



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultetet

Koronavaksine

Sikkerhet og effekt av de første godkjente vaksinene mot SARS-CoV-2

– *Vaksineutvikling med en ny generasjon vaksineplattformer*

Et systematisk litteraturstudium

Sigrid Skjei

Masteroppgave i profesjonsstudiet medisin MED3950, mai 2021

Forord

«Good afternoon.

In the past two weeks, the number of cases of COVID-19 outside China has increased 13-fold, and the number of affected countries has tripled. There are now more than 118,000 cases in 114 countries, and 4,291 people have lost their lives. Thousands more are fighting for their lives in hospitals. In the days and weeks ahead, we expect to see the number of cases, the number of deaths, and the number of affected countries climb even higher. WHO has been assessing this outbreak around the clock and we are deeply concerned both by the alarming levels of spread and severity, and by the alarming levels of inaction.

We have therefore made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic.”

(1). Slik lød det da generaldirektøren i verdens helseorganisasjon (WHO) i en pressemelding 11.mars 2020 erklærte COVID-19 som en verdensomspennende pandemi.

Gjennom studiet har jeg fått en særlig interesse for immunologifaget, og da denne meldingen kom i mars ble temaet for masteroppgaven bestemt til å omhandle SARS-CoV-2 og vaksineutvikling. Siden da har mye skjedd i jakten på en vaksine, noe som har ført til justeringer av formålet frem til litteratursøket for oppgaven ble utført ett år senere.

En stor takk til Egil Støre Blix, førsteamanuensis ved institutt for medisinsk biologi, for sin engasjerende immunologiundervisning i profesjonsstudiet medisin ved UIT, og hans tilgjengelighet, gode råd og oppfølging som veileder for denne masteroppgaven. I tro COVID-19 stil har ingen fysiske veiledningsmøter blitt gjennomført, men veiledning har foregått over e-post.

Sigrid Skjei

Sigrid Skjei

Bodø, 29.05.21

Innhold

Forord	I
Sammendrag	IV
Forkortelser	V
1 Innledning	1
1.1 Starten av en ny pandemi	1
1.2 SARS-CoV-2	2
1.2.1 Genom og struktur	2
1.2.2 Smittevei og replikasjonsyklus	4
1.2.3 Patogenese	5
1.3 Immunologisk forsvar mot virus	6
1.3.1 Medfødt immunitet	6
1.3.2 Ervervet immunitet	7
1.3.3 Immunologisk minne og prinsipper for vaksinerings.....	10
1.4 Ulike vaksintyper	11
1.4.1 Klassiske vaksineplattformer	11
1.4.2 En ny generasjon vaksineplattformer	13
1.5 Faser i vaksineutvikling.....	22
1.5.1 Preklinisk fase	22
1.5.2 Fase I	22
1.5.3 Fase II	23
1.5.4 Fase III.....	23
1.5.5 Fase IV	24
1.6 Godkjenning av vaksiner	25
1.6.1 Vaksiners sikkerhet	25
1.6.2 Vaksiners effekt.....	27
2 Formål	34
3 Materiale og metode	34
3.1 Design	34
3.2 Søkestrategi	34
3.2.1 Innledende søk.....	34

3.2.2	Todelt søk	35
3.2.3	Databaser	35
3.3	<i>Systematisk litteratursøk</i>	36
3.3.1	Søkeord.....	36
3.3.2	Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	41
4	Resultater	45
4.1	<i>Vaksinekarakteristika</i>	45
4.1.1	BNT162b1 og BNT162b2	45
4.1.2	mRNA-1273	45
4.1.3	ChAdOx1 nCoV-19.....	46
4.1.4	Ad26.COV2.S	46
4.2	<i>Sikkerhet</i>	50
4.2.1	Lokale og systemiske reaksjoner	50
4.2.2	Adverse Events.....	52
4.2.3	Serious Adverse Events	54
4.3	<i>Effekt</i>	56
4.3.1	Beskyttende effekt mot COVID-19	56
4.3.2	Immunrespons	59
5	Diskusjon	61
5.1	<i>Vaksinekarakteristika</i>	61
5.2	<i>Sikkerhet</i>	62
5.2.1	Lokale og Systemiske reaksjoner	62
5.2.2	Adverse Events og Serious Adverse Events	65
5.3	<i>Effekt</i>	69
5.3.1	Primært effektmål	69
5.3.2	Sekundære effektmål	70
5.3.3	Immunrespons som mål på effekt.....	73
5.4	<i>Styrker og svakheter</i>	74
6	Konklusjon	75
	Referanser	77
	GRADE av litteratur	83

Sammendrag

Bakgrunn: Ingen vaksine var tilgjengelig mot SARS-CoV-2 ved pandemiens start. For å begrense smitten av viruset og få kontroll over pandemien vil det kreves en vaksinemediert immunitet, og vaksineutviklere verden over har tatt i bruk en ny generasjon vaksineplattformer for å møte European Medicines Agencys krav for godkjenning av vaksinekandidater. I Norge har fire COVID-19 vaksinekandidater fått betinget godkjenning. I denne oppgaven ønsker jeg å undersøke hva disse vaksinene kunne vise til av sikkerhet og effekt mot COVID-19 ved tidspunktet for godkjenning.

Metode: I denne oppgaven ble forskningsspørsmålet besvart med å utføre et systematisk litteratursøk i databasene PubMed og OVID Medline etter litteratur som kunne si noe om sikkerhet og effekt av de fire vaksinekandidatene BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2.S. Det ble utført to adskilte søk med en måneds mellomrom for mRNA vaksinene og de virale vektorvaksinene. Prekliniske, ikke-randomiserte studier, studier som kun tok for seg immunrespons og studier publisert etter tidspunktet for godkjenning ble ekskludert fra oppgavens resultater. Der et effektmål ikke forelå, ble immunresponsstudier inkludert.

Resultat: Totalt 8 studier ble inkludert, hvor smerte ved injeksjonsstedet, fatigue og hodepine var de hyppigst rapporterte lokale og systemiske reaksjonene blant alle vaksinekandidatene i studiene. AE og SAE ble undersøkt for alle vaksinekandidater, men med ulik grad av oppfølging. Vaksinerelaterte SAE forekom blant < 0,1% av alle vaksinedeltagere inkludert i sikkerhetsanalysene. Ingen dødsfall som forekom i vaksinestudiene, ble vurdert som relatert til vaksiner. Tre av fire vaksinekandidater viste å ha en beskyttende effekt mot COVID-19 ut fra EMAs anbefaling med en vaksineeffekt på 50% med nedre 95% CI over 20%. For den siste godkjente vaksinekandidaten, Ad26.COV2.S, forelå kun immunresponsdata som prediksjon for effekt.

Konklusjon: Ut fra data publisert før godkjenning av de fire vaksinekandidatene i viste alle et tilfredsstillende mål for sikkerhet og effekt, med unntak av Ad26.COV2.S hvor publikasjoner fra vaksineeffektstudien ikke var publisert, og kun immunresponsdata forelå.

Nøkkelord: SARS-CoV-2, COVID-19, mRNA-vaksiner, virale vektorvaksiner, sikkerhet, effekt.

Forkortelser

AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ARDS	acute respiratory distress syndrome
APC	antigen presenting cell
BMI	body mass index
CI	konfidensintervall
CoV	coronavirus
COVID-19	coronavirus disease 2019
GMC	geometric mean concentrations
HBV	hepatitt B-virus
HCS	human convalescent serum
HCV	hepatitt C-virus
HIV	humant immunsviktivirus
HR	hazard ratio
ICP	immune correlate of protection
IC ₅₀	50% maximal inhibitory concentration
IFN	interferon
IRR	insidens rate ratio
IQR	interquartile range
MERS	middle east respiratory syndrome
MHC	major histocompatibility complex

mRNA	messenger ribonucleic acid
NAAT	nucleic acid amplification test
NT ₅₀	50% nøytraliserende titer
NSPs	non-structural proteins
OR	odds ratio
ORF	open reading frame
PAMP	pathogen-associated molecular pattern
PCR	polymerase chain reaction
PRR	pattern recognition receptor
RBD	reseptorbindende domene
RdRp	RNA dependent RNA polymerase
RR	relative risiko
RTC	replication-transcription complex
SARS	severe acute respiratory syndrome
SAE	serious adverse event
SVI	smerte ved injeksjonssted
UTR	untranslated region

1 Innledning

1.1 Starten av en ny pandemi

I slutten av desember 2019 ble det oppdaget flere tilfeller av pneumoni med ukjent etiologi i Wuhan, i Hubei provinsen i Kina. Epidemiologiske data i form av intervjuer og feltrapporter kunne knytte flere av disse pasientene til Huanan Seafood Wholesale Market, et marked for salg av levende dyr (2). Viruset ble tidlig identifisert som et coronavirus (CoV) og viruset ble i begynnelsen kalt novel coronavirus (2019-nCoV). Forskere verden over begynte å trekke linjer til tidligere epidemier med zoonotiske coronavirus som gav oss Severe Acute Respiratory Syndrome epidemien i Kina i 2002/2003 (SARS-CoV) og Middle East Respiratory Syndrome som brøt ut i 2012 med første tilfelle i Saudi-Arabia (MERS-CoV) (3). Det var flere likheter mellom SARS-CoV, MERS-CoV og dette nye coronaviruset, blant annet at flaggermus trolig var felles naturlig reservoar for viruset, og at det sprer seg videre til mennesker via en intermediær vert. Ved tidspunktet for de første sykdomstilfellene i Wuhan i 2019/2020 fantes det ingen tilgjengelig vaksine mot hverken SARS-CoV eller MERS-CoV, men flere vaksinekandidater var i preklinisk fase, to virale vektor-vaksiner var i fase I og en DNA-vaksine var under fase I/II utvikling (3).

Den 07. januar klarer en gruppe kinesiske forskere å isolere den genetiske sekvensen til det nye viruset. Ved bruk av bronko-alveolær lavage (BAL) på tre pasienter innlagt i Wuhan hentes prøvemateriale til whole-genome sequencing, direkte PCR og cellekultur (4). Den genetiske sekvensen ble den 12. januar 2020 delt av Kina til forskningsmiljøer over hele verden med mål om å utvikle spesifikke tester for diagnostikk (5). Ut fra denne gensekvenseringen blir det klart at viruset er et beta-coronavirus, i likhet med SARS-CoV og MERS-CoV, og den 11. februar får det tildelt navnet SARS-CoV-2 på grunn av sine genomiske og morfologiske likhetstrekk til SARS-CoV. Samme dag gir WHO navn til sykdommen som SARS-CoV-2 infeksjon forårsaker, nemlig COVID-19 (6). Den 11. mars 2020 konstaterer WHO at smitten med SARS-CoV-2 har spredt seg til totalt 114 forskjellige land, og situasjonen er av slik karakter at COVID-19 erklæres som en pandemi (7).

Siden WHO erklærte pandemi, har land verden over iverksatt strenge tiltak for å forhindre smitte innad i befolkningen. Landegrenser har blitt stengt, reiseforbud innført, arrangementer avlyst og sosial distansering har i stor grad blitt den nye hverdagen. SARS-CoV-2 har ført til verdensomspennende helsemessige og økonomiske konsekvenser, og forskermiljøer verden over har rettet øynene mot å finne en måte å forhindre smitte og behandle de syke. Det har

vært forsøkt en rekke ulike tilnærminger til behandling av COVID-19. Noe av denne utprøvende behandling har bestått av antivirale medikamenter som Remdesivir, malariamedikamenter med hydroksyklorokin, antiinflammatorisk behandling med glukokortikoider samt bruk av immunsuppressiva. Det er også gjort forsøk på å behandle syke pasienter med rekonvalensplasma fra donorer med gjennomgått COVID-19 (8). Ingen av disse utprøvende behandlingsformene har vist seg å kunne kurere COVID-19. For å forhindre spredning av viruset har økt fokus på hygiene og inngripende tiltak som begrenser nærkontakt med andre mennesker vært det som har redusert smitte og sykdomstall i størst grad (8). SARS-CoV-2 pandemien øker i omfang for hver dag som går og virker ikke å la seg stoppe uten en vaksine som kan redusere smitten. Det ble aldri ferdigstilt en vaksine mot hverken SARS eller MERS, nå truer en ny pandemi og vaksineutviklere må gå sammen med et globalt perspektiv og bruke alle sine ressurser på å lage en sikker og effektiv vaksine som hele verden venter på.

