

Covid-19 vaccinatie

Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273)

Dirk Avonts

Brondocument

Moderna COVID-19 Vaccine (mRNA-1273)

FDA Briefing Document

December 17, 2020

Sponsor: ModernaTX, Inc.

Anatomie van het Moderna COVID-19 Vaccine

- Immunreactie treedt op na contact met uitsteeksels (spikes van glycoproteïnen) op de buitenkant van SARS-CoV-2.
- Het vaccin bevat niet de uitsteeksels zelf (het surface antigeen) maar wel het messenger RNA (mRNA-1273) met de informatie om de immuunopwekkende glycoproteïnen te vormen.
- Het mRNA (met de informatie om de glycoproteïnen te maken) zit in een lipiden omhulsel (Lipid nanoparticles).

Werking van het Moderna COVID-19 Vaccine

- Na inspuiting nemen immuuncellen de nanopartikels (met binnenin het mRNA) op, waarna deze cel start met het aflezen van de informatie en het produceren van de uitsteeksels (spike-glycoproteïnen) van Sars-CoV-2.
- De door vaccinatie geproduceerde uitsteeksels roepen een gekende immuunreactie op: productie van antistoffen en T-cel activatie.
- Deze door het vaccin opgewekte antistoffen zijn in staat om de buitenkant van SARS-CoV-2 (virus-antigeen) te herkennen bij het binnendringen van het virus in het lichaam.
- De antistof-antigeen reactie, samen met een T-cel reactie, zet een immuunrespons in gang die uitmondt in het vernietigen van het binnengedrongen virus.

Toediening van het Moderna COVID-19 Vaccine

- Eerste dosis: 100 mcg (0,5 ml) IM in de deltoïde spier
 - Na 28 dagen: tweede dosis
- Tweede dosis: 100 mcg (0,5 ml) IM in de deltoïde spier
- Een flesje vaccin bevat een bevroren suspensie (-25°C tot -15°C) van mRNA-1273, voldoende voor 10 dosissen.
- In een koelkast kunnen niet geopende flacons tot 30 dagen bewaard worden.
- Bij kamertemperatuur (8 tot 25°C) kunnen ongeopende flacons 12 uren bewaard worden; geopende 6 uren.

Fase III: veilig, immuun, doeltreffend?

- Rekrutering op 99 plaatsen in de USA.
 - Mensen van kleur: 37%
 - Afro-Amerikanen: 10% (op totaal aantal deelnemers)
 - Afkomstig van Azië: 5% (op totaal aantal deelnemers)
 - Latino's: 20%
- 15 181 deelnemers ontvingen het vaccin, 15 170 placebo
- Studie-opzet
 - Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd
 - Geblindeerd voor de onderzoekers

Karakteristieken van de deelnemers

- Gezondheidswerkers: 20%
- Deelnemers met stabiele chronische ziekten: 22%
 - Chronisch longlijden en hartziekten
 - Ernstige obesitas: BMI>40
 - Diabetes
 - Leverziekte
 - HIV

Lokale reacties na toediening van het vaccin

- Klinische tekens: pijn, zwelling, verharding, gezwollen of pijnlijke lymfeklieren in de oksel (axillair)
- Treden vaker op na tweede dosis
- Komen opzetten bij thuiskomst na vaccinatie
- Verdwijnen na 2 tot 3 dagen
 - Duurt langer dan 7 dagen bij 4%
- Voorbijgaande axillaire lymfeklierzwelling komt voor bij
 - 10% na eerste dosis en bij 14% na tweede dosis
 - Vaker bij personen <65 jaar

Algemene reacties na toediening van het vaccin

- Subjectieve verschijnselen van vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, spierpijn, pijn in gewrichten en rillingen
- Treden vaker op na de tweede dosis
- Komen naar boven op dag 1 of 2 na de inenting
 - Houden gemiddeld 2 dagen aan
 - Duren langer dan 7 dagen bij 12%

Koorts na inenting

- Bij 18 tot 65 jarigen
 - 0,9 % na de eerste dosis
 - 17,4 % na de tweede dosis
- Bij 65 plussers
 - 0,3 % na de eerste dosis
 - 10,2% na de tweede dosis

