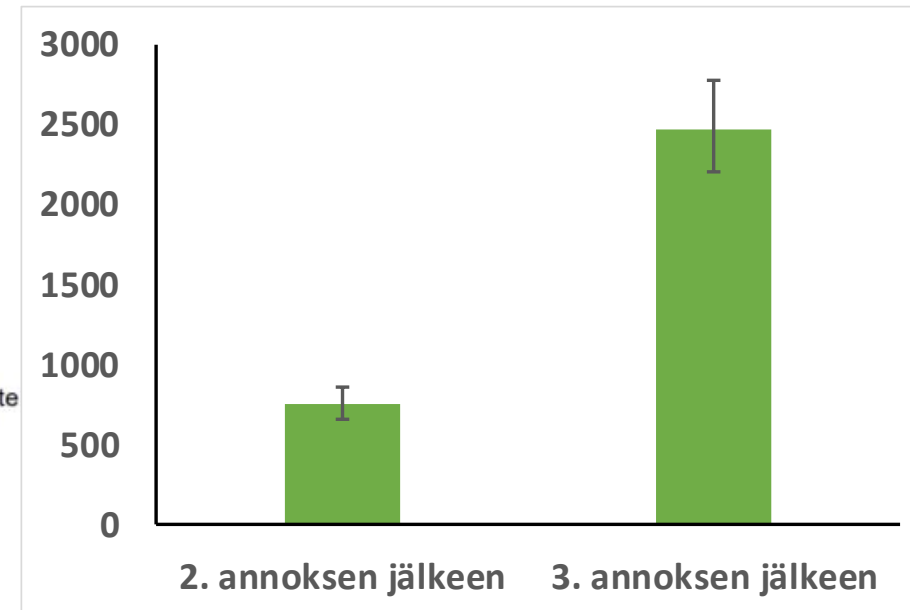
- Immuunivasteita arvioitiin, 18-55-vuotiailla (n=210), jotka saivat yhden tehosteannoksen noin 6kk toisen annoksen jälkeen.
- Vasta-ainevastetta 1kk kahden annoksen primaarisarjan jälkeen verrattiin vasta-ainevasteseen 1kk tehosteannoksen jälkeen
- Vasta-ainevaste (IgG) tehosterokotteen jälkeen oli voimakkaampi (jopa 3x) kuin toisen rokotuksen jälkeen mitattu vaste (**huom! Kun toinen annos annettu 3 viikon annosvälillä**).
- Neutraloivia vasta-aineita tutkittu pienemmillä otoksilla
  - 18-55-vuotiaat, n=11
  - 65-85-vuotiaat, n=12
- Neutraloivia vasta-aineita muodostui tehosteannoksen jälkeen yhtä hyvin ikääntyneillä kuin nuoremmilla

# Geometric Mean Ratio of Neutralization Titers Non-inferiority Criterion (Post-dose 3 vs. Post-dose 2) was Met, with Titers ~3-fold Higher

## Pfizer-BioNTech COVID-19-rokote

### Booster Evaluable Immunogenicity Population

Assay	N	1 Month Post Booster (Dose 3)	1 Month After Dose 2	1M Post Booster/1M PD2 <sup>a</sup>	
		GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMR (97.5% CI)	Met NI (Y/N)
SARS-CoV-2 neutralization assay - NT50 (titer)	210	2476.4 (2210.1, 2774.9)	753.7 (658.2, 863.1)	3.29 (2.76, 3.91)	Yes

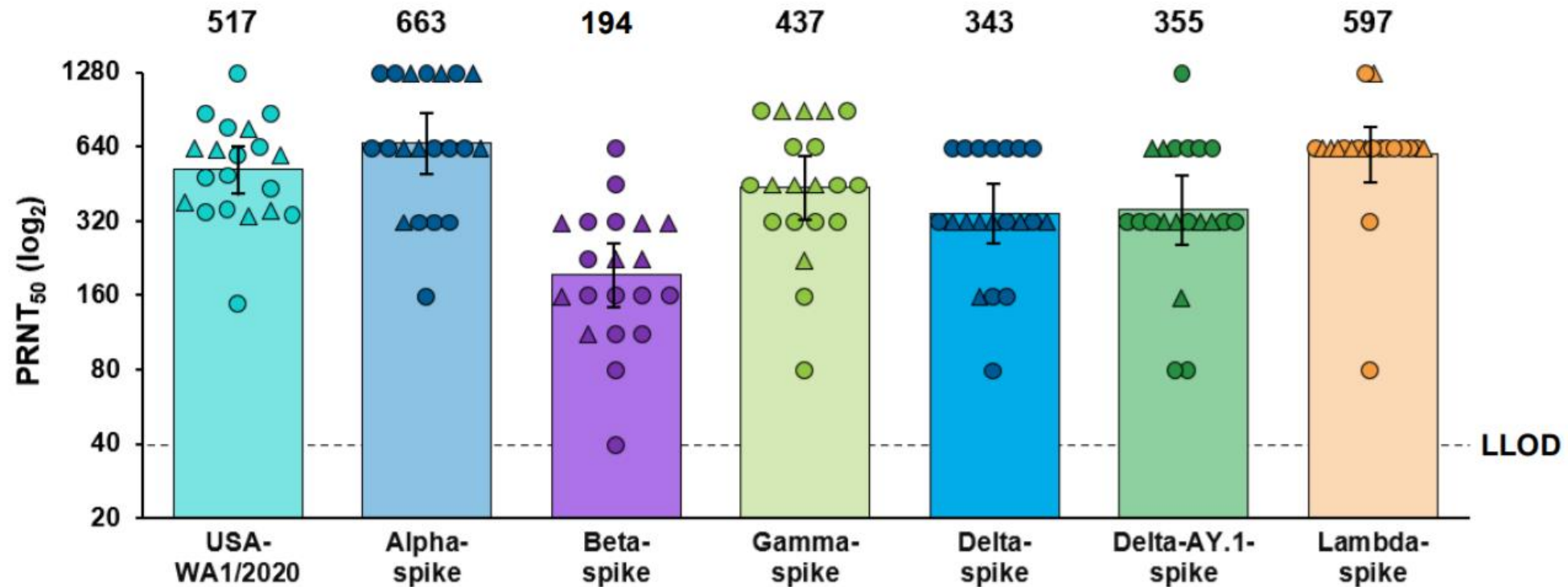


a. Noninferiority is declared if the lower bound of the 97.5% confidence interval is > 0.67 and the point estimate NT50 = 50% neutralizing titers (Booster Evaluable Immunogenicity Population)

<https://www.fda.gov/media/152240/download>

# BNT162b2-elicited Sera Effectively Neutralize a Broad Range of SARS-CoV-2 Spike Variants After 2 Doses

Viruses are isogenic, recombinant SARS-CoV-2 strains, with variant spike coding sequences on a common, USA-WA1/2020 genetic background



Circles: 2 weeks PD2

Triangles: 4 weeks PD2

Data from Liu et al., 2021, Nature DOI: ; L10.1038/s41586-021-03693-y; Liu et al., 2021 NEJM, DOI: 10.1056/NEJMc2102017;

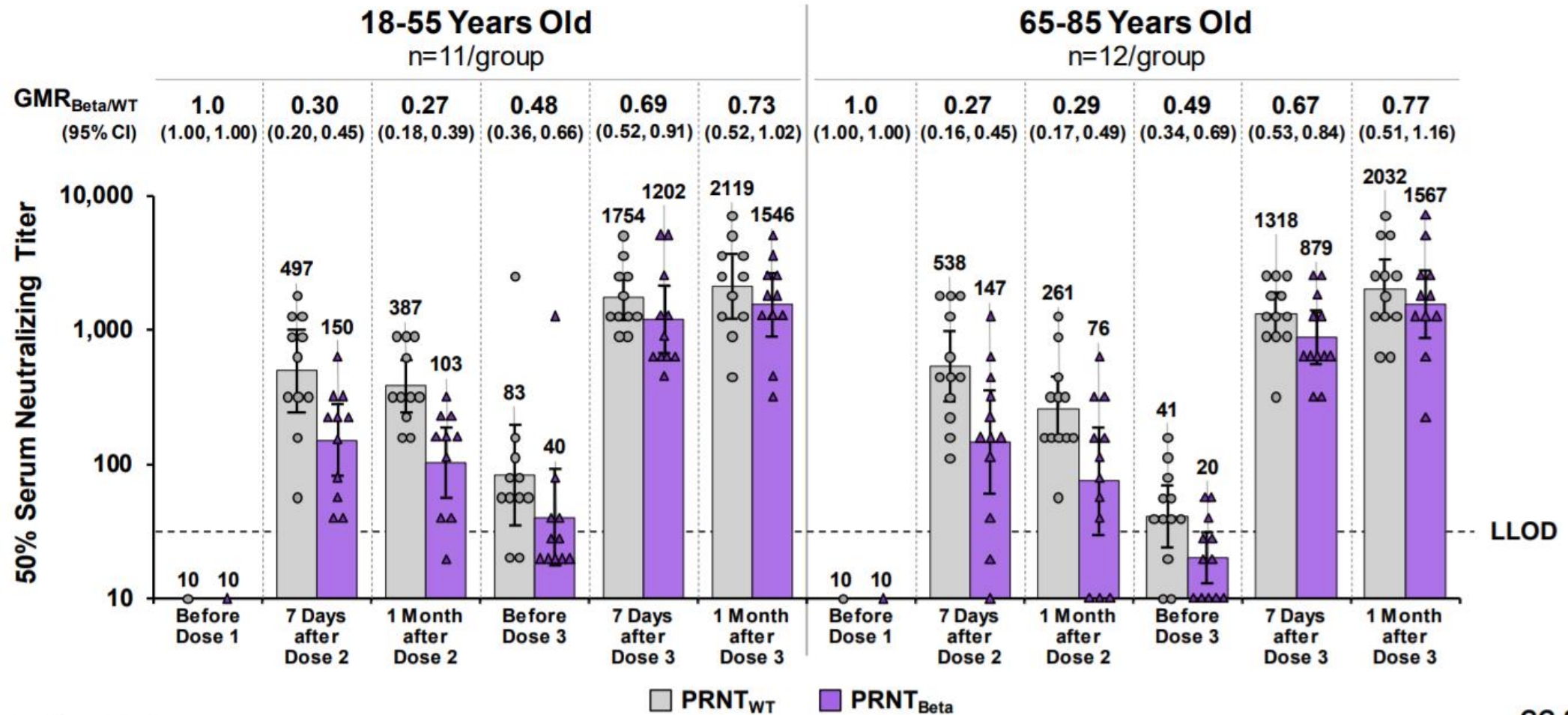
Delta-AY.1, Lambda data submitted for publication