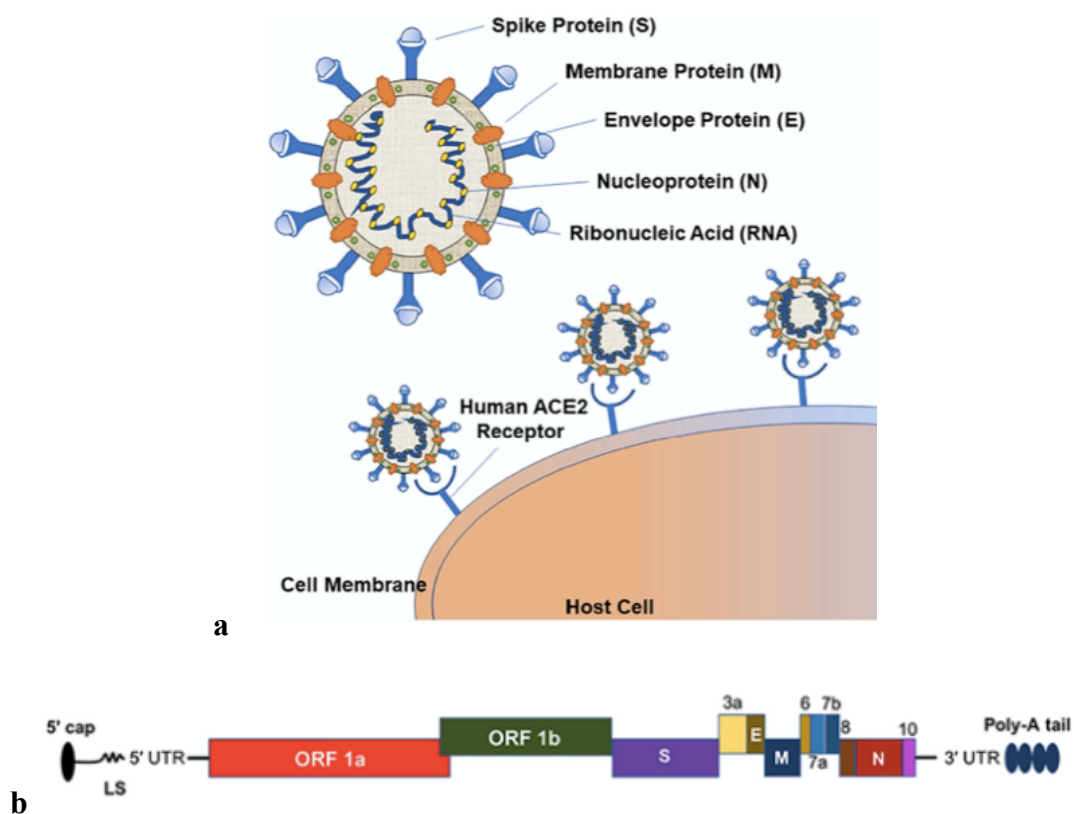
1.2 SARS-CoV-2

1.2.1 Genom og struktur

Viruset SARS-CoV-2 som forårsaker sykdommen COVID-19 er et virus innenfor Nidoviral-ordenen av virus, spesifikt en del av Coronaviridae familien. Coronaviridae familien er delt inn i de to subfamiliene Letovirinae og Orthocoronavirinae, der sistnevnte består av de fire slektene α , β , γ og δ . SARS-CoV-2 er sammen med SARS-CoV og MERS-CoV en del av betacoronavirusene (9, 10). Felles for Coronavirusene, er at de er kappekledd og har et stort genom av single-stranded positive-sens RNA (+ssRNA) bestående av ca. 30 kilobaser. SARS-CoV-2 har som andre coronavirus et RNA organisert med en 5'- untranslated region (UTL) etterfulgt av en sekvens som koder for replikase-komplekset til viruset, denne sekvensen består av to open reading frames (ORFs), ORF1a og ORF1b. Denne delen utgjør totalt ca. 2/3 av det totale genomet til Coronavirus, mens det resterende genomet består av sekvenser som koder for de strukturelle proteinene i følgende rekkefølge: S (spike-protein), E (envelope-protein), M (membrane-protein), N (Nucleocapsid-protein), etterfulgt av 3'-UTL-poly (A) tail (9).

SARS-CoV-2 har en sfærisk form og er i hovedsak bygget opp av de fire overnevnte strukturelle proteinene S, E, M og N hvor sekvensen er tilnærmet lik de korresponderende proteinene til SARS- og MERS-CoV, se Figur 1 under (11). Spike-proteinet har gitt navnet til Coronaviridae familien på grunn av glykoproteinets morfologi i elektronmikroskop som

ligner en krone. Spike-proteinet er bygget opp av 1273 aminosyrer i en trimetrisk struktur forankret i virusmembranen og stikker ut i virusets overflate. Spike-proteinet består av to subenheter, S1 og S2, og har ulike roller ved forankring av viruset til vertscellen. Sekvenser lengst distalt på proteinet utgjør S1 delen og inneholder det reseptorbindende dome (RBD) i tillegg til et signalpeptid som guider viruset mot sin respektive reseptor på vertsceller. S2 delen utgjør den mer proksimale delen av proteinet og er ansvarlig for fusjonen mellom virusmembranen og vertscellemembranen (12). M-proteinet er det proteinet som finnes i størst antall og utgjør hovedkomponenten i virusmembranen. N-proteinet og M-proteinet pakker RNA sammen og utgjør et nukleokapsid. N-proteiner er også sentrale for at genomet skal kunne binde seg til replikasjonskomplekser slik at replikasjon kan skje. Envelope-proteiner er strukturelle proteiner som er viktig i selve monteringen av kappen «envelope» som omslutter nukleokapsidet (8, 11).



Figur 1: a Skjematisk fremstilling av den strukturelle oppbygningen av SARS-CoV-2 og reseptor for binding til vertscelle. **b** Skjematisk fremstilling av +ssRNA for betacoronavirus (11).

1.2.2 Smittevei og replikasjonssyklus

Opphavet til SARS-CoV-2 stammer som SARS-CoV og MERS-CoV fra flaggermus, og gjør COVID-19 til en zoonotisk sykdom. Men for at viruset skal kunne infisere mennesker, må det gjennomgå mutasjoner eller rekombinasjoner i en mellomvert, som for SARS-CoV-2 med all sannsynlighet ser ut til å være pangolin (6). Smitten fra dyr til mennesker er opphavet til sykdommen, men for at utbredelsen skal bli av en pandemisk karakter er det avgjørende for viruset å kunne smitte mellom mennesker. SARS-CoV-2 binder i likhet med SARS-CoV til angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) i humane celler. Studier har vist at SARS-CoV-2 har en høyere affinitet til ACE2, og har pekt på dette som en av årsakene til den omfattende spredningen av viruset (13). ACE2 reseptorer finnes på overflaten av epiteliale celler i et stort utvalg av kroppens organstrukturer inkludert lunger, hjerte, nyrer og tarmsystem i tillegg til endoteliale celler tilknyttet disse. Lungene er hovedsete for virusinfeksjonen ved at viruset entrer type II pneumocytter, som er de ledende ACE2 uttrykkende cellene i tillegg til endoteliale celler tilknyttet lungevev samt alveolære makrofager. SARS-CoV-2 har også vist seg å ha bedre evne til å infisere endoteliale celler i øvre luftveier sammenlignet med SARS-CoV. Dette har gjort nasofarynks og orofarynks til tilgjengelige lokalisasjoner for ekstraksjon av testmateriale for diagnostisk testing av SARS-CoV-2 infeksjon (13).

Virusets tropisme mot ACE2-uttrykkende celler gjenspeiles også i smitteveien av viruset. SARS-CoV-2 smitter hovedsakelig gjennom dråpesmitte fra respirasjonssystemet, men har også evne til å smitte via aerosol og direkte kontaktsmitte i større grad enn tidligere endemiske humane CoV. Ved aerosolsmitte av SARS-CoV-2 overføres viruset mellom individer via partikler mindre enn 5 μm som evner å henge i luften i opptil 16 timer (14). I motsetning til SARS-CoV har man ved den aktuelle pandemien også detektert asymptomatiske bærere av infeksjonen som smittekilder. Økt affinitet til ACE2 i øvre luftveier samt virusets evne å replikere i stort omfang tidlig i sykdomsforløpet er med på å gjøre SARS-CoV-2 viruset smittsomt i en prodromal fase, noe som gjør det vanskeligere å begrense smitten innad i befolkningen (13, 14)

Når viruset smitter fra ett individ til et annet vil Spike-proteinet på virusoverflaten binde subenhet S1 med sitt RBD til ACE2 og det vil skje en konformasjonsendring av proteinet. Deretter utføres to separate kløyvinger av Spike-proteinet, først kløyves S1 fra S2 ved hjelp enzymet furin produsert av vertscellen (15). Deretter skjer en intern kløyving ved hjelp av andre enzymer i vertscellens cellemembran som kløyver S2 slik at fusjonspeptidet blir

eksponert for cellemembranen (12). Denne konformasjonsendringen og kløyvingen er helt avgjørende for fusjon av virusets membran og cellemembranen (9, 16). Når SARS-CoV-2 kommer over i cellen vil viralt RNA slippes ut i vertscellens cytoplasma og finne veien til ribosomer hvor translasjonen vil kunne starte fra 5'-enden på +ssRNA. Ved translasjon av ORF1a og ORF1b (se Figur 1b) vil man få dannet polyproteinene pp1a og pp1ab som danner grunnlaget for replikase-komplekset. Proteolyse av polyproteinene pp1a og pp1ab resulterer i ikke-strukturelle proteiner (NSPs) som går sammen og danner det som utgjør replikasjons-transkripsjonskomplekset (RTC) (10). RTC inneholder enzymet RNA-avhengig RNA polymerase (RdRp) og er ansvarlig for replikasjonen av det virale genomet (5' til 3' orientering) til et intermediært negativ-sens RNA (3' til 5' orientering). Dette intermediære negativ-sens RNA templatet brukes som templat for replikasjon av viralt + ssRNA i tillegg til at det er templat for diskontinuerlig transkripsjon og dannelse av subgenomisk RNA (sgRNA). sgRNA er 5' til 3' orientert og transleres i praksis som mRNA ved at de koder for ulike strukturelle virale proteiner som inngår i den strukturelle oppbygningen av SARS-CoV-2 (9). Slik diskontinuerlig transkripsjon av RNA fra 3' mot 5'-enden gjør det mulig å danne mange ulike sgRNA ut fra samme RNA. Dette er karakteristisk for Nidoviral-ordenen av virus og gjør det mulig å samle mye genetisk informasjon på ett og samme templat (9). De strukturelle proteinene transleres fra sgRNA i rough endoplasmatiske retikulum (ER) i vertscellen, og fraktes videre til Golgi-apparatet der de pakkes sammen med det virale genomet i vesikler og ut av vertscellen slippes en fullverdig viruspartikkel ut via eksocytose, klar til å infisere nye celler og individer (12).

1.2.3 Patogenese

Av de totalt syv kjente CoV med potensiale for å infisere mennesker, gir de fleste av disse mildere influensa-lignende symptomer, symptomer fra øvre luftveier eller gastrointestinale symptomer som diaré. SARS-CoV-2 er av de mer patogene CoV med potensiale for alvorlige influensa-lignende symptomer, acute respiratory distress syndrome (ARDS), systemisk organsvikt og død (8). COVID-19 er en sykdom som primært manifesterer seg i luftveiene og presenterer seg oftest med symptomene feber, hoste, fatigue og/eller dyspné, men også hodepine, muskel- og leddsmerter, tap av smak- og luktesans, diaré samt andre diffuse manifestasjoner av sykdom er rapportert (8, 17). SARS-CoV-2 gir et sykdomsbilde med stor diversitet. Caserapporter fra de første tilfellene av COVID-19 i Kina viste at ca. 80% av infeksjonene gav milde sykdomsforløp, men at særlig eldre hadde en høyere insidens av alvorlige forløp og en høyere letalitet (18). Det er en lavere insidens av smitte blant barn, og

barn tenderer til å få et mildere sykdomsforløp enn voksne og eldre (19). I tillegg til økt alder er det kartlagt en rekke komorbiditetstilstander som gir en økt relativ risiko for et alvorlig sykdomsforløp ved SARS-CoV-2 infeksjon. De gruppene med høyest risikoøkning er pasienter med underliggende KOLS, annen kronisk sykdom i respirasjonssystemet eller cerebrovaskulær sykdom. I tillegg vil hypertensjon, diabetes, maligitet, kardiovaskulære tilstander, samt kroniske tilstander i nyre, lever eller gastrointestinaltrakten gi en økt risiko for et alvorlig sykdomsforløp av COVID-19 (20).

1.3 Immunologisk forsvar mot virus

Virus, inkludert SARS-CoV-2, er intracellulære mikroorganismer som er avhengig av sine vertsceller for å replikere seg slik at de kan infisere nye omkringliggende celler og individer. For å kunne bekjempe virusinfeksjoner må vi ha mekanismer som kan detektere og drepe virusinfiserte celler samt forhindre at virus kommer seg inn i våre vertsceller. Man skiller immunsystemets responser inn i medfødte og ervervede, også kalt hhv. innate og adaptive immunresponser.

1.3.1 Medfødt immunitet

De medfødte immunologiske forsvarsmekanismene er som navnet tilsier med oss allerede fra fødselen og sørger for at vi raskt og effektivt kan slå ned infeksjoner forårsaket av ulike patogener. Hovedoppgaven til denne delen av immunforsvaret er å danne en inflammasjonsreaksjon på stedet for infeksjon som klinisk kommer til uttrykk gjennom økt varme, smerte, rødhet og hevelse i det virusinfiserte området. Celletypene som inngår i det medfødte forsvaret består av vevsspesifikke makrofager, dendritiske celler, granulocytter, mastceller og natural killer (NK)-celler. Dette er celletyper som befinner seg rundt om i kroppens vev og er de første immuncellene som kommer i kontakt med viruset. De innate immuncellene gjenkjenner viruset ved hjelp av pattern recognition receptors (PRRs) enten forankret i cellemembranen, som ulike typer toll-like receptors (TLR), eller intracellulært i form av RIG-I-like reseptors (RLRs) som eksempelvis retinoic-acid inducible gene 1 (RIG-I) og melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5). PRR vil gjenkjenne det virale RNA molekylet i cellen som pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), og det initieres en type I interferon (IFN) respons med IL-12 og IFN- γ . Type I IFN responsen består av tre mekanismer; autokrin og parakrin hemming av replikasjonen av viralt genom i infiserte celler, økt uttrykk av NK-celle ligander (MIC) på infiserte celler og aktivering av NK-celler for destruksjon av den de virusinfiserte cellene. Når NK-celler aktiveres og rekrutteres til

infeksjonsstedet har de to hovedoppgaver. Den første består i å binde sin aktive reseptor til MIC liganden og ved hjelp av degranulering av cytotoxiske substanser inducere kontrollert celledød, apoptose. Den andre oppgaven til NK-celler er sekresjon av inflammatoriske cytokiner, som i sin tur stimulerer omkringliggende makrofagers utskillelse av inflammatoriske cytokiner og bedrer makrofagenes evne til å fagocyttere ekstracellulære viruspartikler. Nesten alle virusinfeksjoner termineres av dette innate forsvaret, men i noen tilfeller må den adaptive immunresponsen overta, da med de dendritiske cellene som bindeledd mellom immunresponsene (21).