‘Events’ na toediening van placebo of vaccin

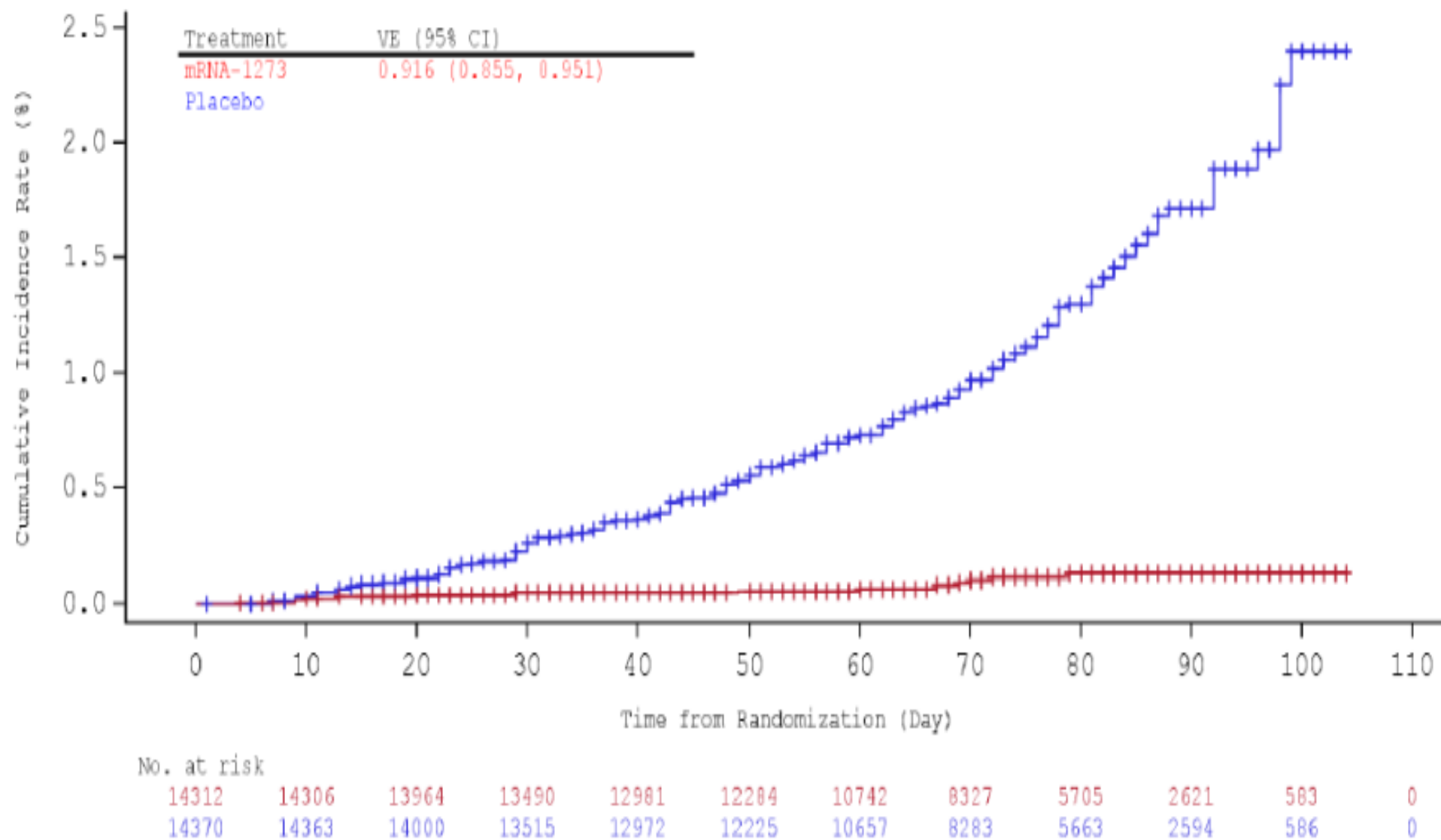
- 3 personen in de vaccin-groep (1 in de placebogroep) ontwikkelden een aangezichtsverlamming in de maand na de vaccinatie
 - Recuperatie is vastgesteld bij 3 van de 4 gevallen.
- In een periode van 30 minuten na de inenting werden geen anafylactische reacties of ernstige overgevoeligheidsverschijnselen vastgesteld.
- Aandoeningen vaker gezien in de vaccingroep: myocardinfarct, cholecystitis, nefrolithiasis.
- Aandoeningen vaker vastgesteld in de placebogroep: pneumonie, longembolie.
- Sterfte werd vastgesteld bij 6 personen in de groep gevaccineerden en bij 7 personen die placebo kregen toegediend.

