

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210052

SARS-CoV-2-vacciner

Thomas Benfield¹ & Jannik Helweg-Larsen²

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Amager og Hvidovre Hospital, 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

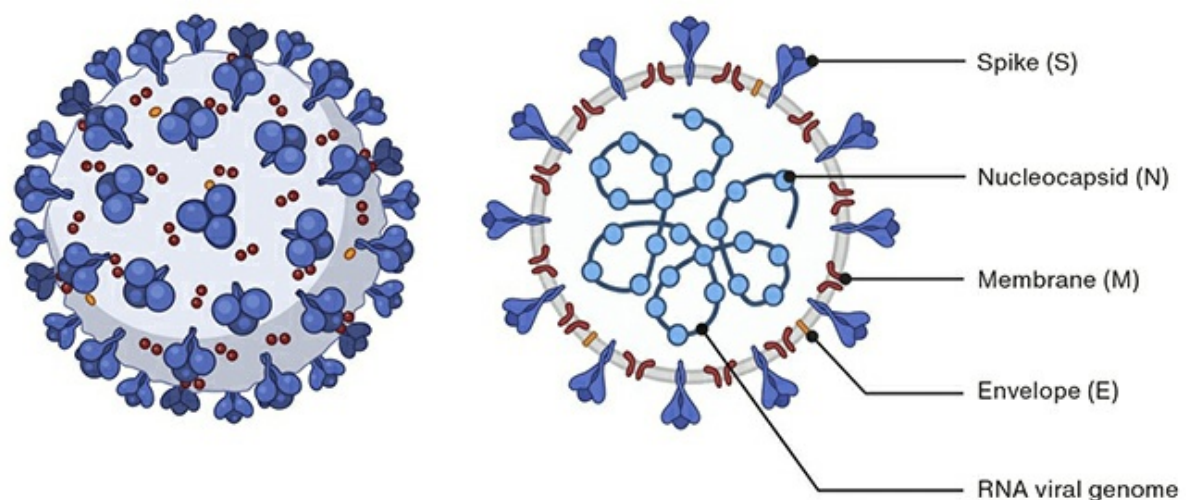
Ugeskr Læger 2021;183:V01210052

HOVEDBUDSKABER

- Kun en vaccine kan kontrollere COVID-19-pandemien.
- Der er 20 vacciner i fase III-udvikling
- Tolv vacciner er i brug globalt – tre (fire) i Danmark p.t.

SARS-CoV-2 indeholder et RNA-genom med 12 proteinkodende open reading frames. De vigtigste fire strukturelle proteiner er spike (S), envelope (E), nucleocapsid (N) og membran (M). S, E og M udgør viruskappen, mens N indeholder RNA-genomet (**Figur 1**) [1]. Spike er det dominerende overfladeprotein og det primære mål for neutraliserende antistoffer.

FIGUR 1 SARS-CoV-2-struktur.



Gengivet med tilladelse fra biorender.com.

Efter epidemierne med SARS-CoV og Middle East Respiratory CoV har bl.a. de amerikanske sundhedsmyndigheder udviklet forskningsprogrammer, som er målrettet udviklingen af vacciner mod coronavirus og andre virus med pandemisk potentiale [2-4]. Udviklingsarbejdet muliggjorde en hurtig respons i januar 2020, og i februar 2021 er mere end 200 studier af vacciner registreret, og 78 undersøges i kliniske studier,

hvoraf 20 er nået til fase III-studier (Tabel 1) [5, 6]. I denne artikel præsenteres vacciner, som enten er eller forventes godkendt i EU (mRNA, vektorbaserede og proteinbaserede) eller som er udbredt uden for EU (inaktiveret virus).

TABEL 1 Udvalgte vacciner mod SARS-CoV-2.