1.3.2 Ervervet immunitet

Det ervervede immunsystemet består av T- og B-lymfocytter og gir en spesifikk immunrespons mot virus gjennom å erverve mekanismer som kan bekjempe dette på en effektiv måte. I motsetning til PRR som initierer den medfødte immunresponsen, har lymfocytene egne T- og B-cellerreseptorer med bindingssete for helt spesifikke molekyler. Et molekyl med potensiale for å binde til en slik spesifikk lymfocytreseptor kalles et antigen, og T-/B-cellen er antigenspesifikk mot nettopp dette molekylet. Det finnes utallige forskjellige sammensetninger av bindingssetet på lymfocytreseptorene, noe som gir mulighet for spesifikk immunrespons mot utallige antigener. For å aktivere disse naive lymfocytene til spesifikke immunceller mot et bestemt virus, må lymfocytene presenteres for virusantigen i sekundært lymfoid vev, som en lymfeknute. Dette skjer når den medfødte immunresponsen mot virus ikke er tilstrekkelig, og virus, viruspartikler eller virus presentert på antigenpresenterende celler (APC) eksponeres for lymfocytter i lymfeknuter. APC har evne til å fagocyttere virusantigen fra infeksjonsstedet og presentere antigenpeptid for T-celler ved hjelp av et bestemt overflatemolekyl kalt major histocompatibility complex (MHC). Vi skiller mellom to klasser av disse MHC, hvor klasse I finnes på overflaten av alle kjerneholdige humane celler og presenterer endogent antigen, mens MHC klasse II kun uttrykkes av APC som dendritiske celler, makrofager og aktiverte B-lymfocytter da disse presenterer eksogent antigen, og er avhengig av at cellen har fagocyttert antigen. De T- og B-lymfocytter som kan binde med sine reseptorer til antigenet i lymfeknuten, vil differensiere til sine repressive effektorceller, proliferere og gå over i sirkulasjonen for å bekjempe virusinfeksjonen med sine cellulære og humorale forsvarsmekanismer (21).

1.3.2.1 Cellulær immunitet mot virus

T-lymfocytter har potensiale for å aktiveres til en rekke ulike effektorceller med unike oppgaver i bekjempelsen av infeksjoner, og utgjør hovedtyngden av det cellulære adaptive

immunforsvaret. Under positiv seleksjon i thymus har hver T-celle utviklet en T-cellereseptor (TCR) som kan binde til enten MHC klasse I eller II molekyler på humane celler. T-celler som kan binde MHC II har en CD4 co-reseptor, og kalles CD4⁺ T-celler. T-celler med CD8 co-reseptor kan binde til MHC I og kalles CD8⁺ T-celler. T-celler som befinner seg i lymfeknuter nær infeksjonsstedet kan binde med sin TCR til MHC på dendrittiske celler som presenterer antigen i lymfeknuter. Differensieringen til en bestemt effektor T-celle bestemmes i første omgang av om antigen er presentert på MHC I eller II. Dersom det er en virusinfeksjon, vil endogene virusantigen presenteres på MHC I og kan aktivere CD8⁺ cytotoksiske T-celler. Aktiverte CD8⁺ cytotoksiske T-celler vil migrere til infisert vev, binde til virusinfiserte celler som presenterer virusantigen på MHC I på celleoverflaten, og skille ut cytotoksiske granula over til cellen, som induserer apoptose. På denne måten er CD8⁺ T-celler helt avgjørende i bekjempelsen av virus (21).

Dendrittiske celler kan også presentere fagocyterte virale komponenter fra infeksjonsstedet på MHC II molekyler, og på denne måten kan CD4⁺ T-celler aktiveres. CD4⁺ T-celler kalles ofte T-hjelpeceller, siden disse i motsetning til de cytotoksiske CD8⁺ cellene, har som hovedoppgave å hjelpe de ulike immuncellene til å fungere best mulig i bekjempelsen av den aktuelle infeksjonen de står ovenfor. CD4⁺ T-celler kan differensiere til fem ulike effektorceller ved aktivering. Det er sammensetningen av cytokiner skilt ut av de medfødte immuncellene i det nærliggende miljøet som avgjør hvilken effektorcelle som dannes for å på best mulig måte hjelpe til å bekjempe infeksjonen. I de tilfeller det er snakk om en viral infeksjon er det som nevnt primært type I IFN som skilles ut i det PRR gjenkjenner virale nukleotidsekvenser. IL-12 og IFN- γ stimulerer differensiering av CD4⁺ T-celler til Th1 hjelpeceller, som har som hovedoppgave å aktivere makrofager ved infeksjonsstedet. Th1 celler binder med sin antigenspesifikke TCR til MHC II molekylet på makrofager som presenterer det samme antigenet, og denne bindingen induserer en cytokinutskillelse av IFN- γ fra Th1 cellene som gir en makrofagaktivert som bedrer makrofagens evne til å fagocyte og destruere viruspartikler. CD4⁺ T-celler kan i noen tilfeller av virusinfeksjoner også være viktig for å få tilstrekkelig aktivert av CD8⁺ cytotoksiske T-celler. På denne måten vil CD4⁺ T-celler legge forholdene til rette for en effektiv bekjempelse av virusinfeksjoner. Andre CD4⁺ effektorceller er Th2 hjelpeceller, som vil være gunstige i bekjempelsen av parasittinfeksjoner, Th17 celler som forbedrer immunresponsen med nøytrofile leukocytter, T_{reg} celler som forhindrer at immunresponsen med de øvrige lymfocytene blir overdreven, og

T_{FH} som er follikulære hjelpeseller og er helt avgjørende for å få aktivert den humorale responsen ved virusinfeksjoner (21).

1.3.2.2 Humoral immunitet mot virus

Med humorale responser og humoral immunitet menes de adaptive immunreaksjonene og immuniteten utgjort av antistoff dannet av B-lymfocytte effektorceller kalt plasmaceller. Antistoffer er antigenspesifikke og har fire viktige effektormekanismer som bidrar til humoral immunitet; nøytralisering, opsonisering, aktivering av komplementsystemet og økt sensitivering av NK- og MAST-immunceller. Ved virusinfeksjoner er det den nøytraliserende effekten til antistoffer som hovedsakelig bidrar til humoral immunitet. Antistoffer kan binde frie viruspartikler, og på denne måten blokkere bindingen av viruset til reseptorer på celleoverflaten til humane celler. På denne måten kan nøytraliserende antistoffer forhindre viruset i å infisere celler, og uten vertscellens replikasjonsmaskineri vil ikke viruset kunne formere seg, og virusinfeksjonen termineres. B-lymfocytter vil som T-lymfocytterne ha utviklet en antigenspesifikk B-celle reseptor (BCR), men skiller seg fra TCR med at BCR har struktur som et membranbundet immunglobulin (Ig). Naive B-celler presenteres for antigen i lymfeknuter der BCR danner en kryssbinding til fritt antigen. Denne kryssbindingen initierer en reseptormediert endocytose av antigenet inn i B-cellen. Antigenet prosesseres og presenteres så som antigenpeptid på MHC II molekyler på B-celle overflaten og B-cellen vil flytte seg over mot T-celle området i lymfeknuten. Her vil T-cellerreseptoren på T_{FH} celler som er antigenspesifikke for det samme antigenet kunne gjenkjenne antigenpeptidet presentert på MHC II, og binde med sin TCR til denne. Denne bindingen vil indusere en cytokinutskillelse fra T_{FH} cellen som vil aktivere B-lymfocytten. Bindingen mellom B-celler og T_{FH} celler vil danne et primærfokus i lymfeknuten hvor det skjer en celleproliferasjon av aktiverte celler, og en differensiering av B-lymfocytter til plasmaceller som danner antistoffer. Antistoffene som dannes har lignende struktur og antigenbindingssete som BCR, men er ikke membranbundet, men frie immunglobuliner. Antigenspesifikke immunglobuliner finnes i ulike isotyper. Antistoffets isotype er ikke knyttet til antistoffets antigenspesifikke egenskaper, men egenskapene antistoffet har ut fra hvilket vevsmiljø det er egnet til å utøve immunrespons. Den første isotypen som dannes er IgM. Antistoffer vil gjennomgå isotypeskifte ut fra hva som er gunstig for den aktuelle infeksjonen, og isotypeskiftet bestemmes ut fra cytokinsignaler mediert av T-celler. Det er cytokinene som T_{FH} celler skiller ut i kontakt med B-cellene, som avgjør om B-cellen skal bli en plasmaceller eller en hukommelsescelle. Når infeksjonen imidlertid har stått på en stund, vil T_{FH} skille ut cytokinet

IL-4 som induserer dannelsen av hukommelses B-celler med BCR av IgG isotypen med potensiale for å danne store mengder IgG antistoff mot det samme antigenet ved en senere infeksjon, og man har fått det man kaller en serokonversjon av antistoffer (21).

1.3.3 Immunologisk minne og prinsipper for vaksiner

Når man får en infeksjon med et nytt virus som krever hjelp av de adaptive immuncellene vil man gjennomgå det som kalles en primær adaptiv immunrespons. Hovedformålet med denne primære responsen er å slå ned infeksjonen ved å få dannet mange av de samme antigenspesifikke effektorcellene beskrevet ovenfor. Det andre målet med den primære responsen er å legge til rette for at det adaptive forsvaret kan inntreffe raskere og slå ned viruset mer effektivt ved en eventuell fremtidig sekundær immunrespons mot samme virusantigen. Utøvelse av det andre målet skjer parallelt med dannelsen av klonale effektorceller i sekundære lymfoide organer. Når naive T- og B-lymfocytter gjennom cytokinsignaler aktiveres til spesifikke effektorceller, vil noen av disse motta signal om å bli til hukommesceller. Ved den primære responsen vil det dannes både hukommelses T- og B-celler, i starten av infeksjonen er produksjonen av disse lav, men antallet øker på etter hvert som infeksjonen bekjempes. Det dannes antigenspesifikke hukommesceller fra alle effektorcellelinjene, og disse skiller seg fra effektorcellene ved at disse har lengre levetid, og vil lagres i beinmargen over lengre tid. Noen hukommesceller vil med tiden gå til grunne, men det vil skje en kontinuerlig opprettholdelse av populasjonen i beinmargen uten at dette krever tilstedeværelse av antigen. I tillegg til denne opprustningen med hukommesceller, vil en liten populasjon av plasmaceller fra den primære adaptive responsen overleve, og sørge for at det til enhver tid er en liten andel sirkulerende antigenspesifikt antistoff. Hukommelse T- og B-cellene og produksjonen av antigenspesifikke antistoffer fra plasmaceller er det som utgjør vårt immunologiske minne. Ved en ny infeksjon med det samme viruset, vil man først få en aktivering av det medfødte forsvaret og de antigenspesifikke sirkulerende antistoffene produsert av plasmaceller fra den primære responsen vil gjenkjenne viruset. Dersom dette forsvaret ikke er tilstrekkelig, vil en sekundær immunrespons med hukommesceller inntreffe. Hukommescellene vil overgå de naive lymfocytene i antall, og vil aktiveres raskere ved tilstedeværelse av antigen. Hukommelse-B-celler har allerede gjennomgått isotypeskifte, og man får en direkte respons med IgG antistoffer som effektivt vil nøytralisere viruset, gjerne før vi får noen symptomer på virussykdom. Vi mennesker har i flere tiår dratt nytte av kunnskapen om den primære immunresponsen, immunologisk hukommelse og effekten av dette ved en sekundær immunrespons i utviklingen av vaksiner mot smittsomme

patogener. Vaksinerne sikter på å inducere en primær immunrespons og danne et immunologisk minne uten å måtte gjennomgå en infeksjon med selve patogenet. Noen ganger kan det være aktuelt å gi vaksinen i flere doser fordelt utover en viss tid for å også inducere en sekundær immunrespons, som gir ytterligere forbedringer av immunresponsen. De fleste virusinfeksjoner trenger man imidlertid ikke å vaksineres mot da disse gir en tolerabel sykdomsutvikling ved primærinfeksjon, og kroppen klarer gjennom immunisering å beskytte mot sykdom ved neste møte med viruset. Andre virus er det derimot lønnsomt å vaksineres mot, dette gjelder virus som potensielt kan gi alvorlig sykdom eller død ved en primær infeksjon. Da vil en immunisering med en vaksine være en mer skånsom måte å bygge opp immunitet mot viruset på. Vaksiner har også en effekt på å begrense smitten av patogenet ved at en mindre andel av befolkningen vil kunne bære sykdomspatogenet videre når de er immunisert (21). SARS-CoV-2 har vist seg å være et potensielt dødelig virus som smitter lett mellom personer, og er et virus det er høyst aktuelt å utvikle vaksinemediert immunitet mot.

1.4 Ulike vaksintyper

Fra den første vaksinen ble utviklet mot koppersykdom ved å inducere en immunrespons mot det mindre dødelige ku-koppeviruset for over 200 år siden, har vaksineteknologien vært avgjørende for sykdomshåndteringen av en rekke potensielt dødelige sykdommer som polio, difteri og meslinger. Utviklingen av vaksiner mot smitteførende sykdommer har utviklet seg i takt med teknologien og kunnskapen om virus og kroppens immunresponser. Gjennom tidene har man etablert vaksineplattformer med ulike fordeler til bruk ved forskjellige formål, noen veletablerte og godkjent for klinisk bruk, mens nyere teknologi er i bruk for utvikling av en ny generasjon vaksineplattformer (22).

1.4.1 Klassiske vaksineplattformer

De veletablerte virusvaksinene slik vi kjenner dem fra barnevaksinasjonsprogrammer og sesongvaksinering er alle basert på vaksineteknologi som tilhører de klassiske vaksineplattformene. Disse består av inaktiverede virusvaksiner, levende svekkede virusvaksiner, subenhetvaksiner og viruslignende partikkel vaksiner (23). Inaktiverede virusvaksiner lages ved å isolere viruset man ønsker å danne en immunrespons mot og gjennom varmebehandling eller kjemisk påvirkning gjøre viruset inaktivt ved at replikasjonsmekanismer ødelegges (24). På denne måten bevarer man virusets antigenpresentasjon, men eliminerer replikasjonspotensialet og på denne måten forhindres fulminant sykdom ved vaksinering. Inaktiverede virusvaksiner har på grunn av sine multiple

antigenkomponenter fra hele viruset et potensiale for å danne et bredt spekter av immunresponser, både humorale og cellulære. Men siden viruspartiklene er døde, kreves oftest at en en adjuvans tilsettes de inaktiverte vaksinene. Adjuvans vil si et stoff som bidrar til aktivering av det medfødte immunforsvaret, og gjør immunresponsen mot antigenet sterkere, mer spesifikk, og kan påvirke responsen i humoral eller cellulær retning ut fra hva som er gunstig for antigenbeskyttelse (25). Inaktiverte vaksiner har ingen potensiale for å kunne replikeres i det vaksinerte individet, og kan derfor brukes av individer med svekket forsvar mot virusinfeksjoner, slik som immunsupprimerte pasienter (24).