CC-18

<https://www.fda.gov/media/152240/download>



# Post-dose 3 BNT162b2 GMTs Indicate a Substantial Boost and Reduced Gap Between WT and Beta Neutralization

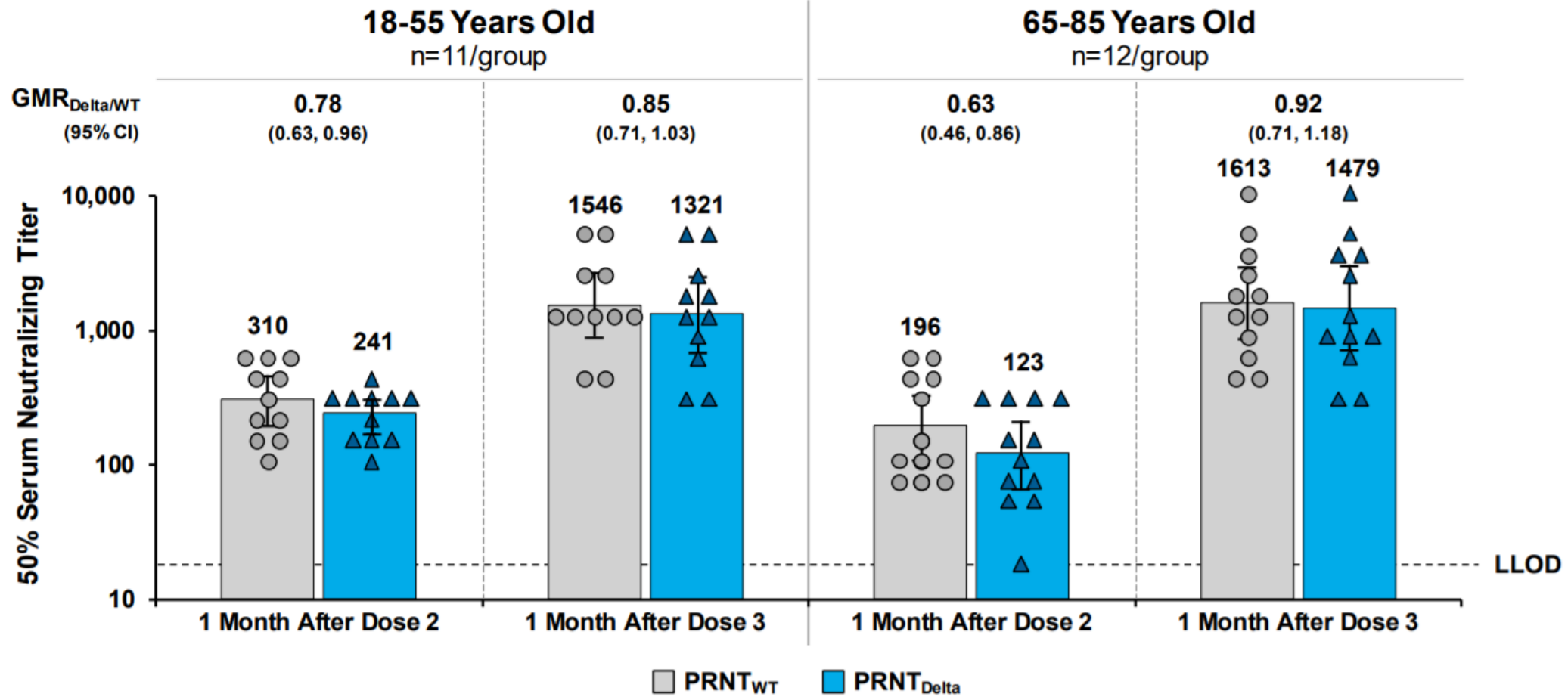


Submitted for publication.

CC-22

<https://www.fda.gov/media/152240/download>

# Post-dose 3 BNT162b2 GMTs Indicate a Substantial Boost to the Delta Variant Similar to Wild Type



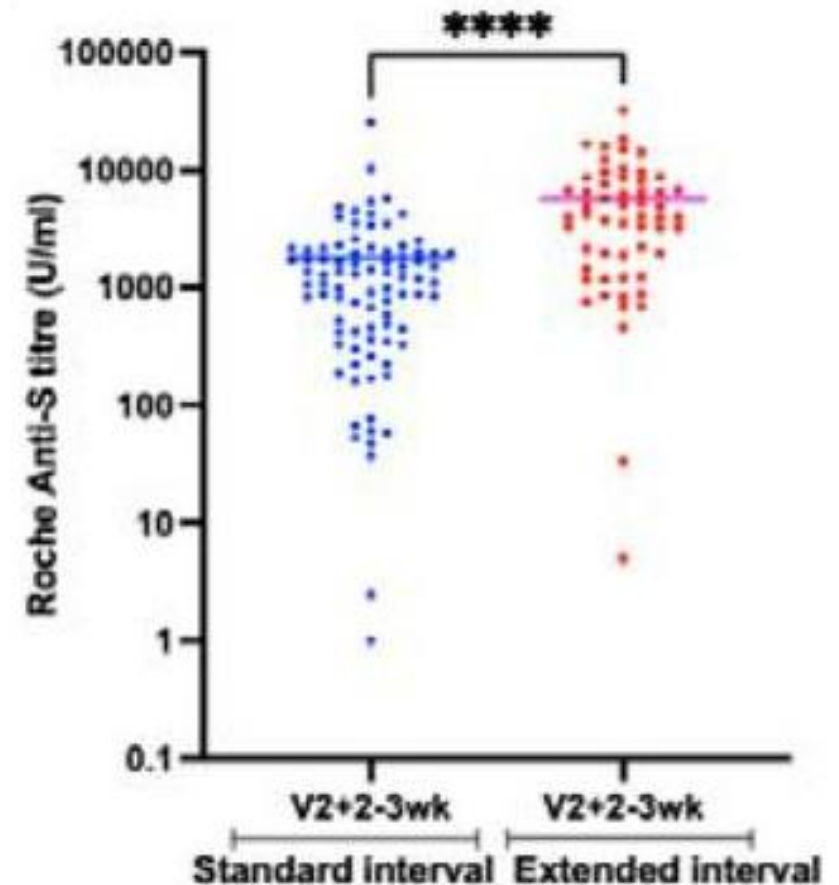
Submitted for publication.