Vaccine (producent)	Antigen	Dosis	Vaccinations-interval, dage	Vaccine-effektivitet (spændvidde), %	Godkendelse	Klinisk studie, registreringsnummer ^a
<i>RNA-baseret</i>						
BNT162b2 (Pfizer/BioNTec)	mRNA kodende for spike-protein	30 µg	21	95 (90,3-97,6)	EMA, FDA	NCT04368728
mRNA-1273 (Moderna)	mRNA kodende for spike-protein	100 µg	28	94,1 (89,3-96,8)	EMA, FDA	NCT04470427
<i>Vektorbaseret, ikkerekopiationskompetent</i>						
ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/University of Oxford)	Chimpanseadenovirus kodende for spike-protein	5 × 10 ¹⁰ viruspartikler	28-84	62,1 (41,0-75,7)	England, Indien, Argentina, El Salvador, Den Dominikanske Republik	NCT04536051, NCT04516746, NCT04540393
Ad26.COV2.S (Janssen Vaccines)	Adenovirus kodende for spike-protein	5 × 10 ¹⁰ viruspartikler	Enkelt dosis	85	FDA	NCT04505722
<i>Inaktiveret virus</i>						
BBIBP-CoV (SinoPharm)	Inaktiveret SARS-CoV-2-virioner/ aluminiumhydroxid	?	28	-	Kina, Forenede Arabiske Emirater, Bahrain, Egypten	ChiCTR2000034780, NCT04612972, NCT04510207, NCT04560881
<i>Proteinbaseret</i>						
NVX-CoV2373 (Novavax)	Spike-protein->rosetter</> Matrix-M	5 µg protein/50 µg	21	-	Nej	NCT04583995, NCT04611802
<i>DNA</i>						
INO-4800 (INOVIQ)	DNA kodende for spike-protein	1 mg	28	-	Nej	NCT04642638

EMA = European Medicines Agency; FDA = Federal Drug Administration (USA).

a) NCT refererer til U.S. National Library of Medicine [7], ChiCTR refererer til Chinese Clinical Trial Register [8].

Rettelse pr. 12. marts 2021 til dosisangivelse for ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/University of Oxford).

RNA-BASEREDE VACCINER

To RNA-vacciner er godkendt af lægemiddelmyndighederne i en række lande: (BNT162b2 (Pfizer) og mRNA-1273 (Moderna) [6, 7]. I vaccinerne anvendes modificeret mRNA, som koder for fuldlængde-SARS-CoV-2 S, hvor aminosyresekvensen for begge er ændret to steder til prolin (en sekundær amin), som låser spike i præfusionskonformation [3]. Vaccinerne er stabiliseret i lipidnanopartikler, der også fungerer som adjuvans. Resultaterne af studierne respektive interimanalyse foreligger.

BNT162b2 (Pfizer/BioNTec)

I et fase III, randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindet studie blev effekten af vaccination med en dosis af 30 µg mRNA-vaccine undersøgt [9]. I studiet blev 43.448 personer randomiseret; 21.720 personer til at modtage BNT162b2 og 21.728 personer til placebo med 21 dages mellemrum. Inklusionskriterier var alder ≥ 16 år, rask eller stabil kronisk sygdom, herunder hiv, hepatitis B- og hepatitis C-infektion. Eksklusionskriterier var tidligere SARS-CoV-2-infektion, immunsuppressiv behandling eller immunkompromitterende sygdom. Det primære endepunkt var den beskyttende effekt af BNT162b2 mod bekræftet COVID-19 tidligst syv dage efter anden vaccinedosis. Et sekundært endepunkt var den beskyttende effekt af vaccinen mod alvorlig COVID-19. Medianobservationstiden efter først dosis var ca. to måneder. I observationsperioden, dvs. fra syv dage efter anden dosis, udviklede otte personer i den vaccinerede gruppe (3,6 pr. 1.000 personår) og 162 personer i placebogruppen (72,9 pr. 1.000 personår) COVID-19 svarende til en vaccineeffektivitet på 95,0%. Vaccineeffektiviteten blev anslået til at være 52% efter første og inden anden dosis, men op mod 89% i ugen før anden dosis. Den beskyttende effekt indtrådte efter ca. 12 dage. Vaccinens effektivitet var sammenlignelig for en række prædefinerede grupper mht. alder, køn, race, etnicitet, vægt og kronisk sygdom. Bivirkninger i form af smerter ved indstiksstedet var milde hos ca. 50%, moderate hos 20-30% og alvorlige hos få. Rødme og hævelse forekom hos < 10%. Frekvensen af lokale bivirkninger var sammenlignelig efter første og anden dosis. Systemiske bivirkninger, som forekom oftere hos vaccinerede end hos ikkevaccinerede, var feber, træthed,