Levende svekkede virusvaksiner ligner inaktiverte vaksiner ved at man benytter viruspartikler i sin helhet til å danne vaksinen. Forskjellen ligger i at man i svekkede virusvaksiner bruker levende viruspartikler der replikasjonsevnen er svekket, men ikke inaktivert, gjennom langvarig dyrkning av virus i cellekulturer slik at virulensegenskapene svekkes over tid. Siden disse inneholder hele levende viruspartikler kreves det heller ingen adjuvans i disse vaksinene, viruspartiklene er i seg selv tilstrekkelige for å danne en immunrespons. Dette gjør at levende svekkede virusvaksiner kan gi større grad av reaksjoner etter vaksinering, og tenderer til å gi en litt sterkere immunrespons sammenlignet med de inaktiverte virusvaksinene. Oftest er én dose tilstrekkelig (24). Både inaktiverte og levende svekkede virusvaksiner er godt etablerte vaksineplattformer som har vist sin effekt mot ulike virussykdommer og har erfaringsvis gitt langvarige immunresponser mot sykdom. Ulempen med disse vaksinetypene er derimot at de krever håndtering med store mengder patogene viruspartikler under produksjon, noe som stiller strenge krav til produksjonssikkerheten i tillegg til at masseproduksjon vanskeliggjøres som følge av at dette er tidkrevende prosesser. Levende svekkede virus har også potensiale for å kunne gå i revisjon, det vil si tilbake til sin fullt aktive tilstand. Dette er en av grunnene til at levende virusvaksiner ikke bør gis til immunsupprimerte individer, og at det kreves utvidet testing av vaksinens sikkerhet før den kan anbefales for bruk (23, 26).

Subenhetvaksiner er proteinbaserte vaksiner og vil som navnet tilsier kun inneholde utvalgte subenheter av viruset. Her benyttes en eller flere proteinstrukturer som ansees å være virusets nøkkelantigener. Ved å gi disse subenhetene som en vaksine induseres en immunrespons med antistoffer som gjenkjenner nøkkelantigenene og beskytter mot virusinfeksjon. Det er noen forutsetninger for at disse proteinstrukturene skal kunne danne en spesifikk immunrespons. Først må proteinstrukturen i vaksinen være identisk strukturen av proteinet i sin naturlige form i viruset. For det andre må vaksinen tilsettes adjuvans da disse proteinstrukturene alene

ikke er tilstrekkelig for å trigge det medfødte immunforsvaret. Sist behøves også flere doser av vaksinen for å initiere en respons som er sterk nok for immunisering. Immunresponsen fra subenhetvaksiner er primært humoral med produksjon av antistoffer mot antigenet presentert som en subenhet (23, 26). En av fordelene med subenhetvaksinene er at man unngår å arbeide med patogene viruspartikler i sin fullstendige form, og man unngår de sikkerhetsmessige tiltakene og de tidkrevende celledyrkningene dette innebærer. Siden de ikke inneholder levende viruspartikler, kan de benyttes også av immunsupprimerte (24).

Viruslignende partikkel (VLP) vaksiner består av virusets strukturelle proteiner som kreves for å danne virusstrukturen, men inneholder ikke det virale genomet eller de ikke-strukturelle proteinene som kreves for å danne det virale replikasjonanlegget. Dette gjør at vaksineinnholdet ligner viruspartikkelen i form og struktur, men har ingen potensiale for replikasjon og er derfor trygg i bruk (23, 27). Produksjonen av viruspartikler kan gjøres ved å bruke planteceller som sted for biosyntese. Plantene blir introdusert for gensekvensene som koder for viruspartikler gjennom bakterier og syntesen av viruspartikler skjer i de infiserte plantecellene. Dette gjør det mulig å produsere store mengder viruslignende partikler på en trygg måte. I likhet med subenhetvaksinene er det avgjørende for vaksineeffekten at strukturen på disse viruslignende partiklene, med unntak av det manglende genomet, er identisk det patogene viruset og kan etterligne dette for å danne immunrespons. Likevel er det behov for adjuvans for å skape en tilstrekkelig aktivering av immunsystemet (23).

1.4.2 En ny generasjon vaksineplattformer

Selv om de klassiske vaksineplattformene beskrevet ovenfor har gitt oss vaksiner som i historisk sammenheng og frem til i dag har gitt oss trygge vaksiner som har beskyttet mot sykdom, har de også klare svakheter ved seg. Ny teknologi har ført til utvikling av vaksineplattformer som gjør det mulig å produsere vaksiner uten å måtte produsere og lagre store mengder patogene viruspartikler i cellekulturer. Denne teknologien går i hovedsak ut på å benytte antigenspesifikke gensekvenser isolert fra viruset til å trigge en endogen immunrespons i vaksinerte individer (27).

1.4.2.1 Virale vektorvaksiner

Virale vektorvaksiner er vaksiner som baserer seg på å inkorporere sekvenser fra det aktuelle patogenets antigen inn i uavhengige modifiserte virus som fungerer som vektorer og overfører antigensekvensen til vertscellene og induserer en immunrespons (22). Vektorvaksiner lages ved bruk av rekombinant DNA teknologi, også kalt genspleising der sekvensen som koder for

det spesifikke antigenet til viruset spleises sammen med vektorens gensekvens. Dette gjør vektoren til et rekombinant virus (27, 28). Virusvektoren kan enten være replikerende, oftest i svekket form, med mulighet for å spre seg videre til flere vertsceller, eller vektoren kan være replikasjons-defekt og har som utelukkende rolle å overføre antigenet til vertscellen (22). Når vektorens rekombinante gensekvens frigis over i vertscellen, vil denne sekvensen med den kodende antigensekvensen gå inn i vertscellens kjerne. Rekombinant DNA transkriberes til mRNA, som så vil forlate kjernen og transleres til antigen på vertscellens ribosomer i cytoplasma og presenteres på vertscellens overflate slik at en immunrespons startes. Siden antigenet presenteres gjennom intracellulære mekanismer i vertscellen vil antigen presenteres på MHC klasse I molekyler, og man får dannet et immunrespons med CD8⁺ cytotoksiske T-celler i tillegg til den ordinære CD4⁺ T-celleresponsen som gir dannelse av antigenspesifikke antistoffer (28). Den spesifikke immunresponsen bestemmes av antigensekvensen som er integrert inn i vektoren, men hvilket virus som er brukt som vektor vil ha betydning for vaksinenes sikkerhet og funksjon. Mange ulike virustyper er prøvd ut som potensielle vektorer, blant annet adenovirus, adeno-assosierte virus, poxvirus og cytomegalovirus. For å kunne bruke et virus som potensiell vektor i en vaksine må man kjenne til hva som karakteriserer virusets virologiske egenskaper i tillegg til å ha kjennskap rundt vektorens epidemiologiske utbredelse. Siden kravet for sikkerhet står sentralt når man skal lage en vaksine er det mest aktuelt å bruke en vektor som har liten evne til å gi sykdom eller at vektoren er modifisert slik at den er defekt for replikasjon (28).

Adenovirus er en av virustypene det er gjort flest studier på, både prekliniske og kliniske, for å undersøke om de egner seg som vektorer i vaksiner. Adenovirus er en virusfamilie bestående av nakne dobbeltstrengede DNA-virus hvor noen av de totalt 57 serotypene som kan infisere mennesker gir forkjølelssymptomer (22). Rekombinante adenovirus har vist seg som gunstige vektorer i den forstand at de har god evne til transduksjon av rekombinant DNA over til vertsceller i tillegg til deres evne til å infisere et bredt spekter av ulike humane celletyper, både de med aktiv cellesyklus og ikke. Adenovirus vil ikke inkorporere sitt virale DNA inn i vertscellens DNA. En utfordring med bruk av adenovirus som vektor er derimot at enkelte serotyper av viruset er vanlige forkjølelsvirus i befolkningen, og man må være selektive i hvilke serotyper man kan bruke for å unngå det potensielle problemet med en allerede eksisterende immunrespons mot vektoren (28).

Den rekombinante teknologien som brukes i produksjonen av virale vektorvaksiner er ikke ny, den er kjent fra tidlig på 70-tallet, men bruken av slik genspleising er strengt regulert, og

innenfor vaksinefeltet er vektorvaksiner en lite etablert plattform sammenlignet med de overnevnte klassiske vaksineplattformene (28) De første kliniske studiene som utforsket bruken av en viral vektor som vaksineplattform startet på 1990-tallet med utviklingen av en vaksine mot ebola viruset, hvorav enkelte kandidater ble brukt under ebolaepidemien som brøt ut i Vest-Afrika i 2013 (22). Også etter MERS epidemien i 2012 har virale vektorvaksiner vært en plattform for potensielle vaksiner. To av totalt tre MERS-vaksinekandidater som nå befinner seg i den første kliniske fasen er rekombinante vektorvaksiner med Adenovidus fra sjimpanse (ChAdOx1) og Modifisert Vaccina Ankara (MVA) som potensielle rekombinante vektorer. Begge disse vektorene inneholder antigensekvenser som koder for MERS-CoV sitt Spike-protein (29). ChAdOx1 har i prekliniske studier vist seg å være en egnet vektor for å danne human immunrespons ved bruk i mennesker (30). Frem til 2019 var det ingen virale vektoravaksiner godkjent for bruk i EU, men i november 2019 ble den første ebolavaksinen, Ervebo, som bruker et vesikulært stomatittvirus som replikerende vektor godkjent (31). I juli 2020 ble ytterligere to virale vektorvaksiner mot ebola godkjent i EU, Zabdeno og Mvabea med hhv. Adenovirus type 26 og MVA virus som replikasjonsdefekt vektor. Disse vaksinene ble som kombinasjongodkjent som et to-doseregime mot ebola (32, 33).

Forutsatt et arsenal av ulike virusvektorer og kjent antigensekvens, er dette en vaksineplattform som potensielt kan anvendes mot et stort spekter av infeksjose sykdommer. Virus er intracellulære patogener og er tilpasset syntese av sine virale partikler innad i humane vertsceller. Ved at antigen presenteres via antigensekvenser med bruk av vektor, er man sikret en korrekt folding av proteinstrukturer som utgjør antigenet, og man får en antigenpresentasjon og immunrespons som ligner den naturlige virusinfeksjonen. Virale vektorvaksiner er derfor høyst immunogene og behøver ikke adjuvans (22). Sikkerheten ved bruk av virusvektorer avhenger mye av vektorens egenskaper, om den er replikerende eller ikke, og om vertens gensekvens integreres inn i vertscellens genom eller ikke. Enkelte virale vektorer har vist seg å danne en effektiv spesifikk antigenrespons kun dersom det virale genomet integreres inn i vertscellens, noe som har vist seg å kunne være kreftfremkallende (24, 28). Under produksjon av virusvektorvaksiner er det viktig å unngå uønsket rekombinasjon av gensekvenser og kontaminasjon med uønskede mikroorganismer som kan påvirke rekombinasjonen av gensekvensen på en uheldig måte (22). For at vektoren skal kunne drive transduksjon av den rekombinante gensekvens til vertsceller, er det også en forutsetning at vaksinepopulasjonen ikke har utviklet en immunrespons mot vektoren fra tidligere

eksponering som vil interagere og svekke en immunrespons mot det aktuelle virusantigenet (22, 28).

1.4.2.2 Nukleotidvaksiner

Nukleotidvaksiner den andre hovedgruppen innenfor den nye generasjonen vaksineplattformer. Nukleotidvaksiner kan deles inn i DNA- eller RNA-vaksiner avhengig av om de inneholder antigen presentert som DNA i form av et plasmid, eller RNA i form av mRNA. Felles for nukleotidvaksinene er at de gir rom for stor variasjon av potensielle antigener da de kun behøver en syntetisk sekvens av antigenet for å kunne lage en vaksine som gir både humoral og cellulær immunrespons. Det benyttes ingen levende vektor med potensiale for replikasjon i disse vaksineplattformene (22).

DNA-vaksiner

Produksjonen av DNA-vaksiner mot virus starter med at RNA-strukturen til virusantigenet/antigenene man ønsker å danne immunrespons mot isoleres og konverteres til komplementært DNA (cDNA) for antigenet. For at cDNA sekvensen skal kunne syntetiseres i humane celler, tilføres en promoter-sekvens på 5' enden som fremmer transkripsjonen av cDNA i cellekjernen til vertscellen og en poly-A sekvens på 3' for å fremme transport av det transkriberte mRNA et ut av cellekjernen (22). Det modifiserte cDNA settes inn i en ekspresjonsvektor, oftest i form av et plasmid, som er et lite sirkulært DNAmolekyl som transkriberes uavhengig av det øvrige bakterielle genomet i bakterier. Plasmidet består av bakterielt DNA, men utover cDNA sekvensen skal ikke plasmidet inneholde øvrige ORF, slik at man unngår å syntetisere bakterielle peptider i humane celler. Man etterstreber ekspresjonsvektorer med færrest mulig sekvenser utover sekvensen som koder for viralt antigen uten å forringe plasmidets evne til hyppig formering. cDNA amplifiseres ved at plasmidet formerer seg hyppig i kulturer av e.coli bakterier (34). Amplifisert cDNA i plasmider kan administreres på ulike måter for at DNA vaksinen skal gi best mulig immunrespons i det vaksinerte individet. For å få produsert antigen er man avhengig av at plasmidet skal komme seg inn i cellekjernen i de humane cellene. Dette krever kryssing av to plasmalipidmembraner hhv. cellemembranen og kjernemembranen. Ulike administreringsformer som har blitt utprøvd et blant annet gen pistol, jet injeksjon og elektroporering for å øke vaksineopptaket i humane celler slik at større mengde antigen transleres og kan danne en sterkere immunrespons (22, 24). Når plasmidet med antigensekvensen har kommet seg over til cellekjernen, transkriberes antigensekvensen i cDNA om til mRNA ved hjelp av cellens transkripsjonsmekanismer og fraktes så ut til

ribosomer i cytoplasma hvor translasjon av mRNA til viralt antigen finner sted. Antigenet vil så presenteres som fremmed antigen på humane cellers MHC klasse I molekyler i tillegg til MHC klasse II molekyler og man får dannet en humoral og cellulær immunrespons mot antigenet (22, 34). Presentasjonen av antigen ved DNA-vaksinering er enda ikke fullstendig kartlagt, men studier som har undersøkt immunresponsen etter intramuskulær vaksinering med DNA vaksiner peker i retning av en større andel monocytter enn andre mer klassiske antigenpresenterende celler, slik som dendrittiske celler og makrofager, står i hovedsetet for presentasjon av antigen på MHC klasse I for T-celleaktivering av CD8+ T-celler og immunrespons (22, 35).