CC-23

<https://www.fda.gov/media/152240/download>

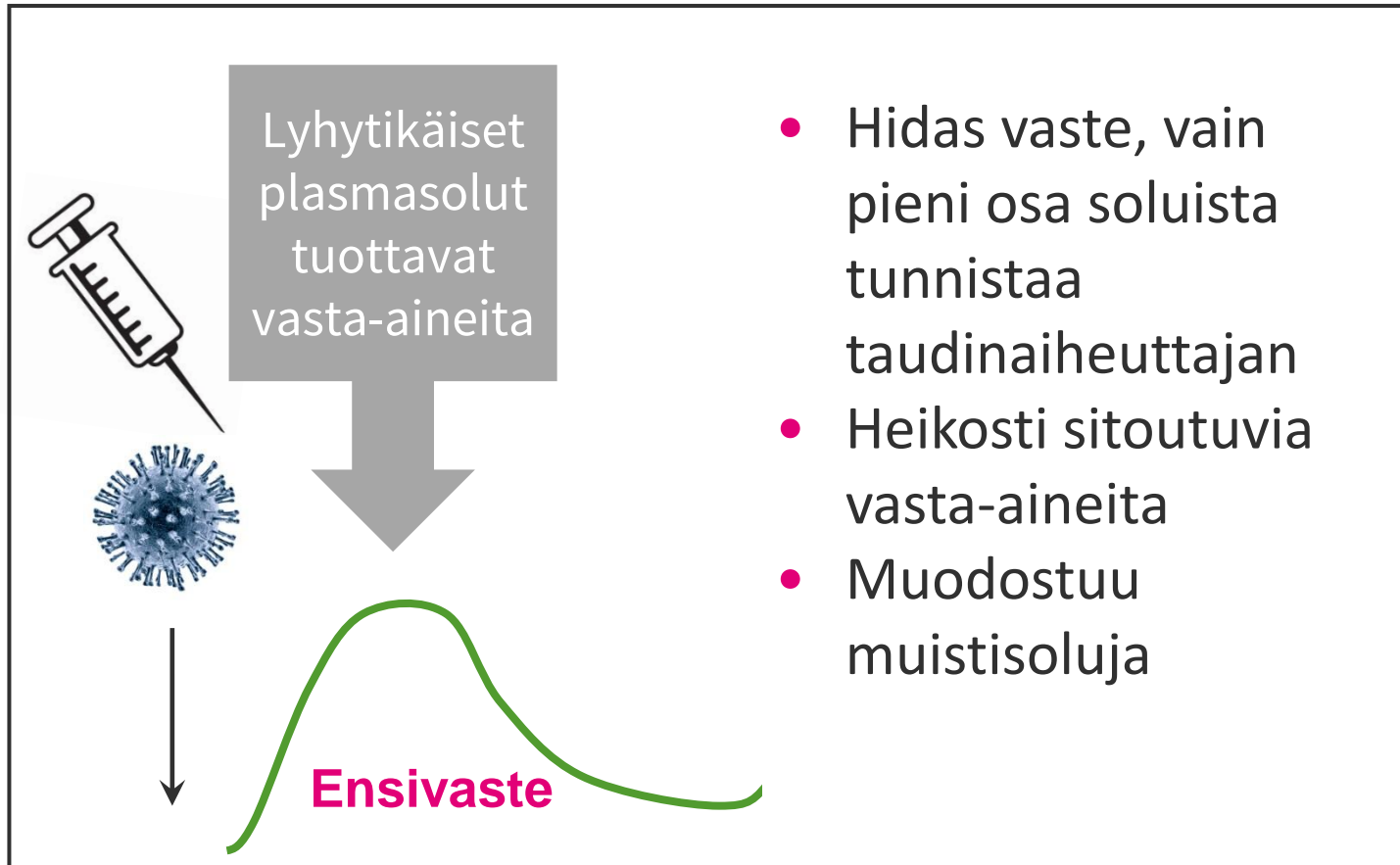
# Rokotusvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen ikääntyneillä

- [Bruton et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people. medRxiv 2021.05.15.21257017](#)
- N=172,  $\geq 80$ v, rokotettu 2 annoksella Comirnaty-rokotetta joko 3 viikon aikavälillä tai 12 viikon aikavälillä.
- Vasta-ainepitoisuudet olivat 3.5-kertaisia pidemmällä rokoteannosten aikavälillä.
- **Huom! Vertaa Pfizer–BioNTech -tutkimukseen, jossa tehosteannoksen jälkeen mitatut vasta-ainepitoisuudet (18-55-vuotiailla) olivat 3-kertaiset verrattuna 2. annoksen jälkeiseen vasteeseen kun 1. ja 2. annoksen väli oli 3 viikkoa**



# Ensivaste

Vasta-ainepitoisuus



# Tehostevaste

Vasta-ainepitoisuus

- Nopea vaste, muistisolut aktivoituvat
- Voimakkaasti sitoutuvia vasta-aineita
- Muodostuu muistisoluja
- Muodostuu pitkäikäisiä plasmajoukkoja



B-muistisolut  
(aktivoituneet)  
tuottavat vasta-  
aineita

Pitkäikäiset  
plasmajoukot  
tuottavat  
vasta-aineita

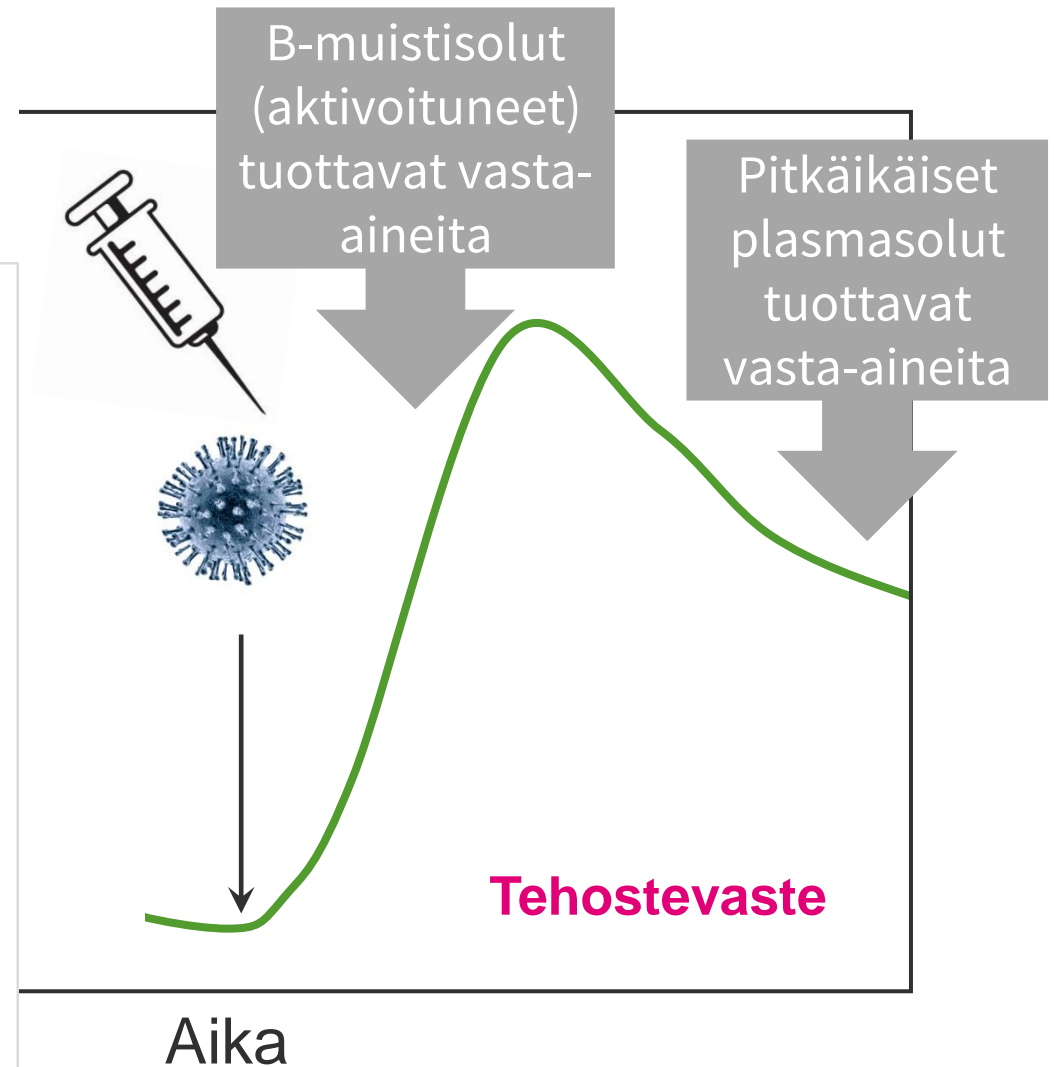
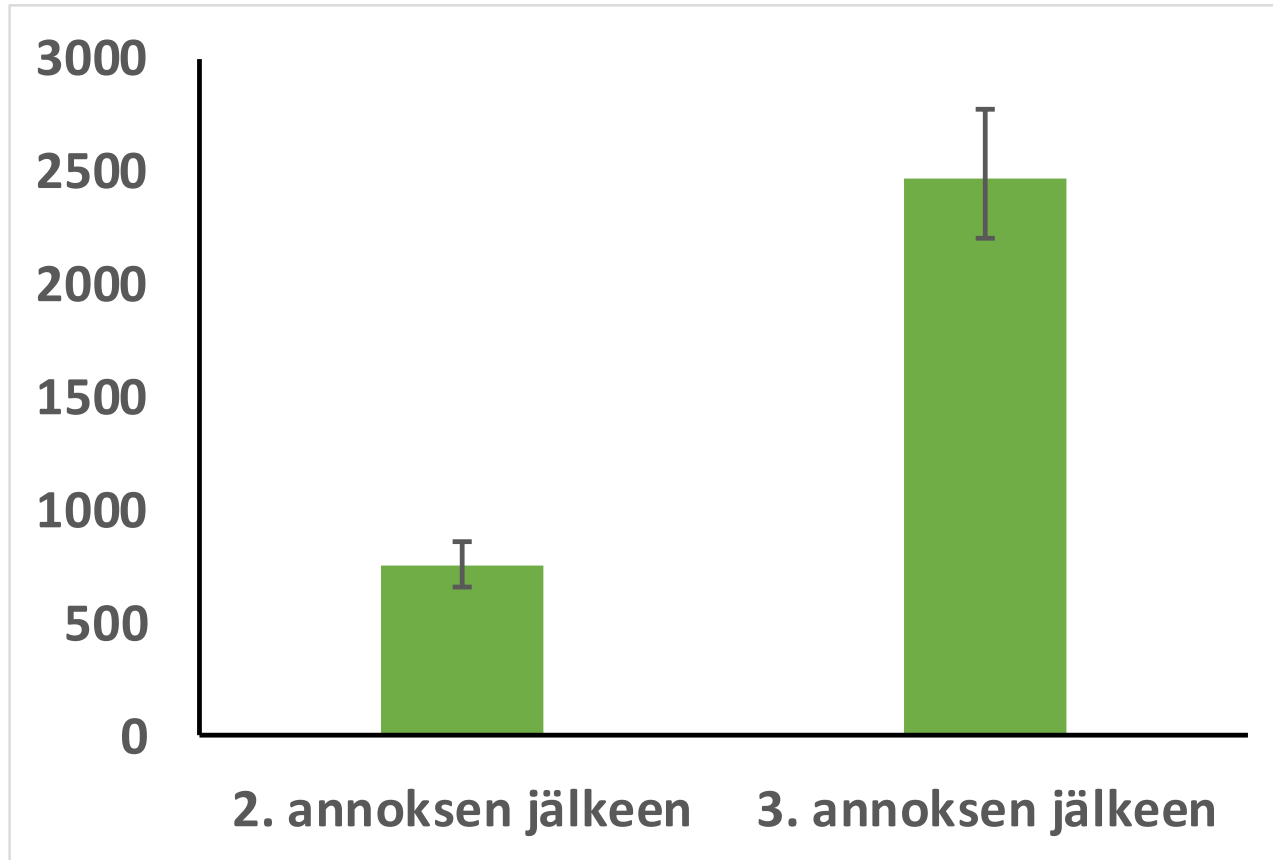
Tehostevaste

