

Folia Pharmacotherapeutica januari 2021

Goed om te weten

COVID-19: over de werkzaamheid en veiligheid van twee COVID-19 vaccins, na publicaties in NEJM en The Lancet (met update 21/12/20)

Update 21/12/20: het EMA heeft op 21/12/20 een gunstig advies gegeven voor een "voorwaardelijke vergunning" (conditional marketing authorisation) van het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin (Comirnaty®, BioNTech/Pfizer). Voor details over dit gunstig advies, zie website EMA. De Europese Commissie heeft de "voorwaardelijke vergunning" op 21/12/20 toegekend (zie website FAGG). Voor de SKP van Comirnaty®, klik hier.

Voor twee COVID-19 vaccins zijn de interim-resultaten gepubliceerd van grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde studies met klinische eindpunten (fase 2/3-studies).

- De eerste studie, in *New England Journal of Medicine*¹ (10/12/20, met editoriaal²), gaat over het **BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin** (BioNTech/Pfizer).



Dit vaccin bevat chemisch gemodificeerde mRNA-strengen die coderen voor het spike-viruseiwit, het eiwit waarmee het virus bindt aan de ACE2-receptor op de lichaamscellen. Het mRNA is ingekapseld in lipiden-nanopartikels. Voor dit vaccin werd op 01/12/20 een aanvraag tot "voorwaardelijke vergunning" (conditional marketing authorisation) ingediend bij het Europees Geneesmiddelenbureau EMA, en de evaluatie is lopende (website EMA, situatie op 18/12/20). Bij een gunstige beoordeling door het EMA wordt verwacht dat in België de vaccinatie kan starten in januari 2021. Dit vaccin wordt reeds gebruikt in het Verenigd Koninkrijk (zie GOV.UK) en de Verenigde Staten (zie CDC).

- De tweede studie, in *The Lancet*³ (08/12/20, met editoriaal⁴), gaat over het **ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin** (Oxford/AstraZeneca).



Dit vaccin is een niet-replicerend adenovirus afkomstig van de chimpansee waarin de gensequentie werd ingebracht die codeert voor het spike-viruseiwit. Voor dit vaccin is nog geen vergunningsaanvraag ingediend (website EMA, situatie op 18/12/20).

Hierna volgen enkele details over de publicaties in NEJM en The Lancet, gevolgd door een korte bespreking van de editoriaalen bij de studies.

NEJM over het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin

- **Geïncubeerde personen:** personen ouder dan 16 jaar, waarvan 42% > 55 jaar (4% ≥ 75 jaar); bij 21% was er minstens één co-morbiditeit. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van COVID-19 of met immunstoornissen of behandeld met immunosuppressiva waren uitgesloten.
- **Vaccinatieschema:** 2 doses met een interval van 21 dagen, intramusculair.
- De studie was geblindeerd voor de studiepersonen en voor dezen die de evaluaties uitvoerden. De personen die het vaccin toedienden, waren niet geblindeerd.
- **Werkzaamheid** (analyse na optreden van de eerste 170 COVID-19 gevallen)
 - De **bescherming tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 7 dagen na de tweede vaccindosis (primair eindpunt)** bedroeg 95% [95%-BI van 90,3 tot 97,6]. Er waren 8 COVID-19 gevallen/18.198 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 162 gevallen/18.325 personen in de placebogroep. Dit resultaat heeft betrekking op de personen zonder bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie. De beschermingsgraad was gelijkaardig wanneer de personen met bewijs van eerdere of bestaande SARS-CoV2-infectie op het ogenblik van vaccinatie werden meegerekend (eveneens een primair eindpunt): bescherming van

94,6% (9 COVID-19 gevallen/19.965 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 169 gevallen /20.172 personen in de placebogroep).