hovedpine, muskel- og ledsmerter. Hyppigheden var øget 3-4 fold efter anden dosis. Der var ingen grad 4-bivirkninger.

mRNA-1273 (Moderna)

I en placebokontrolleret, observatørblindet fase III-undersøgelse blev 30.420 personer randomiseret: 15.210 personer til at modtage mRNA-1273 100 µg og 15.210 personer til placebo givet intramuskulært med 28 dages mellemrum [10]. Inklusionskriterierne var alder \geq 18 år og risiko for SARS-CoV-2-infektion. Eksklusionskriterium var tidlige infektion med SARS-CoV-2. Det primære endepunkt var den beskyttende effekt af mRNA-1273 mod bekræftet COVID-19 tidligst 14 dage efter anden vaccinedosis. Et sekundært endepunkt var den beskyttende effekt af vaccinen mod alvorlig COVID-19. Medianobservationstiden efter første dosis var ca. to måneder. SARS-CoV-2-infektion og COVID-19 forekom hos 185 deltagere (56,5 pr. 1.000 personår) i placebogruppen og hos 11 deltagere i mRNA-1273-gruppen (3,3 pr. 1.000 personår) svarende til en vaccineeffektivitet på 94,1%. Vaccineeffektiviteten var 95,2% 14 dage efter første dosis. Tredive i placebogruppen udviklede alvorlig COVID-19, men ingen i mRNA-1273-gruppen. Vaccinens effektivitet var sammenlignelig for en række grupper prædefineret for alder, køn, race, etnicitet, og risiko for alvorlig COVID-19. Bivirkninger i form af smerter ved indstiksstedet var milde hos ca. 60%, moderate hos 10-25% og alvorlige hos få. Rødme og hævelse forekom hos < 10%. Frekvensen af lokale bivirkninger var sammenlignelig efter første og anden dosis. Systemiske bivirkninger, som forekom oftere hos vaccinerede end hos ikkevaccinerede, var feber, træthed, hovedpine, muskel- og ledsmerter, kvalme eller opkastning og kulderystelser. Hyppigheden var øget 3-4 fold efter anden dosis. Der var ingen grad 4-bivirkninger.

VEKTORBASEREDE VACCINER

Vacciner baseret på rekombinant adenovirusvektorer, hvori genet for S-protein er isat, er godkendt for nylig [11,12].

ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca/University of Oxford)