Aika

**Tehostevasteen  
aikaansaamiseksi tarvitaan  
riittävä aikaväli  
rokoteannosten välillä (3-4kk)**

# Tehostevaste

Kun 1. ja 2. annoksen väli 3 viikkoa ja 2. annoksen ja tehosterokotteen annosväli 6kk:



# Johtopäätöksiä Pfizer–BioNTech COVID-19-rokotteen tehosteannoksen tutkimustuloksista

- Vasta-ainevaste kolmannelle rokoteannokselle on voimakkaampi (jopa 3x) kuin toisen rokotuksen jälkeen mitattu vaste.
- Tutkimuksessa toinen annos annettu lyhyellä annosvälillä, mikä vaikuttaa siihen, että vaste toiselle annokselle jää matalammaksi kuin jos annosväli olisi ollut pidempi.
- Koska tehosteannoksella saadaan aikaiseksi huomattavan korkeat vasta-ainetasot, on todennäköistä että vasta-aineet myös säilyvät kauemmin verenkierrossa.
- Tehosterokotuksen vaikutusta vasta-ainevasteeseen tutkittiin EMA:n arvioimassa Pfizer–BioNTech COVID-19-rokotteen tutkimuksessa vain 18-55-vuotiailla.
- Ikääntyneiden vasteesta toistaiseksi vähän tietoa, alustavien tutkimustulosten perusteella myös ikääntyneillä hyvä vaste tehosteannokselle; vasta-aineet neutraloivat myös muuntuneita viruksia yhtä hyvin ikääntyneillä kuin nuoremmilla.
- Vasta-aineiden kinetiikkaa ja säilymistä tärkeää seurata eri ikäryhmissä ja eri rokotteilla ja rokotusaikatauluilla.

# Vasta-aineiden pitoisuus laskee

- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)
- [Pegu et al. Durability of mRNA-1273 vaccine–induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science, 17 Sep 2021, Vol 373, Issue 6561, pp. 1372-1377](#)
- [Naaber et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health, Sept 6, 2021](#)

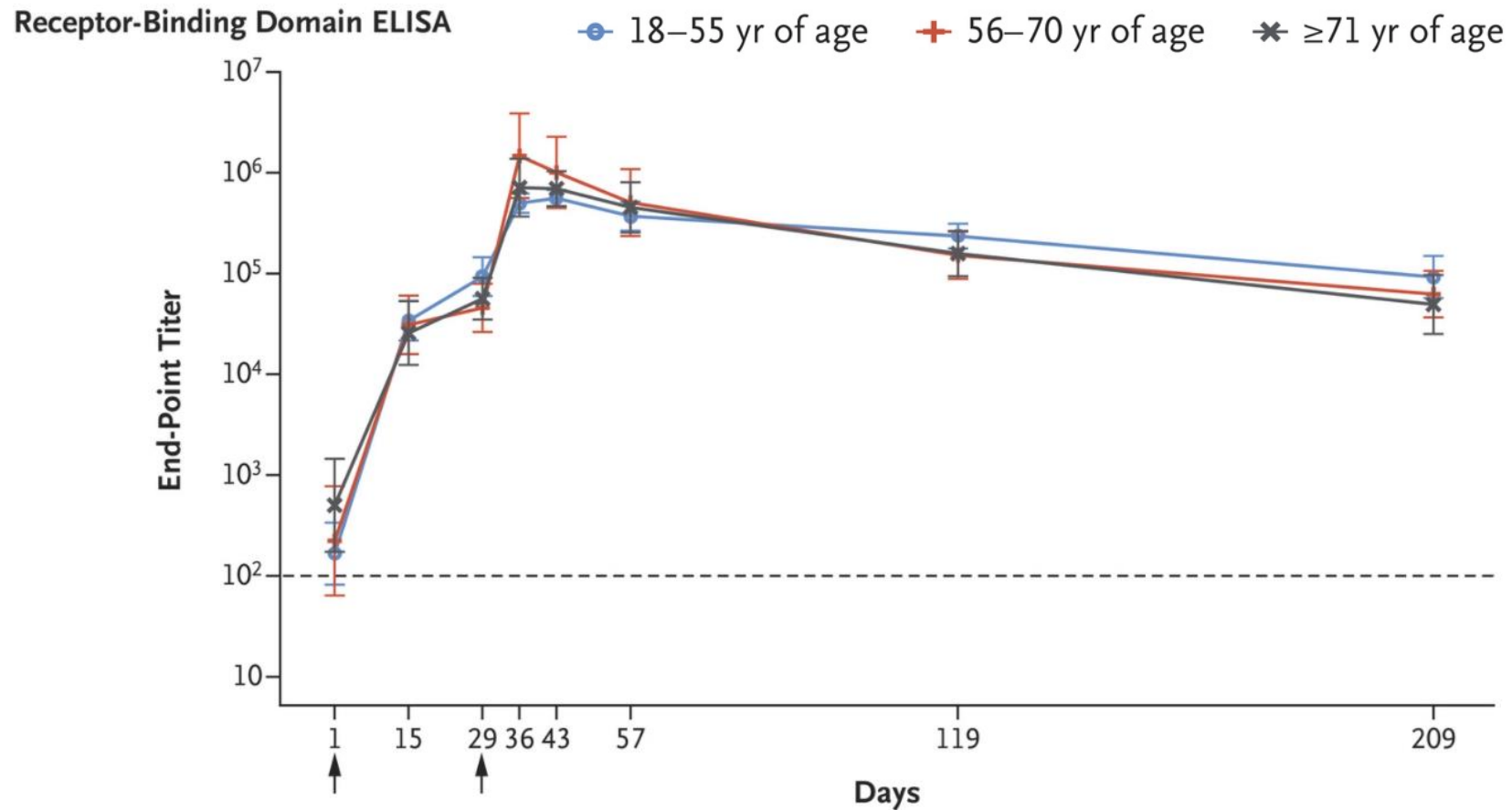


# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)
- [Pegu et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science, 17 Sep 2021, Vol 373, Issue 6561, pp. 1372-1377](#)
- Spikevax, rokotusaikataulu kaksi annosta 4 viikon välein, n=33
- Ikäryhmät 18-55, 56-70 ja >70
- IgG vasta-aineiden ja neutraloivien vasta-aineiden määrä odotetusti laski kuuden kuukauden seurannan aikana, mutta kaikki tutkittavat olivat edelleen seropositiivisia.
- Neutraloivien vasta-aineiden määrä oli matalampi yli 56-vuotiailla verrattuna sitä nuorempiin.
- Neutraloivien vasta-aineiden määrä muuntuneita viruksia vastaan matalampi, erityisesti betavariantin kohdalla.

# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

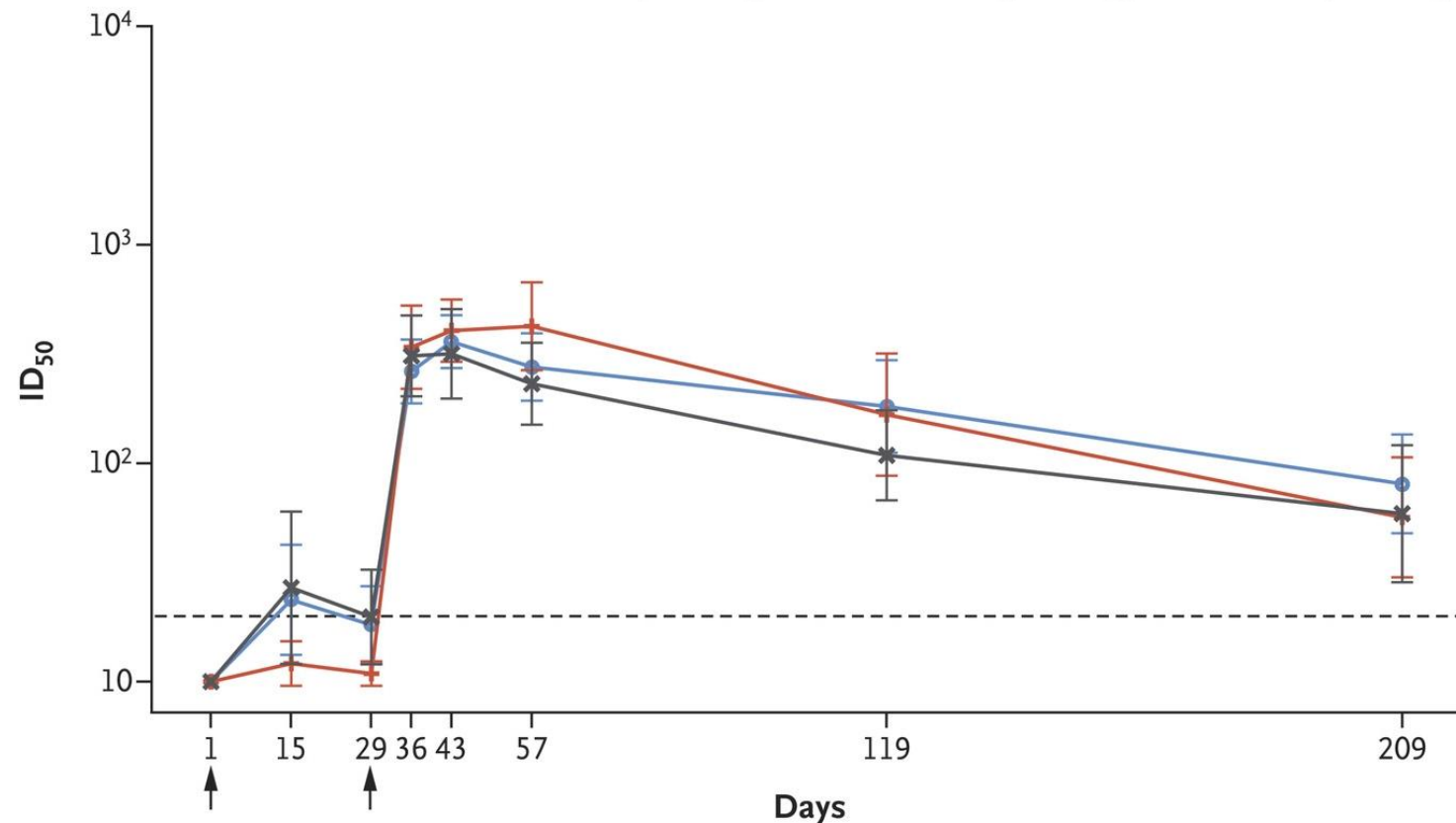
- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)



# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

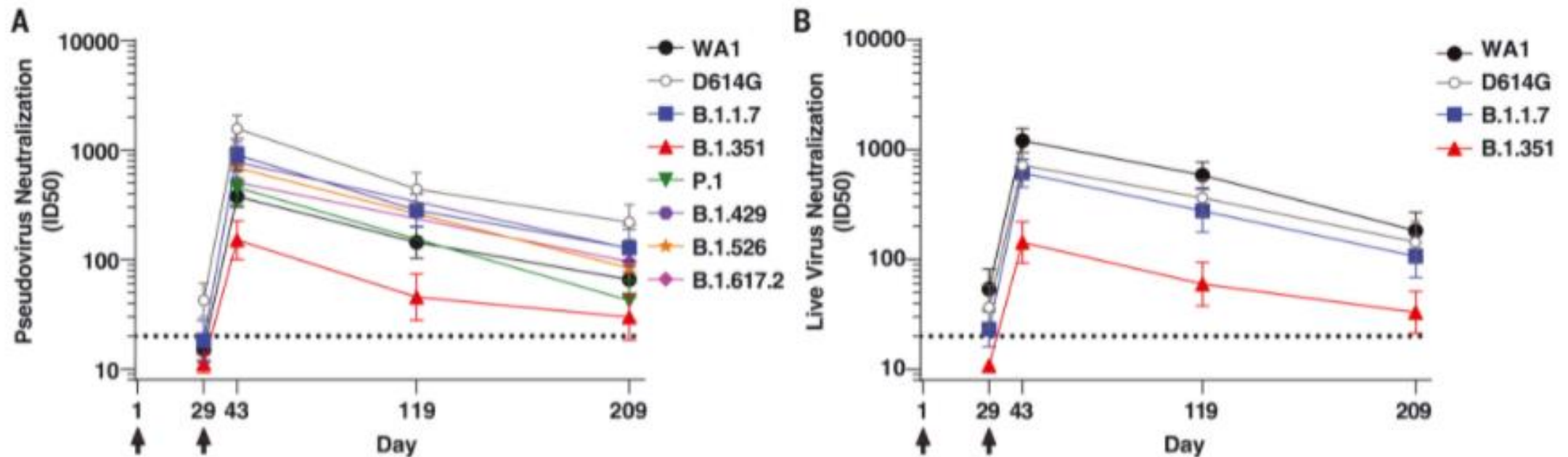
- [Doria-Rose et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. N Engl J Med 2021; 384:2259-2261 June 10, 2021](#)

**B Pseudovirus Neutralization Assay**    ● 18–55 yr of age    + 56–70 yr of age    \* ≥71 yr of age



# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Pegu et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science, 17 Sep 2021, Vol 373, Issue 6561, pp. 1372-1377](#)