DNA vaksineplattformen har vært under utvikling siden 1990-tallet, og det har vært utført kliniske studier mot ulike virale patogener, men ved tidspunktet for COVID-19 utbruddet i 2019 var det ingen godkjente DNA vaksiner for humant bruk (22, 26) Produksjonen av nye DNA-vaksiner har potensialet for å skje raskt. Det eneste som i teorien behøves endres på er antigensekvensen, da plasmidet kan brukes som en ekspresjonsvektor uavhengig av antigen. Plasmider som ekspresjonsvektor vil i motsetning til replikerende virale vektorvaksiner ikke ha potensiale for å replikeres i humane celler noe som gjør DNA-vaksiner tryggere i bruk. En annen fordel er at DNA vaksiner sammenlignet med virale vektorvaksiner unngår problematikken knyttet til preeksisterende vektor-immunitet. Det modifiserte plasmidet som benyttes som vektor for å frakte DNA inn i cellekjernen har ikke potensiale for å danne en egen vektor-spesifikk immunrespons (34). DNA som molekylstruktur er stabilt noe som både taler til fordel og ulempe for DNA vaksiner. På den positive siden vil et stabilt vektor-antigenkompleks kunne produseres, transporteres og administreres under normale temperaturforhold. På den negative siden er det nettopp den persisterende tilstedeværelsen av plasmidets DNA i de humane cellekjernene som gjør det teoretisk mulig at fremmed DNA integreres inn i det vaksinerte individets genom og forårsaker abnormaliteter som kan være kreftfremkallende eller skadelig på andre måter (22, 24, 35).

mRNA-vaksiner

Mens en av hovedutfordringene for DNA-vaksiner er å komme seg inn i cellekjernen for transkripsjon, vil man med mRNA-vaksiner få translasjon av mRNA i cytoplasma direkte, og man unngår på denne måten enhver form for interaksjon med den humane cellekjernen. mRNA er en avledet sekvens fra proteinkodende DNA og translases til proteinstrukturer på ribosomer i cellens cytoplasma og fungerer på denne måten som mellomleddet mellom DNA og proteinet, i dette tilfellet antigen (36). Den første dyrestudien som utforsket mRNA som

vaksine ble utført i år 1990 og viste antigenproduksjon i mus ved injeksjon av antigenkodende mRNA. På tross av lovende funn ble vaksineplattformen vurdert til å ha store mangler når det kom til stabilitet og grad av antigenproduksjon, samt den potensielle toksiske effekten av mRNA produsert utenfor kroppen (37). Teknologien har siden da gjort store fremskritt, noe vaksineplattformen med mRNA vaksiner har utnyttet.

Produksjonen av mRNA vaksiner starter med å isolere sekvensen for antigenet man ønsker å danne immunrespons mot. mRNA substratet dannes gjennom det som kalles *in vitro* transkripsjon (IVT) fra DNA, noe som betyr at mRNA transkriberes og amplifiseres i et laboratorium og ikke i levende organismer. For å danne nok templat for IVT av mRNA, må genssekvensen av antigenet amplifiseres. Dette kan enten skje ved at antigensekvensen inkorporeres inn i cDNA og amplifiseres i *E.coli* plasmider slik som DNA-vaksiner (22), eller man kan bruke polymerase chain reaction (PCR) (37). For transkripsjonen av mRNA fra DNA-templatet benyttes enzymet DNA avhengig RNA polymerase (DdRP) derivert fra bakteriofager i tillegg til andre enzymer blant annet retter ut plasmid-templatet i, pH-bufrer og fungerer som co-faktorer som optimaliserer IVT prosessen (38).

Man skiller mellom to hovedtyper mRNA brukt i mRNA-vaksiner, ikke-replikerende eller selv-amplifiserende mRNA. Ikke-replikerende mRNA er korte og enkle molekyler kun bestående av en ORF med antigensekvensen satt mellom en 5' og en 3' ende av UTRs av nukleotider. For at mRNA molekylet skal kunne transleres i humane celler må det ligne et humant mRNA og tilføres derfor mRNA-capping på 5' enden og en poly-A hale på 3' enden. Disse modifiseringene forhindrer degradering og gjør det lettere for mRNA å bindes til translasjonssettet på ribosomer, noe som fremmer translasjon til antigen i den humane cellens translasjonmaskineri (22). Selv-amplifiserende mRNA er har en lengre sekvens sammenlignet med ikke-replikerende mRNA da disse i tillegg til de overnevnte strukturene også inneholder sekvenser kodende for et viralt replikasjonsmaskineri. Selv-amplifiserende mRNA er utledet fra genomet til alfavirus, som er et +ssRNA, hvor delen som koder for alfavirusets NSP er erstattet med ønsket antigensekvens. Sekvensen av ikke-strukturelle replikasjonspeptider, inkludert RNA avhengig RNA polymerase, er derimot intakt i mRNA-molekylet (22, 36). Produksjonen av selv-amplifiserende mRNA er på grunn av at sekvensens lengde og inklusjon av flere ORF litt mer komplekst. Hovedprinsippene er likevel de samme, med bruk av templat og DdRP (38). Men selv om IVT av selv-amplifiserende er mer utfordrende enn for ikke-replikerende mRNA, vil selv-amplifiserende mRNA gi en intracellulær amplifisering av mRNA-molekyler, noe som gir økt substrat for antigentranslasjonen. Dette gjør at en liten

dose selv-amlifiserende mRNA kan gi stor produksjon av antigen i de humane cellene sammenlignet med ikke-replikerende mRNA (22, 36). Den største fordelen med ikke-replikerende mRNA sammenlignet med selv-amlifiserende mRNA er nettopp enkelheten i mRNA molekylet som gjør det gunstig for storproduksjon med IVT i tillegg til at man unngår at sekvenser som koder for virale NSP potensielt kan forstyrre immunresponsen mot antigenet (22).

RNA som molekyl er mindre stabilt sammenlignet med DNA på grunn av «ryggraden» i RNA-molekylet, ribose, inneholder en hydroksylgruppe (OH-gruppe) ekstra sammenlignet med deoxyribose i DNA. Dette gjør RNA molekyler mer sensitiv for prosesser som oksidasjon, alkylering og hydrolyse. Halveringstiden til «nakne» mRNA molekyler er derfor kort, og øker med økende temperatur. Dette er grunnen til at IVT mRNA til vaksineproduksjon lagres på temperaturer ned mot -80°C (38). I tillegg til at mRNA er en skjør struktur, har vi mennesker ekstracellulære ribonukleaseenzymer som ødelegger ribonukleotidsekvenser når de forekommer i ekstracellulære rom. Dette gjør nakne mRNA molekyler svært utsatt for rask nedbrytning dersom de ikke raskt kommer seg over cellemembranen til de humane cellene (22, 38). Det er også avgjørende for effekten av mRNA-vaksiner at mRNA-sekvensen komme seg over cellemembranen og over til cytoplasma hvor translasjon av mRNA til antigen kan skje (36). mRNA er et hydrofilt negativt ladd molekyl som vil ha problemer med å komme over cellemembranen bestående av et semipermeabelt dobbeltlag av hydrofobe fosfolipidhaler og et negativt ladd membranpotensiale. For å bedre opptaket av mRNA fra det ekstracellulære rom til cytoplasma har nye lipid kandidater blitt studert *in vivo* i siRNA (small interfering RNA) studier og blitt vurdert som trygge. Dette har ført frem til at lipidnanopartikler (LNP) består som den mest lovende kandidaten for transport av nakent mRNA, slik at mRNA kan komme seg uberørt over i vertscellene, uten at LNP i seg selv er toksisk eller danner en immunrespons mot sine bestanddeler. Komponentene i disse LNP består oftest av ulike sammensetninger av ioniserbare aminolipider, fosfolipider, kolesterol og lipidforankret polyetylenglykol (PEG). De ioniserbare aminolipidene sørger for å danne formen og størrelsen på nanopartikkelen til $\sim 100\text{nm}$ i størrelse, og de elektriske ladningene bidrar til frigjørelse av mRNA over til cytoplasma når LNP har kommet over cellemembranen. Fosfolipidene danner dobbeltlaget struktur av partikkelen og kolesterol bidrar til å stabilisere strukturen. PEG forankret i lipidlaget vil forhindre binding av LNP til ikke-spesifikke proteiner, og på denne måten øke halveringstiden for denne strukturen (22, 36).

mRNA vaksiner kan administreres på ulike måter, og immunresponsen vil variere ut fra administreringsmetoden. Studier har vist at systemisk intravenøs administrering med mRNA-LNP komplekser trigger en antigenproduksjon hovedsakelig i leverceller, mengden antigen er relativt stor, men forbigående. Administrering av mRNA-vaksiner i hud og intramuskulært har derimot vist mer langvarig produksjon av antigen, men ikke i like store mengder (36). mRNA pakket inn i LNP vil ved intramuskulær administrering tas opp av nærliggende celler ved injeksjonsstedet gjennom endocytose der cellemembranen danner et endosom rundt LNP-mRNA komplekset. I denne prosessen vil en andel av mRNA slippes ut av endosomet og kan gå til cellens translasjonssete i cytoplasma og danne antigen. Resterende deler av komplekset vil brytes ned ved at endosomet fusjonerer med et lysosom og danne avfallsprodukter som cellen kvitter seg med via eksocytose (37). Ved intramuskulær injeksjon vil det være makrofager og dendritiske celler i muskelvevet som rekrutterer flere immunceller til injeksjonsstedet. Disse APC vil presentere antigen som antigenpeptider på MHC klasse II molekyler. mRNA vil i tillegg til å transleres til antigen i cytoplasma kunne gjenkjennes av cellens PRR ved å gjenkjenne PAMPs på mRNA. TLR i cellemembranen vil eksponeres for mRNA under dannelsen av et endosom. mRNAs aktivering av TLR og intracellulære PRR (RIG-I og MDA-5) vil indusere sekresjon av type I IFN. Dette vil stimulere differensieringen av naive CD4⁺ T-celler til Th1 hjelpeceller, som er avgjørende for å danne en cellulær adaptiv immunrespons som fasiliteter makrofagers bekjempelse av intracellulære patogener, som for eksempel virus. Type I IFN responsen er viktig for immuniseringen, men har også vist seg å virke nedregulerende på translasjonen av antigen, noe som kan påvirke immunresponsen i negativ retning (39). Potensielt kan alle cellene som tar opp mRNA-LNP komplekset kunne danne antigen fra mRNA translasjon. Dette gjør at man får presentasjon av antigenpeptid på MHC klasse I molekyler slik som ved en naturlig virusinfeksjon, og man får på denne måten aktivering også av CD8⁺ cytotoksiske T-celler som dreper celler som uttrykker antigenpeptidet. Forutsetningene for humoral immunitet er også gode da antigen syntetiseres ut fra mRNA sekvensen intracellulært, noe som gir en antigenstruktur identisk til det faktiske antigenet. B-celler aktiveres i germinale sentre i lymfeknuter nær injeksjonsstedet ved antigenpresentasjon. Det er gunstig for aktivering av B-celler og antistoffproduksjonen at produksjonen av antigen får pågå over en viss tid, slik at B-celleresponsen blir best mulig raffinert til å danne spesifikke antistoffer. Dette krever en tilstrekkelig dose, dersom det er ikke-replikerende mRNA som benyttes, samt optimaliserte forhold for translasjon (39).

I tillegg ny kunnskap rundt LNP transport av mRNA over cellemembranen, har teknologiske nyvinninger foreslått ytterligere modifiseringer av selve mRNA molekylet for å fremme dets stabilitet for antigenproduksjon og bedre dets potensiale som vaksineplattform. Noen av disse endringene består av nucleosidmodifiseringer, fjerning av eventuelle kontaminanter fra IVT prosessen, optimalisering av UTR sekvenser og justering av lengden av poly-A halen på mRNA molekylet (37). Som tidligere nevnt vil PRR gjenkjenne mRNA som fremmed og danne en type I IFN respons stimulerer en cellulær adaptiv immunrespons, men som også nedregulerer translasjon av antigen gjennom å påvirke translasjonsfaktorer i negativ retning. Denne nedreguleringen av antigenproduksjon forsterkes ytterligere dersom PRR kommer i kontakt med dobbeltrådet mRNA som kan være et biprodukt dannet under IVT. Dette har man forsøkt løst gjennom å rense mRNA fra IVT gjennom flere prosesser for å få så rent mRNA som mulig. I tillegg har man i musestudier klart å modifisere selve nucleosidsekvensen på mRNA molekyler til å virke mindre aktiverende på ulike TLR. På denne måten har man klart å fremme produksjonen av antigen ved å redusere type I IFN responsen (36). Dette har blant annet bestått av å inkludere kjemisk modifiserte nukleotider som forekommer naturlig i mennesker, slik som pseudouridin og 1-metylpseudouridin som er modifiseringer av nukleosidet Uridin som forekommer nitrogenbasen Uracil i RNA (40). Ved slik modifisering må man samtidig ta hensyn til at det skal være en balansen mellom antigenproduksjon og immunstimulering (36).

mRNA-vaksiner har flere fordeler som overgår både de klassiske vaksineplattformene og DNA-vaksiner. For det første er mRNA ikke-infeksiøst, og benytter heller ingen vektorer med infeksiøst potensiale. mRNA-molekyler har i motsetning til DNA ingen mulighet for å integreres inn i det humane genomet, og vil ikke ha potensiale for malignitet. mRNA vil også degraderes av naturlige cellulære prosesser, og vil ikke persistere over lengre tid slik som DNA-plasmider. mRNA-vaksiner vil i likhet med DNA-vaksiner ikke ha noe problem med vektor immunitet. Dette gjør at disse vaksinene kan gis i flere doser etter hverandre uten at immuniteten forringes. En begrensning er derimot forutsetningen om at antigenet er en proteinstruktur, slik det også er for DNA- og subenhetvaksiner. Sammenlignet med subenhetvaksiner, vil mRNA vaksiner derimot kunne gi både en humoral og cellulær respons mot antigen. Den største fordelen med denne vaksineplattformen er likevel at man på grunn av IVT av mRNA kan produsere vaksinesubstrat raskere enn noen av de andre overnevnte vaksinetypene. Den største ulempen er ustabiliteten til mRNAs molekylstruktur, som gjør det nødvendig å oppbevare vaksinene i kalde omgivelser helt frem til administrering for å unngå

strukturelle endringer som kan forringe effekten av vaksinen (36). Teknologien som benyttes for den nye generasjonen nukleotidvaksiner er ny i et historisk vaksineperspektiv, og det er det fortsatt mye usikkerhet knyttet til effekten og sikkerheten til mRNA-vaksiner da disse ikke er prøvd ut i kliniske studier i stor nok skala. Ved inngangen til en pandemi med SARS-CoV-2 fantes det ingen nukleotidvaksiner godkjent for humant bruk (26).