I fire kontrollerede, observatørblindede fase I-III-studier blev 23.848 personer randomiseret [11]. I interimanalysen indgår 11.636 personer randomiseret i Storbritannien (COV00 og 002) og Brasilien (COV003). COV001 var et fase I/II-studie, hvor forsøgsdeltagere blev randomiseret til at modtage 5×10^{10} viruspartikler af ChAdOx1 nCoV-19 eller konjugeret meningokokvaccine (ACWY). I COV002 (fase II/III) randomiseredes personer til 5×10^{10} viruspartikler. COV001 og COV002 var oprindeligt planlagt som enkelt dosisforsøg, men blev undervejs ændret til også at omfatte en booster dosis. Intervallet mellem første og anden dosis var variabelt. I COV003 (fase III) modtog alle deltagere enten $3,5-6,5 \times 10^{10}$ viruspartikler eller meningokokvaccine/saltvand med op til 12 ugers mellemrum (målet var fire uger). Forsøgsdeltagerne var raske voksne i alderen 18-55 år (COV001), og personer i høj arbejdsmæssig risiko for smitte (COV002 og COV003). I alt 5.807 personer modtog ChAdOx1 nCoV-19, og 5.829 personer modtog meningokokvaccine intramuskulært. Medianopfølgningen efter første dosis var 3,4 måneder, og to måneder efter anden dosis. Det primære endepunkt var beskyttende effektivitet af ChAdOx1 nCoV-19 mod bekræftet COVID-19 tidligst 14 dage efter anden vaccinedosis. Blandt alle ChAdOx1 nCoV-19-vaccinerede blev 30 (44,1 pr. 1.000 personår) smittet, og 101 ikkevaccinerede (149,2 pr. 1.000 personår) blev smittet efter anden dosis svarende til en vaccineeffektivitet på 70,4%. I en analyse af de 8.895, som modtog standarddosis, faldt vaccineeffektiviteten til 62,1%. I en analyse af en mindre gruppe (2.741 personer), som ved en fejl modtog lavdosis-ChAdOx1 nCoV-19 ved første dosis og standarddosis ved anden dosis, var vaccineeffektiviteten 90,0%. Vaccineeffektiviteten over for symptomatisk COVID-19 var 67,1%. Sikkerhedsanalysen er opgjort for de fire studier samlet. Alvorlige bivirkninger var lige hyppige i ChAdOx1-armene (n = 79) og kontrolarmene (n = 89). I COV002-studiet blev smerter og ømhed ved indstiksstedet

rapporteret hos 50-60%, og systemiske bivirkninger i form af kulderystelser, træthed, feber, hovedpine, muskel- og ledsmerter blev rapporteret hos 10-70% [13]. Systemiske bivirkninger var hyppigere blandt 18-55-årige end blandt > 55-årige.

Ad26.COV2.S (Janssen Vaccines)

Resultater fra fase III-undersøgelsen er endnu ikke offentliggjort. Resultater fra fase I og II er publiceret, hvor man undersøgte to doser (5×10^{10} og 10^{11} viruspartikler) som enkeltdosis eller med 56 dages interval [12]. Neutraliserende antistoffer blev påvist hos 90% efter én dosis og 100% efter to doser. Smerter og ømhed ved indstiksstedet rapporteret hos 60-80%, og systemiske bivirkninger i form af træthed, feber, hovedpine, eller muskelsmerter blev rapporteret hos 10-70%. I fase III undersøgelsen anvendte man en enkelt dosis af 5×10^{10} viruspartikler (Tabel 1). Vaccineeffektiviteten er rapporteret til at være 85%.

Inaktiveret virus

SARS-CoV-2 dyrkes i cellekulturer og inaktives efterfølgende kemisk. Inaktiveret virus forventes at udløse et immunologisk respons til S, E, N og M.

BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biological Products)

BBIBP-CorV er en SARS-CoV-2-stamme, 19nCoV-CDC-Tan-HB02, som er isoleret fra en patient fra Wuhan. 19nCoV-CDC-Tan-HB02 er dyrket i Vero-celler. Virus er inaktiveret, oprenset og administreres med et adjuvans, aluminiumhydroxid [14]. Resultaterne af et randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret fase I/II-forsøg er offentliggjort, hvor 4 µg givet med tre eller fire ugers mellemrum medførte højere neutraliserende antistof-titre end de øvrige regimer [15]. Bivirkningerne var få; systemiske bivirkninger forekom hos < 2%.

PROTEINBASEREDE VACCINER

Rekombinante proteinvacciner er enten baseret på S-protein, det receptorbindende domæne af S, eller viruslignende partikler. S-proteinet skal modificeres med mutationer i kløvningssteder og introduktion af to proliner i S2-subunit for dels at være resistent over for cellulære proteaser, dels at stabiliseres i sin præfusionskonformation. Proteinbaserede vacciner gives sammen med adjuvans for at øge immunogeniciteten.