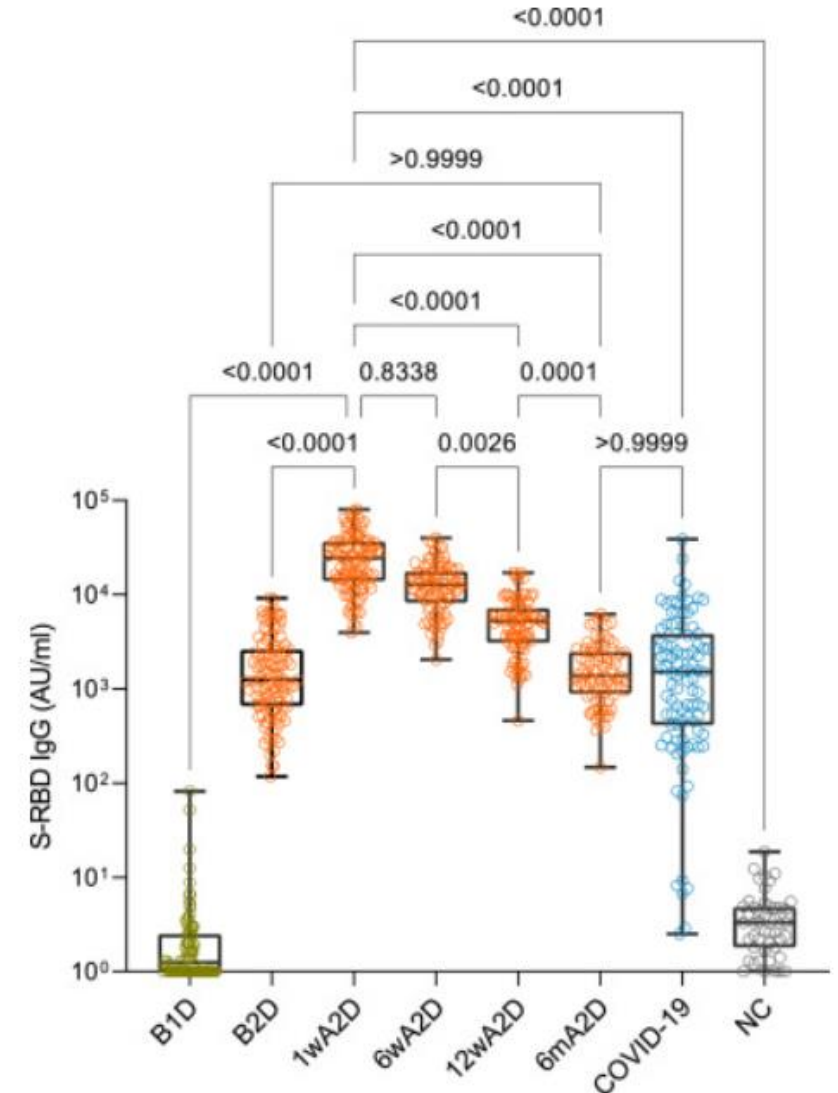
B.1.1.7=Alpha

B.1.351=Beta

B.1.617.2.=Delta

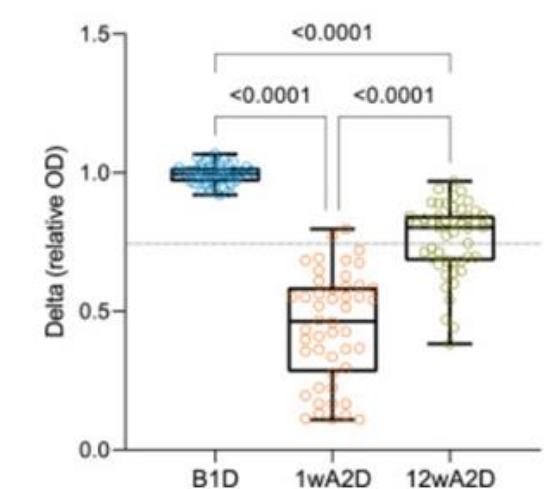
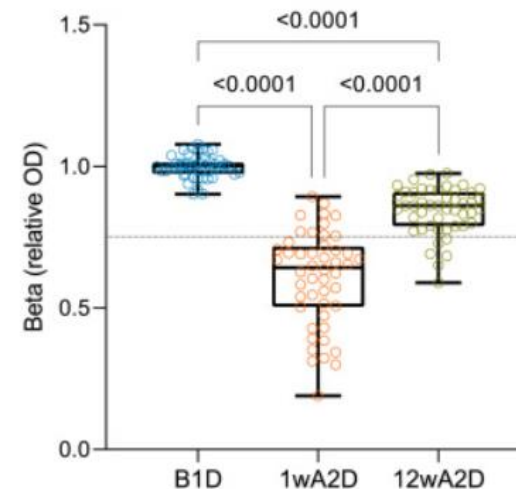
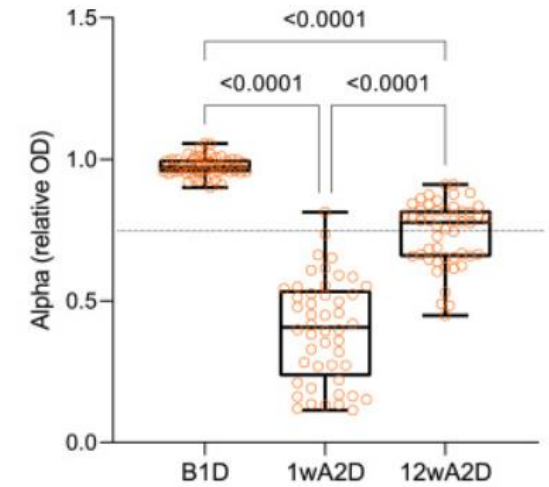
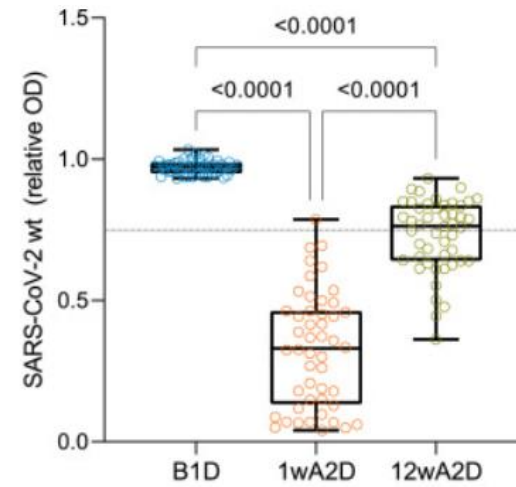
# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Naaber et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health, Sept 6, 2021](#)
- Comirnaty, rrokotusaikataulu kaksi annosta 3 viikon välein, n=122
- Rokotettujen ikä 21-69 vuotta
- Vertailuryhmänä taudin sairastaneet n=97
  - [Naaber et al. PloS One Oct 27, 2020](#)
  - Vakava, sairaalahoitoa vaatinut tauti 20%:lla
  - Näytteet kerätty 7-57 päivää oireiden alkamisesta, mediaani 28



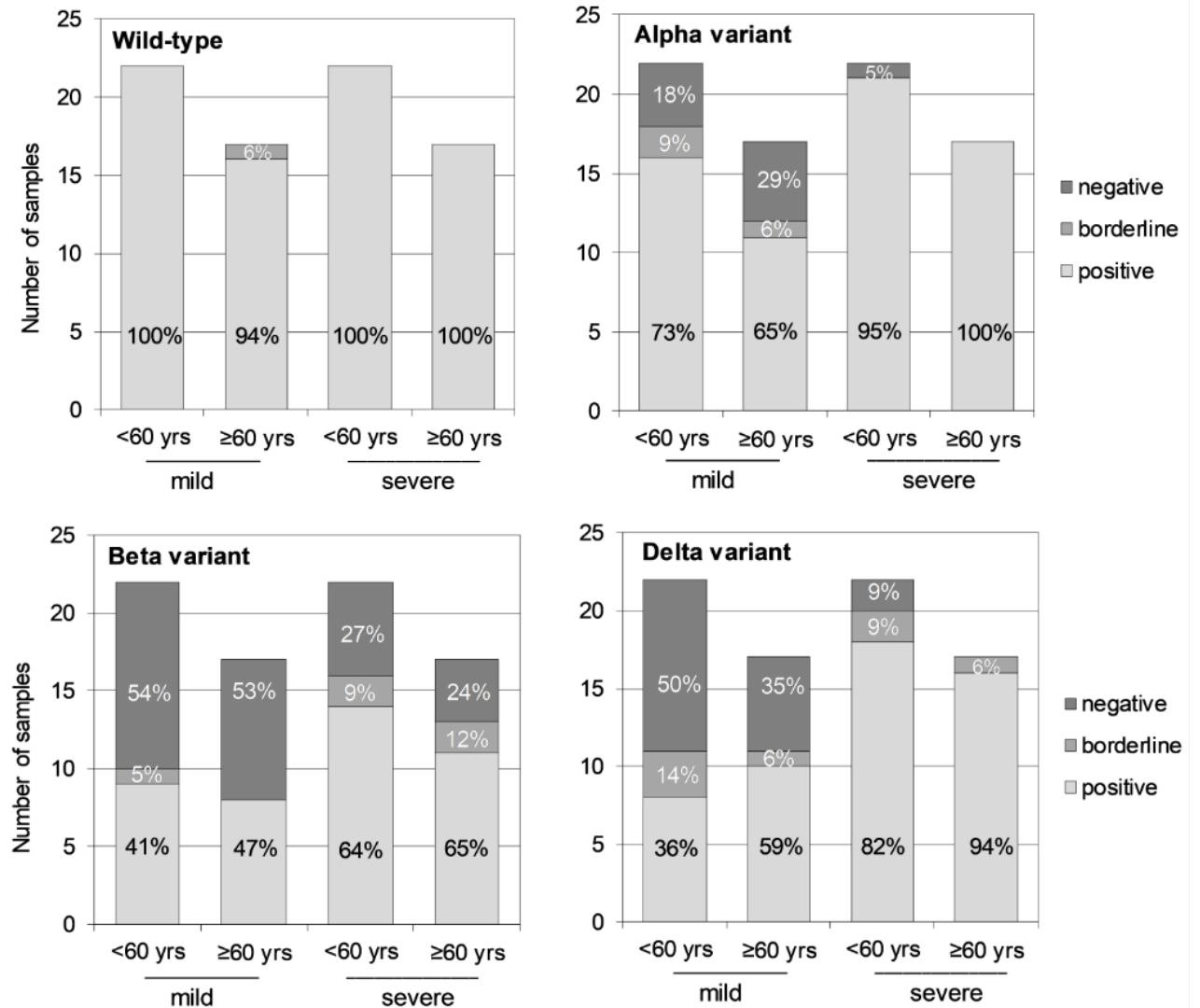
# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Naaber et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health, Sept 6, 2021](#)
- Funktionaalinen menetelmä mittaa vasta-aineiden kykyä estää piikkiproteiinin sitoutumista kohdereseptoriin (ACE)
- n=48-49



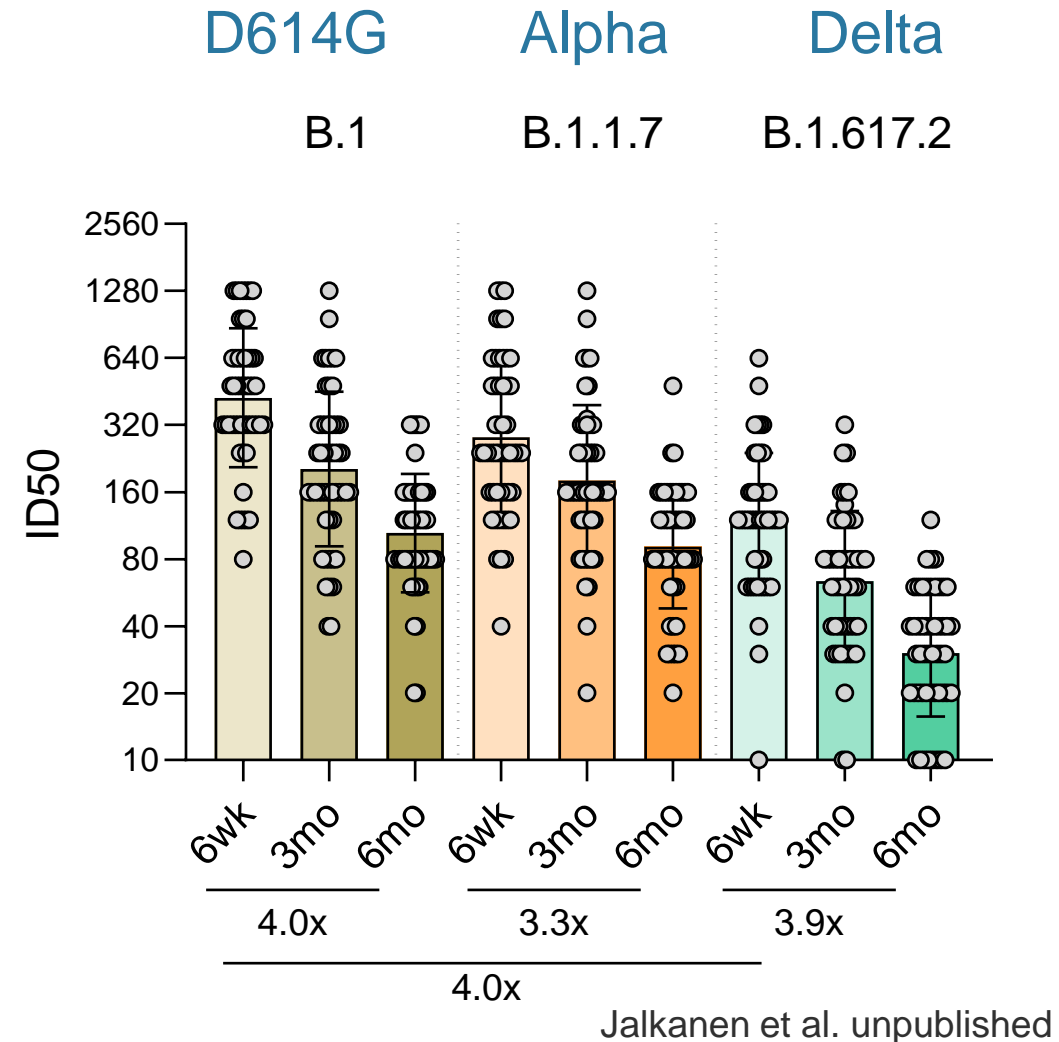
# Immunitetin säilyminen infektion jälkeen