1.5 Faser i vaksineutvikling

Utviklingen av vaksiner skjer gjennom utprøving av vaksinekandidater i ulike faser, både preklinisk og klinisk. For at en vaksine skal kunne godkjennes av myndighetene må den i de fleste tilfeller gjennomgå alle disse fasene frem mot godkjenning (41).

1.5.1 Preklinisk fase

Før man starter kliniske studier på mennesker utføres prekliniske studier både *in vivo* på dyr og *in vitro*. Disse studiene går i hovedsak ut på å monitorere toksisitet og immunresponser gjennom å overvåke vert-patogen interaksjonen etter vaksinerings. Man ønsker i denne fasen å se hvordan vaksinen interagerer med kroppslige systemer, særlig uønskede reaksjoner, samt evnen vaksinen har til å skape en humoral og/eller cellulær immunreaksjon i forsøksdyrene. Senere i forløpet utsettes dyrene for patogenet under kontrollerte forhold for så å monitorere den beskyttende effekten vaksinen har på de vaksinerte individene sammenlignet med de ikke-vaksinerte. For at vaksinen skal gå videre til de kliniske fasene er det ønskelig at den i preklinisk fase har vist seg å ikke være toksisk, ha evne til å skape immunrespons og gi en viss grad av beskyttelse mot infeksjon og/eller sykdom i vaksinerte individer (42, 43).

1.5.2 Fase I

Felles for fase I studier er å kartlegge hvorvidt vaksinen tolereres av mennesker med hensyn til uønskede forventede reaksjoner og mer alvorlige eller uventede reaksjoner på vaksinerings. I tillegg ønsker man å kartlegge vaksinens immunogenisitet, det vil si vaksinens evne til å indusere en målbar og relevant immunrespons hos mennesker (26). Den første kliniske fasen utføres på et begrenset antall frivillige deltagere bestående av friske voksne mennesker. Populasjonsstørrelsen i fase I studier er typisk 10-100 deltagere, disse kan være kontrollerte eller ikke-kontrollerte. Randomiserte kontrollert studie (RCT) allerede i fase I kan gi indikasjoner for plausible sammenhenger som kan undersøkes videre i senere faser av vaksineutviklingen (42). Det er ønskelig at deltagerne ikke har dannet immunrespons mot patogenet de skal vaksineres mot forut for vaksinerings, slik at immunresponsen blir et direkte mål på vaksinens immunogenisitet. Slike studier karakteriseres gjerne som Ia studier. Dersom

det i en tidlig fase gjøres studier med deltagere av ulike alderstrinn, ulike dosekonsentrasjoner og ulike tidspunkt for vaksinerings omtaler man disse som fase Ib studier. Dette kan være gunstig å utføre Ib studier blant annet for å finne en øvre og nedre dosegrense som er sikker nok men samtidig gir tilstrekkelig immunogenisitet på tvers av ulike aldersgrupper og samt få en idé om immunogenisiteten påvirkes av tidspunkt for administrering eller administrasjonsmåte (41).

1.5.3 Fase II

Vaksinekandidater som er tolererbare og evner å danne en immunreaksjon går videre til studier med en større populasjon, typisk 50-500 deltagere randomisert inn i en intervensjons- eller kontrollgruppe, enten placebo eller vaksinekontroll. Det er i denne fasen ønskelig med dobbel blinding, altså at hverken deltagere eller forskningspersonell har kjennskap til de ulike deltagerne gruppetilhørighet. I de tilfeller hvor det er etisk forsvarlig er placebokontroll å foretrekke, mens det i andre tilfeller er både etisk riktig og viktig for effektmålet og bruke en allerede kjent vaksine mot sykdommen som kontroll. Det er i fase II ønskelig med en studiepopulasjon som er representativ for den demografiske populasjonen vaksinen er ment for. Det vil si at man i fase II etterstreber å inkludere deltager av ulik alder, kjønn, etnisitet og komorbiditetsprofil. Hovedformålet med disse studiene er å se på sikkerheten og immunogenisiteten til vaksinen, men man ser også verdien av mer spesifikke analyser da man har en større populasjon. Flere fase II studier tar for seg aldersspesifikke responser, undersøker varigheten av immunresponser og skiller mellom ulike lokale og systemiske reaksjoner og gradering av disse (41, 42). Fra fase II er det ønskelig å stå igjen med nok data som kan støtte opp under én utvalgt vaksinedosering og administrering som skal brukes i videre større studier (44).

1.5.4 Fase III

I fase III studier blir vaksinekandidaten testet på en stor populasjon der formålet er å se hvilken beskyttende effekt vaksinen har. Studiepopulasjonen består på dette stadiet av flere tusen og skal være lik målpopulasjonen hva gjelder aldersfordeling, kjønn, etnisitet, komorbiditet og risiko for smitte. Insidensen av sykdom er avgjørende for størrelsen på studiepopulasjonen i fase III studier, jo lavere insidens, jo større populasjon kreves for å kunne si noe om vaksinens beskyttende effekt mot sykdommen (41). Gullstandarden for fase III studier er dobbelblindet RCT. Det vil si at deltagerne randomiseres til vaksine eller placebo/kontroll og gruppetilhørigheten forblir blindet for deltagere og forskningspersonell.

Randomiseringen skal redusere sjansen for subjektive bias blant annet i case-bestemmelser gjort av forskningspersonell og rapporteringsbias fra deltagere. En annen fordel med randomisering av et stort antall deltagere er at dette gir tilsynelatende like grupper utover intervensjonen som gis. På denne måten vil man få en lik fordeling av mulige med ukjente konfunderende faktorer. Dersom det foreligger mistanke om eller sikre konfunderende faktorer er det en fordel at randomiseringen skjer i blokker for disse. Dersom f.eks. alder er en slik faktor randomiseres deltagere innenfor den aktuelle aldersgruppen som en blokk og man får en lik fordeling av intervensjon og kontroll innad i denne blokken (42).

Fase III studier må ha et klart definert utfallsmål som er felles for alle deltagerne slik at dette kan besvares med størst mulig sikkerhet. Det må være klart definert hva som menes med vaksinsens beskyttende effekt, hvorvidt det er beskyttelse mot klinisk sykdom eller beskyttelse mot infeksjon som måles. Det må også fremgå i tydelighet hva som defineres som hhv. klinisk sykdom og hvordan en sikker infeksjon måles. I tillegg til å vurdere vaksinsens effekt i fase III monitoreres også sikkerheten av vaksinekandidaten. Man har fra fase I og II kartlagt vanlige reaksjoner knyttet til reaktogenisitet til vaksinen, men datagrunnlaget er gjerne for lite eller deltagerne er ikke fulgt opp over tilstrekkelig tid for å kunne si noe om sjeldne reaksjoner. I fase III monitoreres derfor tilfellene av «adverse events» (AE) og «serious adverse event» (SAE) blant deltagerne over lengre tid. AE regnes som ethvert tilfelle av uønskede medisinsk relaterte hendelser hos en deltager i en klinisk studie. SAE er tilfeller av AE som resulterer i sykehusinnleggelse eller forlengelse av sykehusopphold, er livstruende i karakter, medfører uførhet, gir medfødte misdannelser eller fører til død (44). AE og SAE vurderes kontinuerlig av en sikkerhets-komité som vurderer om den observerte hendelsen har korrelasjon til vaksineringsen eller ikke. Dersom resultatene fra fase III studier kan vise til at vaksinen er sikker i bruk og gir effektiv beskyttelse kan den søkes for godkjenning (41).

1.5.5 Fase IV

Når en vaksine blir godkjent for bruk i den øvrige befolkningspopulasjonen går vaksinstudier over til fase IV, også kalt postmarketing surveillance studies (41). Formålet med pågående studier etter godkjenning er å kunne overvåke effekten av vaksineringsen i målpopulasjonen og å kunne oppdage AE som forekommer så sjeldent at de ikke vil være kjent ved tidspunktet for godkjenning. Det er vanlig standard at det ved tidspunktet for lisens foreligger en detaljert plan for monitorering av sikkerhetsdata blant den vaksinerte populasjonen (44). Fase IV studier skiller seg betydelig fra studiene utført frem mot

godkjenning ved at blinding av deltagere og forskningspersonell er opphevet. Dette gjør at sjansen for bias er økt (42). Overvåkningen av den vaksinerte befolkningen skjer under sentral og nasjonal oppfølging. Det er også vanlig praksis at vaksineutvikler fortsetter med kliniske studier også etter godkjenning (45).

1.6 Godkjenning av vaksiner

I motsetning til legemidler som utvikles for å gi et behandlingstilbud til syke individer, designes vaksiner til bruk på friske individer for å unngå sykdom hos enkeltindividet og/eller forhindre spredning av sykdom til andre. Dette gjør at det stilles strenge krav for godkjenning av nye vaksiner og det er en prosess som forløper over mange år (41). Myndighetene som vurderer vaksinekandidater er sentralisert. For land i EU og EØS vil det Europeiske legemiddelverket European Medicines Agency (EMA) komme med en anbefaling om godkjenning av vaksinekandidaten. Denne anbefalingen tas opp i EU-kommisjonen som vedtar lisens for vaksinen i alle medlemsland og EØS land. I USA er det det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) som kommer med anbefaling om godkjenning av vaksinekandidater (45). For at en ny vaksine skal kunne godkjennes må det finnes dokumentasjon på at vaksinen fyller en rekke kriterier for sikkerhet og effekt. Det er vaksineutviklernes oppgave å vise til slike data gjennom kliniske studier beskrevet i faser ovenfor. Når en vaksine er søkt til godkjenning vil det utnevnes to land til hhv. rapportør og co-rapportør og skal gjøre to separate vurderinger av tilgjengelig vaksinedata (45). EMA fungerer som koordinator i denne godkjenningsprosessen, og har utviklet retningslinjer for evaluering av kliniske studier av vaksiner søkt til godkjenning (46). Det finnes også retningslinjer utarbeidet av WHO som tar for seg evaluering av nye vaksinekandidater (44). Avsnittene under tar for seg hovedtrekkene fra EMAs retningslinjer fra 2018, supplert med anbefalinger fra WHOs retningslinjer sist oppdatert i 2017.

1.6.1 Vaksiners sikkerhet

1.6.1.1 Reaktogenisitet, AE og SAE

De fleste reaksjoner på vaksiner skjer innen de første 5-7 dagene, noe som gjør dette tidsvinduet til det mest aktuelle for innsamling av rapporterte forespurte vanlige reaksjoner på vaksiner (46). De aller fleste vaksiner gir lokale og/eller systemiske AE som et uttrykk for den inflammatoriske responsen på vaksiner. Slike reaksjoner som opptrer relativt hyppig de første dagene etter vaksiner omtales som reaktogenisitets-reaksjoner. Faktorer som er med på å avgjøre vaksinens reaktogenisitet er blant annet sammensetning av og

komponentene som inngår i vaksinen, vaksinedose, vaksineadministrering og individuelle faktorer som alder, kjønn og komorbiditet hos deltageren som mottar vaksinen (47).

Vurdering av vaksinens reaktogenisitet gjøres ved å etterspørre vanlige reaktogenisitetsreaksjoner, i denne oppgaven omtalt som forespurte lokale eller systemiske reaksjoner blant deltagere. Forespurte lokale og systemiske reaksjoner bør være gradert ut fra alvorlighetsgrad etter en definert skala presentert i studien (46). Noen av graderingsmålene kan gjøres objektive, slik som temperaturmål, mens andre reaktogenisitetsreaksjoner blir mer subjektivt gradert etter hvordan hver enkelt deltager opplever reaksjonen (47). Forespurte lokale og systemiske reaksjoner rapporteres typisk inn via dagbøker hvor deltagere kontinuerlig rapporterer reaksjoner fra dag til dag etter administrering av vaksinen. WHO stiller et minimumskrav til vaksiner som administreres via injeksjon at forespurte lokale reaksjoner inkluderer smerte, rødhet og hevelse ved injeksjonsstedet. Vanlige systemiske reaksjoner for blir forespurt de første dagene etter vaksinerings er typisk feber, muskelsmerter (myalgi) og følelse av utmattelse (fatigue) og hodepine (44).

AE som ikke inngår som en del av de forespurte reaksjonene de første dagene etter vaksinerings rapporteres inn av deltagere mellom hver dosering og gjerne 4 uker etter siste dose er gitt. Dersom man skal evaluere sikkerheten i en fase III klinisk studie, typisk med et stort antall deltagere, er det ofte tilstrekkelig å vurdere mindre alvorlige AE blant kun et randomisert utvalg av deltagere. Grunnen til dette er at data om forespurte reaksjoner og AE ofte er dekt i tidligere kliniske studier. I studier med stor populasjon av deltagere er det mer aktuelt å gjøre en vurdering av SAE blant alle deltagere og eventuelt «Adverse Events of Special Interest» (AESI) over en lengde oppfølgingsperiode, gjerne 6 mnd. eller minst 12 mnd. etter siste dose for vaksiner som inneholder en ny adjuvans. AE som rapporteres inn knyttes til et bestemt tidspunkt etter vaksinerings, til gruppetilhørighet (om det den observerte AE forekommer i vaksine eller kontrollgruppen), samt en vurdering av alvorlighetsgraden. Alle AE som vurderes som SAE skal undersøkes nærmere med hensyn til tidspunkt for utvikling og eventuelle underliggende faktorer. AE og SAE skal vurderes mht. om det observerte tilfellet er relatert til vaksinerings eller ikke. I denne vurderingen inngår; plausible effekter av vaksinen basert på dens karakter, timingen for den observerte AE, samtidig underliggende sykdom/vaksinerings/medikamenter, insidensraten av observert AE for en gitt dose antigen og resultater fra medisinsk etterforskning av den aktuelle AE (44).