NVX-CoV2373 (Novavax)

NVX-CoV2373 er en rekombinant fuldlængde S-protein vaccine udtrykt i et baculovirusekspressionssystem. Den gives sammen med en saponinbaseret adjuvans (Matrix-M1). En fase I/II-undersøgelse viste, at NVX-CoV2373 5 µg og 25 µg Matrix-M1-adjuvans givet intramuskulært med 21 dages mellemrum udløste neutraliserende antistoffer, som var højere, end hvad der var blevet målt i rekonvalescent plasma fra patienter med overstået COVID-19 [16]. Vaccinen udløste desuden et T-cellerespons. Et fase III-studie med 15.000 deltagere er netop afsluttet i England, og et fase III-studie af 30.000 deltagere er undervejs i USA, Puerto Rico og Mexico. I fase III-studierne anvendes NVX-CoV2373 5 µg koformuleret med 50 µg Matrix-M1-adjuvans.

KONKLUSION

Vaccineeffekten er høj for de RNA-baserede vacciner (> 90%) og over forventning for de vektorbaseret vacciner. Vaccineeffekten af to inaktiverede virusvacciner er rapporteret at være middel til høj. I takt med at flere vacciner bliver godkendte, kan man fremover i højere grad træffe et valg af vaccinationsstrategi baseret på en viden om effekt, immunologi, pris og logistik.

Fundet af nye SARS-CoV-2 varianter, herunder B.1.1.7, har givet anledning til bekymring, idet varianterne har

mutationer i S-proteinet. I to preprint-studier har man påvist, at serum fra vaccinerede personer kan neutralisere SARS-CoV-2 med de i Danmark hyppigste varianter [17, 18,].

De betingede godkendelser er opnået efter resultater fra interimanalyser med en medianfollowuptid på 2-3 måneder. Det er en kort observationstid, der naturligt efterlader en række spørgsmål om varigheden af vaccineres immunitet, ligesom der endnu ikke er identificeret korrelater for en beskyttende effekt af vaccinerne til vejledning med hensyn til behov for revaccination. Den korte observationstid efterlader også en del bekymring hos lægpersoner og sundhedsfaglige om, hvorvidt der på længere sigt vil være uventede bivirkninger. Imidlertid er bivirkningerne ved de nu anvendte vacciner fuldt acceptable og svarer i høj grad til andre vacciners bivirkningsprofiler.

Korrespondance *Thomas Benfield*. E-mail: thomas.lars.benfield@regionh.dk

Antaget 5. marts 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. marts 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer Findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V01210052

SUMMARY

SARS-CoV-2 vaccines

Thomas Benfield & Jannik Helweg-Larsen

Ugeskr Læger 2021;183:V01210052

Control of the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) will require one or more vaccines. Currently, numerous SARS-CoV-2 vaccines are in either pre-clinical or clinical development. Twenty are in fase III development. In this review we summarise available safety and efficacy data of two RNA based vaccines, two non-replication competent vector-based vaccine, one inactivated whole-virus vaccine, and one subunit. All being either approved or nearing approval.

REFERENCER

1. Wang MY, Zhao R, Gao LJ et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:587269.
2. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 2020;586:567-71.
3. Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM et al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science* 2020;369:1501-5.
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3.
5. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (24. jan 2021).
6. <https://covid19.trackvaccines.org/> (24. jan 2021).
7. <https://www.clinicaltrials.gov/> (24. jan 2021).
8. <http://www.chictr.org.cn/>(24. jan 2021).

9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
10. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
12. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* (online 13. jan 2021):NEJMoa2034201.
13. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020;396:1979-93.
14. Wang H, Zhang Y, Huang B et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;182:713-21.e9.
15. Xia S, Zhang Y, Wang Y et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:39-51.
16. Keech C, Albert G, Cho I et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320-32.
17. Muik A, Wallisch A, Sanger B et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.18.426984v1> (preprint 19. jan 2021).
18. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.425740v1> (preprint 7. jan 2021).