- THL:n tutkimuksessa samansuuntaiset tulokset neutraloivien vasta-aineiden hiipumisesta sairastetun taudin jälkeen eri virusmuunnoksille
- Kun vasta-aineiden määrä on matalampi (lievän taudin sairastaneet) pienemmällä osalla neutraloivia vasta-aineita virusvariantteja vastaan vuoden päästä tartunnasta
- [Haveri et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. Eur J Immunol, 2021 Sep 27.](#)



# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

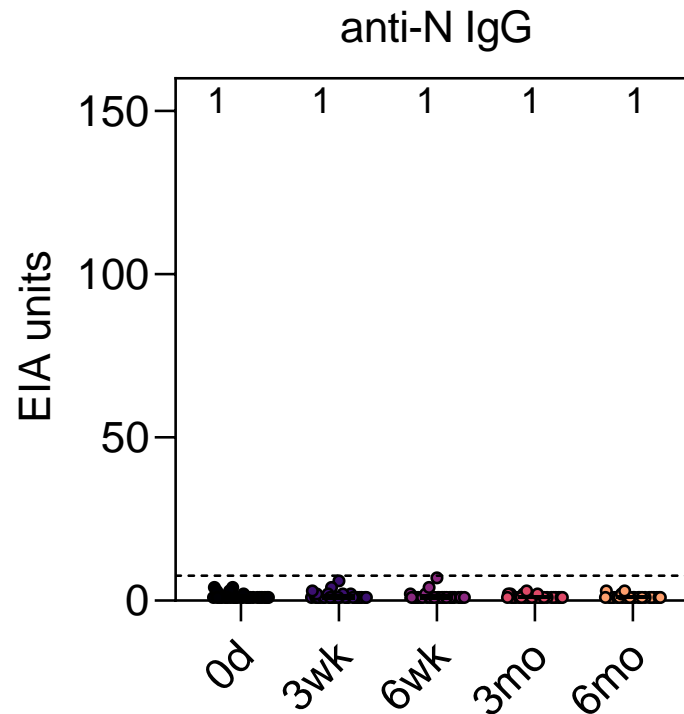
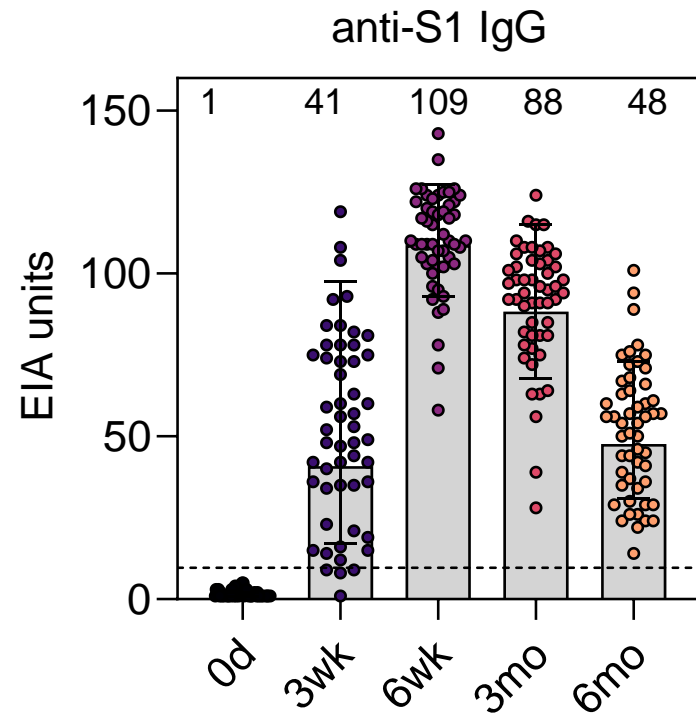
- Ilkka Julkusen tutkimusryhmä on seurannut rokotevasteita terveydenhoitohenkilökunnalla, joka on saanut kaksi Comirnaty-rokoteannosta 3 viikon rokotusvälillä (n=52)
- [Jalkanen et al. COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. Nat Commun. 2021 Jun 28;12\(1\):3991.](#)
- Uusimmat tulokset kertovat vasta-aineiden säilyvän suurella osalla puolen vuoden ajan
- **85%:lla oli 6kk kuluttua rokottamisesta deltavarianttia neutraloivia vasta-aineita** (tiitteri  $\geq 20$ )





# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- Vasta-aineiden määrä laskee, mutta edelleen kaikki positiivisia 6kk kohdalla

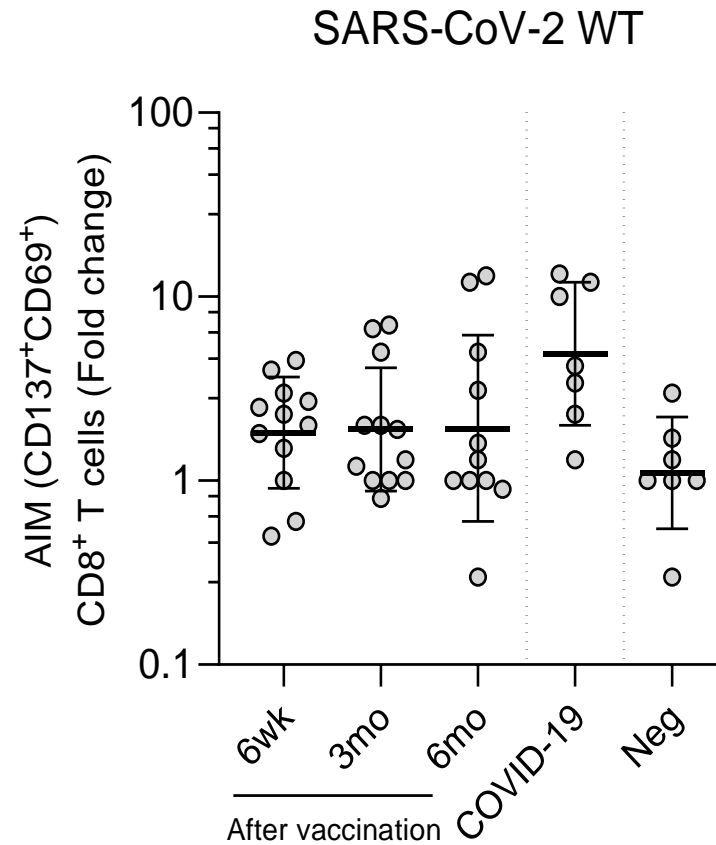
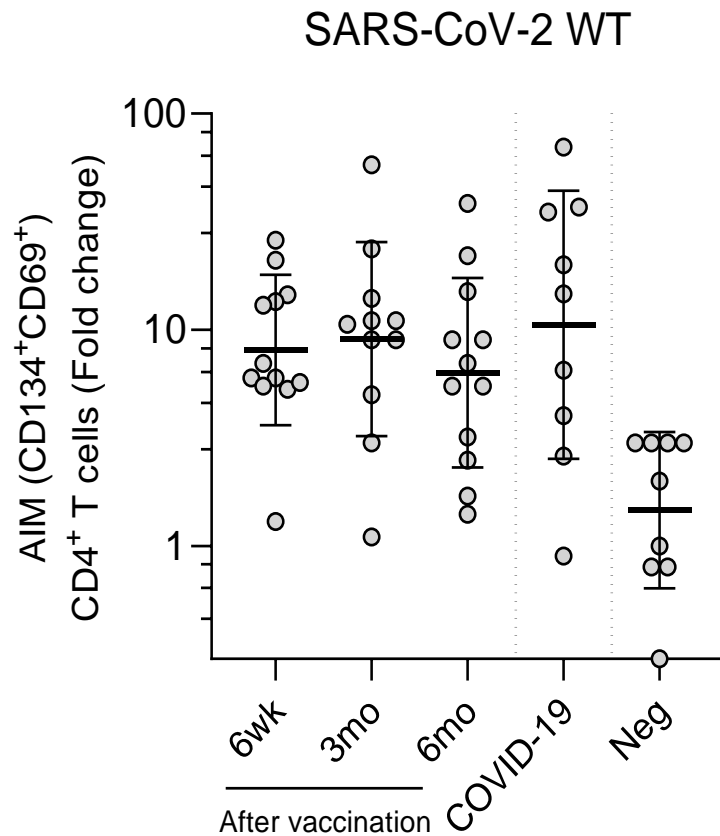


- Piikkiproteiini vasta-aineet (anti-S1 IgG) puolittuvat puolen vuoden seurannan aikana
- Kenelläkään ei tartunnasta kertovia nukleoproteiini-vasta-aineita (anti-N IgG)