WHO skriver i sine retningslinjer at det ikke nødvendigvis er indikasjon for rutinemessige laboratoriske tester av vaksinedeltagere i vaksinstudier, men kan være aktuelt dersom

vaksinesponsor og/eller nasjonale myndigheter ønsker at dette undersøkes. Dersom slike data fremstilles i vaksinstudier stilles det krav til at analysene gjennomføres i sertifiserte laboratorier (44)

1.6.1.2 Sikkerhets-populasjonen

Det er ingen eksakte krav til populasjonsstørrelse når man skal vurdere sikkerheten av en vaksinekandidat, populasjonen gjenspeiles av hvilken vaksintype som undersøkes, dens målpopulasjon og hvilken sykdom man ønsker vaksinebeskyttelse mot. Dersom vaksinekandidaten inneholder komponenter som ikke tidligere er brukt i godkjente vaksiner vil det være økt krav til sikkerhetsdatasettet. Dette burde inkludere nok deltagere til å kunne oppdage uvanlige AE som forekommer med en insidens fra 1/100 til 1/1000 (46). Dersom vaksinekandidaten består av antigen og/eller adjuvans brukt i godkjente vaksiner som har vist å være trygge i bruk, kan man i enkelte tilfeller godta et mindre sikkerhetsdatasett av deltagere. På den andre siden kan man ut fra tidligere negative erfaringer med lignende vaksiner stille ytterligere krav til sikkerhetsdata for nye kandidater (46). For nye vaksinekandidater som ikke tidligere er godkjent hos mennesker må man ta i betraktning at det ikke foreligger tidligere sikkerhetsdata til sammenligning når man skal evaluere sikkerhetsdata og populasjon (44). Dersom vaksinen er beregnet for en populasjon med store aldersvariasjoner, er det forventet at sikkerhetsdata er dekkende for alle aktuelle aldersgrupper, gjerne fremstilt som sub-analyser. Dersom målpopulasjonen inkluderer eldre bør det foreligge sikkerhetsdata fra eldre deltagere med kjent underliggende sykdom siden komorbiditet er vanlig blant den eldre populasjonen (46).

Ved beskrivelse av sikkerhetsdata i vaksinstudier er det vanlig å gjøre deskriptive sammenligninger av ulike rater av rapporterte AE mellom grupper. Dersom disse sammenligningene indikerer signifikante forskjeller mellom vaksine og kontrollgruppe, så må man ta i betraktning om det foreligger en spesifisert hypotese med sikkerhet som primært utfallsmål og om studien har tyngde til å kunne si noe om signifikante forskjeller (44).

1.6.2 Vaksiners effekt

1.6.2.1 Immunrespons som positiv prediktor på vaksineeffekt

Hvor effektiv en vaksine er vurderes ut fra ulike effektmål, og er en gradvis prosess fra å se hvor effektiv immunrespons den gir, til å se hvor effektiv den er som beskyttelse mot sykdom. Produksjon av antistoffer etter vaksiner er et mål for vaksinens immunogenisitet, og er ikke et direkte mål for vaksinens effekt. Dette fordi beskyttelsen mot sykdom i større grad kan

skyldes spesifikk antistoffproduksjon heller enn store mengder antistoff produsert. Likevel brukes nettopp antistoffkonsentrasjoner som en positiv prediktor på vaksineeffekt på bakgrunn av hva tidligere vaksiner har vist av assosiasjon mellom antistoff respons på vaksiner og beskyttelse mot sykdom (43). Immunresponser er sammen med sikkerhetsvurderingen nødvendige i utarbeidelsen av riktig dosering av antigen i vaksinen og bestemme behovet for antall doser og tidsintervallet mellom disse. Dette blir særlig viktig dersom vaksinen inneholder antigen som ikke tidligere har blitt brukt i godkjente vaksiner (46).

En vaksines effekt på den humorale immuniteten måles i antistofftiter og antistoffkonsentrasjoner fra serum hentet fra studiedeltagere ved ulike tidspunkt etter vaksiner. Antistofftiter er et mål på antistoffmengden uttrykket som den resiproke verdien av den høyeste fortyningen av serumløsningen som fortsatt gir et bestemt assay-resultat (48). Det vil si at jo større mengde antistoff til stede i serumløsningen, jo høyere grad av fortykning er tillat med fortsatt detekterbare antistoffmengder i assay. En 50% nøytraliserende titer (NT_{50}) blir definert som den høyeste titeren, høyeste fortykningsgraden av en løsning, der mengden antistoff i løsningen er tilstrekkelig å nøytralisere 50% av et bestemt viralt medium (49). Den statistiske standardiserte metoden å fremstille antistofftiter på er Geometric Mean Titer (GMT). GMT er den gjennomsnittlige verdien antistofftiter i en gruppe av n deltagere, beregnet ved å multiplisere alle verdiene og ta n 'te roten av dette tallet. GMT er vanligvis fremstilt i logaritmisk skala, og er en dimensjonsløs verdi (44). Ut fra nøytraliserende antistofftiter kan konsentrasjonen for 50% nøytralisering estimeres ut fra den inhiberende konsentrasjonen 50% maximal inhibitory concentration (IC_{50}) (50). Konsentrasjonen av bestemte antistoffer i serum beregnes som Geometric Mean Concentration (GMC). GMC er n 'te roten av de multipliserte antistoffkonsentrasjonene i en gruppe av n antall deltagere. GMC er et mål for mengden spesifikt antistoff, i en bestemt assay-enhet per ml serum (U/ml), eksempelvis ELISA units (EU) per ml dersom bruk av Enzyme-Linked Immunosorbent Assay som assay. Ved bruk av andre assay oppgis konsentrasjoner av antigen gjerne i arbitrary units (AU), det vil si en prosedyreavhengig vilkårlig enhet det er felles konsensus om blant forskere kan brukes til sammenligning av ulike mengdeverdier innenfor en bestemt utført prosedyre. I motsetning til GMT, måles GMC i serumprøver og ikke i fortynnede løsninger av serum (44, 48). Grunnen til at man bruker et geometrisk gjennomsnitt og ikke et ordinært aritmetisk gjennomsnitt når man beregner antistoffmengde er at disse ikke følger normalfordelingen. Man vil på grunn av immunologisk hukommelse forvente en eksponentiell vekst etter en

booster-dose av vaksinen, og derfor et høyreskift av kurven. GMT og GMC er derfor de mest sensitive immunologiske parameterne for måling av antistoffmengde da disse metodene tar hensyn til denne høyreforskyvningen (44). Den cellulære immunresponsen trigget av vaksinerer presenteres gjerne som prosentandelen av vaksinerte deltagere som oppnår en sensitivering av antigenspesifikke T-celler. Dette undersøkes gjerne med å se på andelen sensitiviserte CD4+ og CD8+ T-celler, samt detektere disse cellenes interleukinresponser ved bruk av assay-metoder (46).

Selv om vaksinen immunogenisitet i de fleste tilfeller kun kan sies å være en prediktor for vaksinen effekt som beskyttelse mot infeksjons sykdom finnes det likevel tilfeller der målt immunrespons kan være et dekkende mål for vaksinen effekt. Dette gjelder i de tilfellene man har en såkalt immune correlate of protection (ICP). ICP er definert som en bestemt type og mengde immunrespons som korrelerer med vaksinebeskyttelse mot en infeksjons sykdom. ICP er etablert for et begrenset antall infeksjøs sykdommer, og nye vaksinekandidater kan vise til tilstrekkelig effekt ved å vise til immunreaksjoner som er lik eller bedre enn den bestemte ICP. Dersom det finnes ulike subtyper av patogenet er det ingen garanti for at en ICP for én subtypene vil gjelde for de andre subtypene, da kreves egne analyser. I enkelte tilfeller kan immunogenisitet også være tilstrekkelig effektmål for nye vaksinekandidater uten at det foreligger en ICP for sykdommen. Kravet er da at den nye vaksinen må vise til en immunrespons som er lik eller bedre enn en tidligere godkjent vaksine som gjennom effektstudier har vist beskyttelse mot sykdommen. Dette kalles «bridging trials» (44, 46).

1.6.2.2 Effektstudier og mål på vaksineeffekt

Ved utvikling av nye vaksiner foreligger sjeldent ICP, immunologiske data alene gir oftest ikke dekkende mål for effekt og det kreves kliniske effektstudier før vaksinen kan godkjennes (44). Man deler effekten av en vaksine inn i direkte og indirekte effekt. Den direkte effekten er vaksineindusert og sier noe om beskyttelsen mot sykdom i vaksinerte individer. Den indirekte effekten av vaksinen er populasjonsrelatert, og skyldes at vaksinerer av en stor andel av populasjonen skaper flokkimmunitet og på denne måten indirekte beskytter ikke-vaksinerte individer mot sykdom. Når en vaksines beskyttende effekt skal vurderes er det viktig og skille mellom *effekt*, på engelsk kalt «efficacy», og *effektivitet*. Når man vurderer en vaksinen *effektivitet*, ser man både på den direkte og indirekte beskyttelsen vaksinerer gir. Slike effektivitetsstudier gjøres ved å følge en populasjon over lengre tid i form av kohort eller kasus kontrollstudier. Når en vaksine skal vurderes for godkjenning, er det først og

fremst den direkte effekten av vaksinen som kartlegges gjennom effektstudier, uten en direkte vaksineeffekt uteblir en indirekte effekt (46).

Det er flere forhold som må ligge til rette for å kunne utføre en effektstudie av en vaksinekandidat. For det første må forekomsten av sykdommen i populasjonen være av et visst nivå for å kunne oppnå tilstrekkelig antall sykdomstilfeller til å kunne gjøre et effektmål av vaksinerings. For det andre bør sykdommen forløpe over en viss tid i individer slik at man har mulighet til å oppdage alle tilfeller av sykdom i populasjonen. Som nevnt tidligere er gullstandard for fase III studier som skal undersøke vaksineeffekt RCT. I tilfeller hvor det ikke finnes godkjente vaksinekandidater for den aktuelle sykdommen, eller hvor det ikke fremgår en klar anbefaling om vaksinerings med denne, er det ønskelig med bruk av annen kontroll. Dette kan være placebokontroller eller kontroller som mottar en vaksine godkjent for bruk mot en annen spesifisert sykdom forårsaket av et annet patogen (46). Det enkleste randomiseringsforholdet er et forhold på 1:1, men dersom det foreligger opplysninger fra tidligere utførte kliniske studier som indikerer en viss effekt av vaksinerings kan det være rasjonale for en skjev randomisering der man sikrer at en større andel av populasjonen randomiseres til å motta vaksinen. Tidsaspektet for en effektstudie avhenger av om slutt punktet for studien bestemmes av at et bestemt antall sykdomstilfeller i gruppene eller et bestemt tidspunkt etter vaksinerings blant alle deltagerne som skal vurderes for vaksineeffekt. Det første er aktuelt i de tilfeller der man ikke er kjent med insidensen av nye sykdomstilfeller, eller insidensen er relativt lav. Da bestemmes et minimumsantall av sykdomstilfeller som vil kunne si noe om effekt over et bestemt nivå, og studien analyseres når man har nådd dette antallet. Dersom sykdommen man studerer vaksineeffekt av opptrer med høy insidens i populasjonen, kan man med større sikkerhet anta at antall sykdomstilfeller på et bestemt tidspunkt etter vaksinerings er tilstrekkelig for å vurdere effekten av vaksinen. Tidsintervallet fra vaksinerings til mål av effekt avhenger også av hva tidligere immunresponsanalyser har vist av tidspunkt for ønskelig nivå av immunogenisitet (44).

Utfallsmålet i effektstudier bør være klart definert, og det må presiseres hvilken effekt som vurderes, om det er beskyttelse mot klinisk sykdom og/eller beskyttelse mot infeksjon, samt hvem dette effektmålet er utført på. Det skal fremgå i tydelighet hva som defineres som et sykdomstilfelle, og dette må være konsistent gjennom hele studien. I de fleste tilfeller defineres et sykdomstilfelle ut fra kombinasjonen av kliniske manifestasjoner i tillegg til en positiv laboratorietest for det bestemte patogenet. De kliniske symptomene og testen som benyttes for å påvise smitte hos sykdomsindivider skal være valide for den aktuelle

sykdommen. Det skal også fremgå hvordan sykdoms og/eller smittetilfeller fanges opp i studien, om dette er gjennom regelmessig kliniske og laboratoriske tester eller at deltagere bes oppsøke studiepersonell ved bestemte symptomer. Dersom sykdommen som undersøkes er av slik karakter at den gir sykdom med et bredt spekter av alvorlighetsgrad, kan det være hensiktsmessig å dele opp sykdomsdefinisjonen slik at effektmålet blir mer representativt for de ulike tilfellene (44, 46). Dersom hovedmålet er å finne det beste estimatet for vaksins direkte effekt er det mest hensiktsmessig å utføre effektanalysen på en populasjon som ikke har vært utsatt for tidligere smitte og dermed ikke har dannet immunrespons mot patogenet. Dersom en effektstudie er utført i et endemisk område, er resultatene mer appliserbare i andre populasjoner dersom effektivitetsmålet ble beregnet på deltagere som var seronegative ved start av studien. Det kan også være hensiktsmessig å se på effekten av vaksiner i en populasjon bestående av en blanding av seronegative og seropositive individer. Dette vil være et mer virkelighetsnært mål på effekt når en vaksine skal anbefales til rutinemessig bruk i en større andel av befolkningen, siden man da ikke gjør serumanalyser av alle individene før vaksiner (46).

En vaksines absolutte beskyttende effekt bør i følge EMA bestemmes ved å sammenligne insidensen av infeksjons sykdom i vaksinegruppen med insidensen i kontrollgruppen gjennom en prospektiv randomisert dobbeltblindet studie (46). WHO presiserer i sine retningslinjer at direkte vaksineeffekt gjerne oppgis som relativ risikoreduksjon for sykdom i vaksinegruppen $(1 - RR) \times 100$ der relativ risiko (RR) er forholdet i risiko mellom vaksinegruppen og kontrollgruppen. De presiserer også at når man sammenligner effekten ved å se på insidensraten av sykdom i vaksinegruppen og kontrollgruppen, som ikke mottar en vaksinekandidat, så bør den nedre grenseverdien av 95% konfidens intervallet (CI) være større enn hva som er satt som nedre grense for akseptert effektmål for vaksinekandidaten. Dette aksepterte effektmålet, oppgitt i prosentvis effekt, bestemmes ut fra hvilken effekt som vil være av klinisk betydning for vaksiner mot den aktuelle sykdommen. Dersom effektestimater fra en effektstudie indikerer en relativ beskjeden reduksjon i antall sykdomstilfeller ved vaksiner, vil ikke vaksinen avslås på bakgrunn av dette alene. Dersom vaksinen ellers viser seg å være trygg i bruk og har en beskyttende effekt over et bestemt effektmål, er det et spørsmål om hvor mye man kan hente på å redusere antall sykdomstilfeller. Jo mer alvorlig sykdommen er, jo større gevinst har man av vaksiner, selv om effekten av vaksinen ikke er optimal (44).