Nevenwerkingsprofiel

- Gelijklopend bij mannen en vrouwen
- Minder ernstige reacties bij 65-plussers
- Tijdelijke axillaire lymfeklierzwellings komt vaker voor bij personen jonger dan 65 jaar.
- Geen verschil tussen rassen en etniciteiten
- Gelijklopend bij personen met of zonder risicofactoren voor complicaties bij covid-19 infectie
- Minder nevenwerkingen bij personen met een al doorgemaakte covid-19 infectie

Surveillance van covid-19 infecties

- Geen opvolging van asymptomatische infecties met Sars CoV-2
- Bij een acute infectie van de bovenste luchtwegen:
 - klinisch onderzoek
 - staalafname (wisser in keel of neus)
 - PCR-test op covid-19
- Voorziene (maximale) follow-up tijd: 25 maanden
- Definitie van ernstige covid-infectie:
 - respiratoir falen of zuurstofsaturatie $<93\%$
 - shock of multipel orgaanfalen
 - opname op intensieve zorgen of overlijden



Doeltreffendheid Moderna COVID-19 Vaccine (opvolging 9 weken na 2^o-dosis)

- 13 883 deelnemers ontvingen een placebo
 - 185 met covid-19: 30 met ernstig ziektebeeld (9 hospitalisaties)
- 13 934 deelnemers ontvingen het vaccin
 - 11 met covid-19: 1 met ernstig ziektebeeld
- Relatief risico op infectie voor gevaccineerden is 5,9%
 - Bescherming van 94,1% (95% BI: 89,3 - 96,8)
 - 65-plussers: 86,4 % (95% BI: 61,4 – 95,5)
 - 18-65 jaar: 95,6 % (95% BI: 90,6 – 97,9)
- Bescherming na éénmalige dosis: 92,1% (95% BI: 68,8 - 99,1)
 - Vaccin-groep: 2 infecties op 983
 - Placebo: 28 infecties op 1059

Besluit: doeltreffendheid

- Bescherming tegen symptomatische covid-19: 95%
 - (Bescherming tegen ernstige covid-19: 97%)
 - 65-plussers: minimale bescherming van 61,4%
- Partiële bescherming na eerste dosis en een eenmalige dosis, mogelijk minder tegen ernstige covid-19
- Duur van het beschermend effect is (nog) niet gekend.
- Beschermend effect voor asymptomatische infecties met Sars-CoV-2 is niet onderzocht en niet gekend.

Besluit: veiligheid

- Aanvaardbaar profiel van nevenwerkingen
 - Vaccin wordt beter verdragen door ouderen
- Ernstige reacties op vaccin zijn zeldzaam: < 0,5%
- 3 gevallen van facialis parese/paralyse in vaccingroep
 - FDA adviseert om alert te zijn voor deze aandoening bij veralgemeende vaccinatie.

Algemeen besluit

- Vaccinatie met Moderna covid-19 Vaccine verkleint de kans om een symptomatische of ernstige covid-19 op te lopen met 95%.
- Duur van deze bescherming door vaccinatie is (nog) niet gekend omdat de mediane follow-up momenteel slechts 9 weken is.
- Duur van de bescherming zal in de toekomst duidelijker worden, omdat de fase III onderzoeken nog blijven lopen tot een (maximale) opvolgstermijn van 25 maanden.
- Voor de volksgezondheid moeten gevaccineerde personen de hygiënische maatregelen blijven volgen, omdat bescherming tegen asymptomatische infecties niet is aangetoond.