Jalkanen et al. unpublished

# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

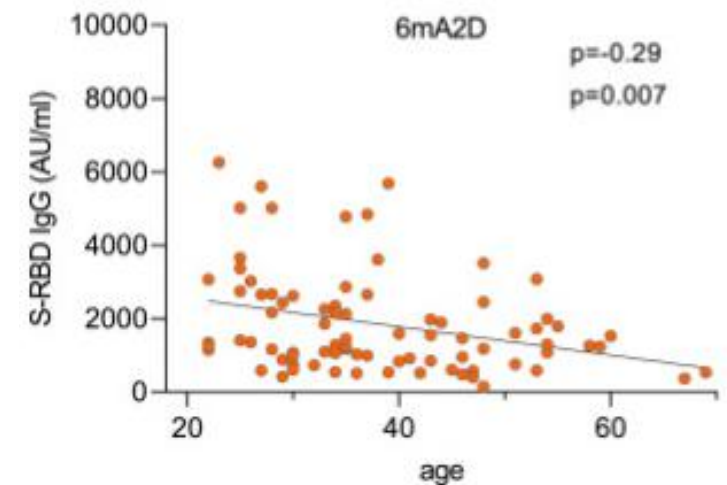
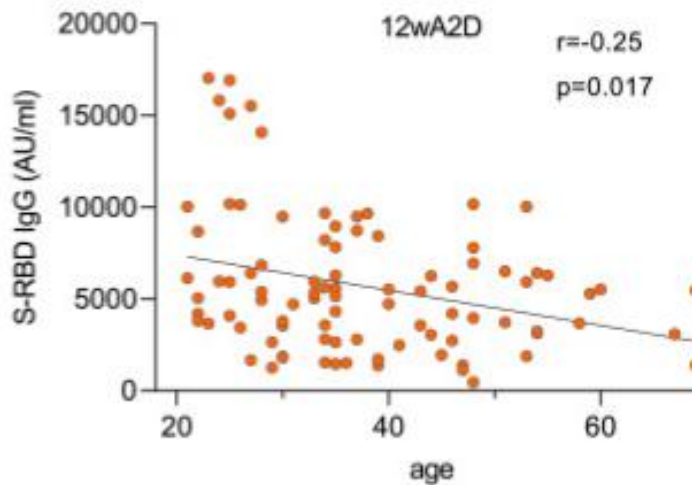
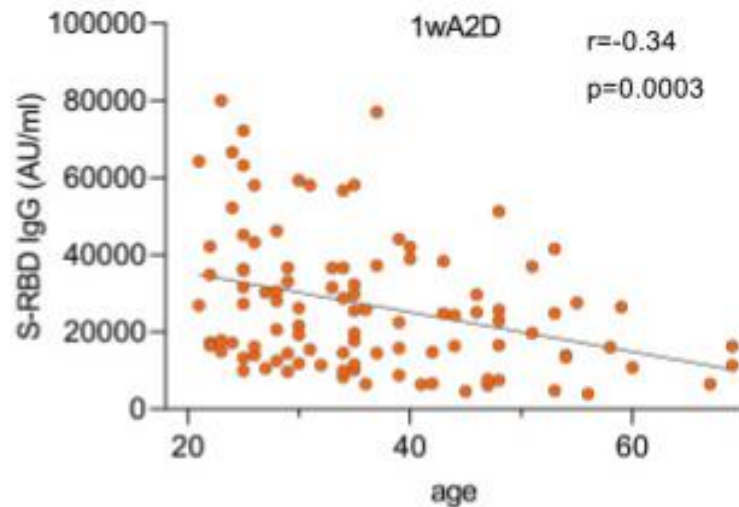
- T-soluvaste säilyy puolen vuoden seurannan ajan



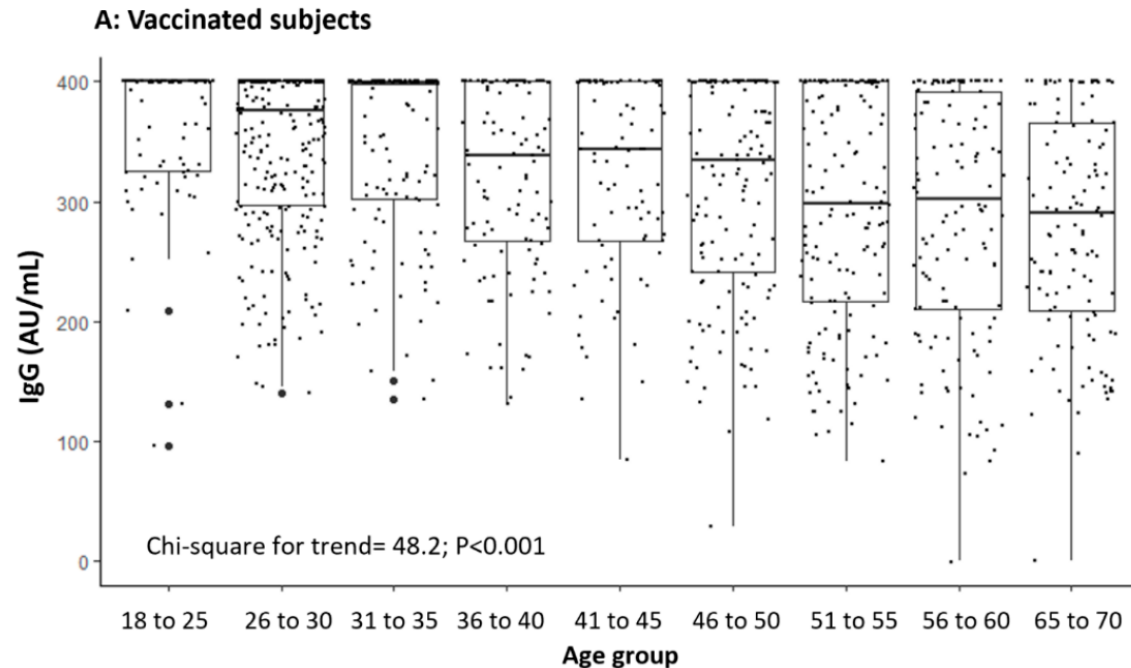
Jalkanen et al. unpublished

# Immunitetin säilyminen rokottamisen jälkeen

- [Naaber et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. The Lancet Regional Health, Sept 6, 2021](#)
- Ikä vaikutti voimakkaasti rokotevasteeseen ja vasta-aineiden (IgG) säilymiseen



# Vaste rokotteelle on ikäriippuvainen



- Ikä vaikuttaa [tilastollisesti merkitsevästi] vasta-ainevasteeseen, mutta myös yksilöiden välillä eroja.
- [Amodio et al. Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in a Large Cohort of Vaccinated Subjects and Seropositive Patients. Vaccines, July 1, 2021, 9, 714.](#)

# Annosvälin vaikutus vasta-ainevasteeseen

- Pidemmällä rokotusvälillä (6-14 vikkoa) saatiin (Comirnaty-rokotteella) kaksinkertaiset neutraloivien vasta-aineiden pitoisuudet verrattuna lyhyempään rokotusväliin (2-5 viikkoa) variantteja, myös deltavarianttia vastaan.
  - [Payne et al. Sustained T cell immunity, protection and boosting using extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine, SSRN; 2021](#)
  - Vasta-ainevasteessa tilastollisesti merkitsevä ero kun annosväli 4 viikkoa vs 10-12 viikkoa
- Ja toisaalta, vielä pidemmällä rokotusvälillä voidaan saavuttaa vielä paremmat vasteet
  - [Flaxman et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\). Preprints with the Lancet 28 Jun 2021](#)
  - Vasta-ainepitoisuudet kun (Vaxzevria) rokotusväli
    - 8-12 viikkoa, IgG 923 [IQR 525-1764]
    - 15-25 viikkoa IgG 1860 [IQR 917-4934]
    - 44-46 viikkoa IgG 3738 [IQR 1824-6625]

# Johtopäätöksiä immunitetin säilymisestä ja tehosterokottamisen merkityksestä

- Vasta-ainevaste koronavirusrokotteille jää ikääntyneillä heikommaksi ja vasta-aineiden määrä laskee nopeammin kuin nuoremmilla
- Matalat vasta-ainetasot eivät riitä neutraloimaan muuntuvia viruksia – tällä on todennäköisesti merkitystä suojalle tartuntaa vastaan, mutta suoja vakavaa tautia vastaan voi silti säilyä
- Lyhyellä annosvälillä rokotevaste jää heikommaksi, tehostevaste kolmannelle annokselle puolen vuoden päästä annettuna on voimakas – alustavien tulosten perusteella todennäköisesti myös ikääntyneillä
- Kun perussarjan rokotusten annosväli on pidempi – toisella annoksella saadaan jo aikaiseksi tehostevaste (sitä parempi, mitä pidempi annosväli)
- Kun vasta-aineiden määrä korkea perussarjan jälkeen, on odotettavaa, että vasta-aineet myös säilyisivät pidempään – tästä ei kuitenkaan ole seurantatietoa
- Tehosterokottamisesta **immunitettitutkimusten perusteella** ensisijaisesti hyötyä niille, joilla vaste perusrokotussarjan jälkeen jää heikommaksi: i) henkilöt joilla on immuunivastetta heikentävä sairaus tai lääkitys ii) lyhyellä annosvälillä rokotetut iii) ikääntyneet