- **Subanalyse** in functie van leeftijd, aanwezigheid van co-morbiditeit of obesitas wijst erop dat de beschermingsgraad in deze subgroepen vergelijkbaar is met de bescherming die werd gezien in de totale studiepopulatie. De studie heeft evenwel **onvoldoende power** om hierover zekerheid te geven.
- Het aantal gevallen van **ernstige COVID-19** was te klein om een uitspraak te doen over bescherming tegen ernstige COVID-19.
- De resultaten suggereren enige bescherming na de 1^{ste} dosis, maar ook hier kan geen conclusie worden getrokken.
- **Veiligheid** (over een mediane follow-up van 2 maanden na de 2^{de} dosis; primair eindpunt)
 - **Lokale reacties** traden frequenter op bij de 16-55-jarigen, waren even frequent na de 1ste als na de 2de dosis, en verdwenen meestal binnen de 2 dagen. **Pijn ter hoogte van de injectieplaats** (hoofdzakelijk mild tot matig) was meest frequent: 66 à 88% (8 à 14% in de placebogroep). **Roodheid en zwelling** werden zelden gemeld.
 - **Systemische reacties (vermoeidheid, hoofdpijn, koorts)** traden frequenter op bij de 16-55-jarigen, waren frequenter na de 2^{de} dan na de 1^{ste} dosis, traden binnen de 2 dagen na de vaccinatie op, en verdwenen snel erna. Incidenties na de 2^{de} dosis: vermoeidheid: 51% bij de > 55-jarigen en 59% bij de 16-55-jarigen (versus 17% resp. 23% in de placebogroep); hoofdpijn: 39% bij de > 55-jarigen en 52% bij de 16-55-jarigen (versus 14% resp. 24% in de placebogroep); koorts (orale temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$): 11% bij de > 55-jarigen en 16% bij de 16-55-jarigen (versus 0% resp. 1% in de placebogroep). Hoofdpijn en vermoeidheid na de 2^{de} dosis werd bij 4% resp. 2% als ernstig beschouwd. **Lymfadenopathie** was zeldzaam: 0,3% (versus < 0,1% in de placebogroep).
 - **Noot:** in het Verenigd Koninkrijk waar dit vaccin reeds wordt toegediend, waren er twee meldingen van ernstige **allergische reacties**; de personen hadden antecedenten van ernstige allergische reacties waarvoor ze een auto-injector met adrenaline bij zich hadden. Deze gevallen worden verder onderzocht [zie BMJ, 10 december 2020]. Een FDA-document waarnaar wordt verwezen, vermeldt dat in de studie iets meer personen in de COVID-19 vaccin groep een "overgevoelighedsreactie" (zonder verdere details) rapporteerden dan in de placebogroep, maar de incidentie blijft vrij laag (0,63% versus 0,51% in de placebogroep).

The Lancet over het ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin

Het gaat hier om een complexe analyse, met pooling van resultaten van 4 studies (voor werkzaamheid gegevens uit 2 van de 4 studies). Door problemen bij het kwantificatieproces van het actief bestanddeel werd in één van de studies (UK002) bij een deel van de studiepersonen ongewild afgeweken van het vaccinatieschema: ze kregen als eerste dosis de helft van de standaarddosis, en vervolgens de standaarddosis (het gaat om 1.376 patiënten (allen jonger dan 55 jaar) op een totaal van 5.807 patiënten die in deze analyse het COVID-19 vaccin kregen).

- **Geïnccludeerde personen:** seronegatieve personen ouder dan 18 jaar, waarvan 12% ouder dan 55 jaar (< 4% ouder dan 70 jaar).
- **Vaccinatieschema:** 2 doses met een interval van 28 dagen, intramusculair (door aanpassingen in het protocol ontvingen de deelnemers bij wie oorspronkelijk één enkele vaccindosis was gepland, de tweede dosis pas na meer dan 4 weken).
- De studie was geblindeerd voor de studiepersonen. De personen die het vaccin toedienden, waren niet geblindeerd.
- **Werkzaamheid** (follow-up van ongeveer 4 maanden)
 - De **bescherming tegen symptomatische, PCR-bevestigde COVID-19 minstens 14 dagen na de tweede vaccindosis (primair eindpunt)** bedroeg 70,4% [95%-BI van 54,8 tot 80,6]. Er waren 30 COVID-19 gevallen op 5.807 personen in de COVID-19-vaccingroep versus 101 gevallen op 5.829 personen in de controlegroep (een placebovaccin of een geconjugerd MenACWY-vaccin).
 - De beschermingsgraad was merkbaar lager in de cohort die de twee standaarddoses had gekregen, dan in de cohort die als eerste dosis een halve standaarddosis en vervolgens de standaarddosis had gekregen: 62,1% [95%-BI van 41,0 tot 75,7] versus 90,0% [95%-BI van 67,4 tot 97,0]. Dit

verschil kan op dit ogenblik niet worden verklaard.

- Analyse van de gegevens op 21 dagen na de 1^{ste} standaarddosis suggereert dat de 1^e dosis al enige bescherming induceert, maar conclusies zijn niet mogelijk.
- De studie laat op dit ogenblik geen uitspraak toe over werkzaamheid bij subgroepen zoals personen ouder dan 55 jaar en patiënten met co-morbiditeit, noch over de bescherming tegen ernstige COVID-19.
- **Veiligheid (over een mediane follow-up van 3,4 maanden na de 2de dosis)**
 - Ernstige ongewenste events werden geëvalueerd en kwamen met dezelfde frequentie voor in de COVID-19 vaccingroep (bij 79 op in totaal 12.021 personen) als in de placebogroep (bij 89 personen op in totaal 11.724 personen). Bij één deelnemer werd *myelitis transversa* vastgesteld 14 dagen na de 2^{de} dosis van het COVID-19 vaccin; een causaal verband wordt mogelijk geacht.

De editoriaalen bij de studies zijn lovend, maar wijzen tegelijkertijd op de nog onbeantwoorde vragen

De auteurs van beide editoriaalen^{2,4} zijn bijzonder optimistisch over de resultaten van beide COVID-19 vaccinstudies. Zij prijzen de internationale samenwerkingen, op alle niveaus, die geleid hebben tot deze ongezien snelle vaccinontwikkeling. Zij wijzen ook op een aantal **belangrijke vragen die nog moeten beantwoord worden**.

- Zullen zeer zeldzame, onverwachte ongewenste effecten gezien worden wanneer de vaccins gebruikt worden op een nog veel grotere schaal?
- Zullen ongewenste effecten optreden bij langduriger follow-up?
- Hoe lang houdt de bescherming aan?
- Beschermen de vaccins tegen ernstige COVID-19?
- Voorkomen de vaccins asymptomatische ziekte en zullen ze transmissie afremmen of voorkomen?
- Wat kan van de vaccins verwacht worden bij personen die in deze studies niet zijn ingesloten, zoals kinderen, zwangere vrouwen, personen met immuundeficiëntie, en bij personen die om eender welke reden hun tweede dosis niet ontvangen? Ook de werkzaamheid bij 70-plussers en patiënten met co-morbiditeit moet verder worden onderzocht.

Het produceren en aanleveren van de COVID-19 vaccins op deze grote schaal en, voor het BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccin, de bewaring op – 70° C, blijven grote logistieke uitdagingen. Voor het ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) COVID-19 vaccin zijn de gegevens bij personen ouder dan 55 jaar nog zeer schaars, en wordt nu onderzocht of de ongeplande toediening van een halve standaarddosis gevolgd door een volledige standaarddosis inderdaad het optimale schema is.

Noten:

- Er is bij het EMA op dit ogenblik nog voor een tweede COVID-19 vaccin een aanvraag tot “voorwaardelijke vergunning” (*conditional marketing authorisation*) lopende: het vaccin mRNA1273 van Moderna Biotech Spain (zie website EMA (1/12/20) en website EMA (17/12/20)). Voor dit vaccin zijn nog geen resultaten van fase 2/3-studies gepubliceerd (situatie op 18/12/20).
- Op de website van het FAGG is een lijst van vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19 gepubliceerd.
- Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. et al., for the C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, online op 10/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577. Voor de *Supplementary appendix*, klik hier
2. Rubin EJ en Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination – An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. Editorial. *New England Journal of Medicine*, online op 10/12/20. DOI: 10.1056/NEJMe2034717

3. Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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. *The Lancet*, online op 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1) Voor de *Supplementary materials*, klik hier en hier
4. Knoll MD en Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. Comment. *The Lancet*, online op 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.