1.6.2.3 Effekt-populasjonen

Størrelsen på studiepopulasjonen i effektstudier avhenger av forekomsten av sykdom i populasjonen. Dersom forekomsten er lav kreves en større studiepopulasjon for å kunne oppdage tilstrekkelig antall sykdomstilfeller for å kunne si noe om vaksinens beskyttende effekt. Noen sykdommer kan være forårsaket av ulike subtyper av patogenet, slik at sykdomstilfellene observert i en effektstudie kan være overrepresentert av én av disse subtypene. Dersom man ønsker å undersøke vaksinens effekt mot et større spekter av subtypene kan man utføre studien på en populasjon spredt utover ulike regioner hvor flere ulike subtyper forårsaker sykdom. Det er likevel ikke et krav for godkjenning at vaksinen gjennom effektstudier har vist seg å ha effekt mot alle subtyper av patogenet (46).

Populasjonen i effektstudier skal være lik målpopulasjonen for vaksinen. For de fleste vaksiner vil eldre ha en redusert immunrespons på vaksinerings sammenlignet med yngre aldersgrupper. Dette skyldes dels den aldersbetingede degraderingen av immunsystemet, immunsenesens, samt økt forekomst av underliggende sykdommer som kan ha en negativ innvirkning på immunsystemet. I sjeldnere tilfeller kan man derimot se en økt immunogenisitet blant eldre betinget til tidligere eksponering. Det er derfor ønskelig med kliniske effektanalyser av ulike doser for å avdekke eventuelle justeringer som må gjøres for befolkningen i alderen 65 år og eldre (46).

1.6.2.4 Vaksineutvikling under pandemi

Utviklingen av en ny vaksine er en tidkrevende prosess som vanligvis tar mange år. Man skal ha teknologien som kreves, tilstrekkelig med ressurser, en viss insidens av sykdommen og det skal være en klar gevinst av vaksinerings for at en vaksine vil vurderes. Når verden nå står ovenfor en pandemi med et nytt virus, SARS-CoV-2, er behovet for nye vaksinekandidater større enn noen gang og internasjonale økonomiske midler og forskningsressurser er samlet om et felles mål, å finne en trygg vaksine som gir beskyttelse mot COVID-19. For å oppnå dette målet raskest mulig har EMA gjort presiseringer, publisert 16. november 2020, angående hva som forventes av sikkerhet og effekt i vaksinekandidater som søkes for godkjenning (51). Her anbefaler EMA vaksineutviklerne til å gjøre studier på sikkerhet og immunogenisitet med en glidende overgang til effektstudier for å spare tid. Når det kommer til sikkerhet presiserer de at det er de samme anbefalingene som gjelder også under utviklingen av en COVID-19 vaksine som for andre vaksinekandidater. Det kommenteres likevel av siden de fleste AE opptrer innen 4-6 uker vaksinerings, og at derfor er ønskelig med minst 6 ukers oppfølging av sikkerhetsdata etter vaksinerings. Når det kommer til kravet om

effekt er det en forventning at vaksineutviklere kan vise til minst én fase III effektstudie som undersøker beskyttende effekt mot laboratorie-bekreftet COVID-19 blant seronegative studiedeltagere som primært utfallsmål. Det er ønskelig fra EMA at disse effektstudiene kan vise til en vaksineeffektivitet på 50% med en 95% CI der nedre grenseverdi av konfidensintervallet har en verdi over 20%, og helst over 30%. Som sekundære effektanalyser peker EMA på effekten mot laboratorie-bekreftet COVID-19 i studiepopulasjonen uavhengig av serokonversjon ved baseline, beskyttelse mot alvorlig COVID-19, samt beskyttelse mot SARS-CoV-2 infeksjon med eller uten kliniske symptomer som relevante utfallsmål (51).

EMA har også selv gjort grep for å sikre fortløpende godkjenning på godkjenningsprosessen. Dette innebærer blant annet at EMA gjør løpende vurderinger av vaksinstudier samtidig som disse studiene pågår. Dette prosessen kalles «rolling review» og står i sterk kontrast til vanlig praksis der all dokumentasjon skal være lagt frem før vaksinekandidaten søkes til godkjenning. Når EMA gjennom denne løpende vurderingen konkluderer med at vaksinen møter kriteriene for kvalitet, sikkerhet og effekt, vil denne kunne få betinget godkjenning. Betinget godkjenning av EMA kan benyttes i tilfeller hvor det medisinske behovet for behandling ikke kan dekkes av allerede godkjente medikamenter. I slike tilfeller ansees det som en nødvendighet å godkjenne legemidlet, ett år av gangen, på tross av ufullstendige data på langtidseffekter. For å kunne få betinget godkjenning er det et juridisk krav til vaksineutvikler om at de er pliktige å formidle informasjon om sikkerhet og effekt fra oppfølgingsstudier (45). EMA konkluderer med at alle vaksinekandidater vil bli vurdert helhetlig med hensyn på sikkerhetsprofil, effekt og presisjonen av dette effektestimater. Når alt kommer til alt, skal det gjøres en vurdering av fordeler ved vaksinerings målt opp mot risiko ved COVID-19 sykdom (51). Det er foreløpig mye usikkerhet knyttet til sykdomsbildet SARS-CoV-2 gir, og enda mer usikkerhet er knyttet til langtidseffekter av infeksjon. For å dekke det globale vaksinasjonsbehovet mot denne potensielt livsfarlige sykdommen, kreves det godkjenning av ikke bare én, men flere vaksinekandidater. Per mai 2021 er det fire vaksiner som har fått anbefaling om betinget godkjenning av EMA og er godkjent av EU til bruk på voksne i deres medlemsland og EØS-land. Disse vaksinene har følgende navn og har dato for godkjenning angitt i parentes; Comirnaty (21.12.20), COVID-19 Vaccine Moderna (06.01.21), Vaxzevria (29.01.21) og COVID-19 Vaccine Janssen (11.03.21) (52).

2 Formål

Med bakgrunn i innledende kunnskap om SARS-CoV-2, prinsipper for ulike vaksines virkningsmekanisme samt hvilke krav som stilles for godkjenning av en ny vaksinekandidat, vil jeg i denne oppgaven undersøke sikkerhet og effekt av de fire første vaksinene mot SARS-CoV-2 som ble godkjent for bruk på voksne i Europa og Norge. Jeg vil hovedsakelig fokusere på hva vaksinestudiene viste angående sikkerhet og effekt mot laboratorisk påvist SARS-CoV-2 infeksjon med eller uten COVID-19 sykdom før vaksinene ble godkjent for bruk.

3 Materiale og metode

3.1 Design

For å svare på forskningsspørsmålet er resultatene i oppgaven hentet ut fra systematiske litteratursøk. Grunnlaget for å gjøre et systematisk søk i eksisterende publisert litteratur for å besvare forskningsspørsmålet er for det første at dette er en egnet metode for å detektere tilgjengelig informasjon rundt et avgrenset tema. Designet egner seg godt for en spørsmålsrettet problemstilling, slik som ved spørsmål om effekt av intervensjon. Designet er også egnet ved sammenligning av litteratur da litteraturinnhenting skjer på like premisser, noe som er med på å motvirke skjevhet i sammenligningsgrunnlaget. En forutsetning for at oppgaven kunne utføres som et systematisk søk var avgrensingen i forskningsspørsmålet som presiserer oppgavens belysning av sikkerhets- og effektdata fra publikasjoner publisert *før* godkjenning av vaksinene. Ved å avgrense forskningsspørsmålet på denne måten kunne et systematisk søk utføres ved å gjøre bestemte tidsavgrensninger, se avsnitt om inklusjons- og eksklusjonskriterier under.

3.2 Søkestrategi

3.2.1 Innledende søk

Søkeprosessen startet med innledende usystematiske søk etter litteratur som omhandlet SARS-CoV-2 og vaksineutvikling som tema. Denne søkeprosessen startet i oktober 2020, det vil si måneder før den første vaksinen ble godkjent for bruk, og søkene ble utført i en rekke ulike databaser inkludert PubMed, Google Scholar og Ovid Medline i tillegg til Tidsskriftet og WHO's nettside. Ut fra de innledende søkene innhentet jeg kunnskap om vaksineutvikling samt krav for godkjenning fra WHO's og EMAs publiserte anbefalinger og retningslinjer. I tillegg til å gjøre aktive innledende søk i databaser fikk jeg kontinuerlige oppdateringer på SARS-CoV-2 vaksineutviklingen fra nyhetsbildet. Denne kontinuerlige utviklingen av nye

potensielle vaksinekandidater bidro til at formuleringen av forskningsspørsmålet endret seg underveis i det innledende søket. Frem til godkjenningen av de to første vaksinekandidatene var tanken med oppgaven undersøke prosessene i utviklingen av en ny vaksine mot SARS-CoV-2, men på grunn av den raske utviklingen av vaksinekandidater ble forskningsspørsmålet endret og rettet mot vaksinene som allerede hadde fått godkjenning for bruk. De innledende søkene og den kontinuerlige publiseringen av ny litteratur fra nye vaksinekandidater ble avgjørende for utformingen av den endelige problemstillingen som utgjør grunnlaget for det systematiske søket. Dette er beskrevet i nærmere detalj under.

3.2.2 Todelt søk

I slutten av januar 2021, etter godkjenningen av de to første mRNA vaksinene mot SARS-CoV-2, ble det utført nye innledende søk i databasene nevnt ovenfor. Søkestrategien ble bygget opp rundt disse vaksinetypene med formål å finne tilgjengelig data om deres sikkerhet og effekt. På bakgrunn av endring i forskningsspørsmålet etter godkjenningen av de to mRNAvaksinene, tok det tid å bygge opp en ny søkestrategi med nye søkeord, og det første systematiske søket, søk I, ble utført 19.03.21. I mellomtiden, fra oppbygningen av søk I til utførelsen av søket, hadde to nye SARS-CoV-2 vaksinekandidater blitt godkjent for bruk i Europa og Norge. Disse vaksinene var virale vektorvaksiner, og det ble besluttet at det også ville være relevant å undersøke hva disse vaksinestudiene kunne vise til av sikkerhet og effekt. Dette dannet grunnlaget for nye innledende søk i mars 2021, og et søk II ble utført 19.04.21, nøyaktig én måned etter søk I.

3.2.3 Databaser

Resultatene i oppgaven er hentet ut fra systematiske litteratursøk i databasene PubMed og Ovid Medline. Valg av databaser ble gjort på bakgrunn av deres store tilgjengelighet av vitenskapelige artikler innenfor det medisinske fagfeltet i tillegg til at relevant litteratur ble detektert i disse databasene gjennom de innledende søkene. Tidligere kjennskap til funksjonene for avanserte søkemeter i disse databasene gjorde søkeprosessen enklere å gjennomføre. Begge databasene var tilgjengelige via universitetsbibliotekets nettsider og gav tilgang til artikler i fulltekst. Begge databasene benytter MeSH (Medical Subject Heading), som er et emneordsystem laget av National Library of Medicine og tillater et mer fullstendig og presist søk blant artikler som er vurdert av fagpersoner til å omhandle det aktuelle temaet definert som et MeSH-term. Noen søkeord i PubMed databasen, forekommer som Publication Type (PT), det vil si at MeSH søkeordet i denne sammenhengen er vurdert til

å være av en bestemt publikasjonstype, og vil søke etter artikler som er tagget med denne bestemte publikasjonstypen. I tillegg til MeSH-termer brukte jeg relevante søkeord, Textword (TW), enten i fri tekst eller mer presist i tittel eller abstract. I databasen Ovid Medline brukte jeg funksjonen Explode (exp), som inkluderer underordnede temaer til det aktuelle MeSH-termet. I PubMed ble underkategorier under hvert MeSH-term inkludert automatisk, og funksjonen ble benyttet for alle MeSH søk i databasen.

3.3 Systematisk litteratursøk

3.3.1 Søkeord

De innledende søkene i PubMed ble brukt til å finne nøkkelord og MeSH-termer som gikk igjen i relevante artikler for problemstillingen. Ut fra pilotsøkene for søk I ble relevante søkeord organisert i en modifisert PICO-tabell fremstilt i tabell 1. Denne tabellen viser hvordan søket ble bygget opp med utgangspunkt i komponentene som inngår i problemstillingen for oppgaven. Et avansert søk ble utført ved å sette «OR» mellom søkeordene innad i en kolonne og «AND» mellom de samlede søkeordene i de fem kolonnene. Litteratursøk I ble utført 19.03.21 med søkestrengen for hhv. PubMed og Ovid Medline presentert i nedre del av tabell 1. Søk II ble organisert slik som søk I, og er fremstilt i i tabell 2. Til forskjell fra søk I er det i søk II brukt flere tekstord. Dette på grunn av at det i innledende søk ble kartlagt at ikke alle relevante publikasjoner hadde rukket å bli merket med sine representative MeSH-termer. Utover endringer i søkeord spesifikke for de ulike vaksinetypene er søkestrategien for de to søkene veldig like. Litteratursøk II ble utført 19.04.21. Søkestrengen for hhv. PubMed og Ovid Medline presentert i nedre del av tabell 2.

Tabell 1: PICO diagram og oversikt over søkeord søk I utført 19.03.21

PICO	Problem/Populasjon		Intervensjon	Sammenligning	Outcome
Søkeord søk I Pubmed	Clinical trial (PT) Randomized controlled trial (PT) Single-blind method (MeSH) Double-blind method (MeSH) Clinical trials as topic (MeSH) Randomized (TW) title/abstract Study (TW) title/abstract Clinical trial (TW) title/abstract	Adult (MeSH) Young adult (MeSH) Adolescent (MeSH) Humans (MeSH)	COVID-19 Vaccines (MeSH) Vaccines, Synthetic (MeSH) Vaccines, Subunit (MeSH) mRNA AND Vaccine (TW) title/abstract Covid-19 AND Vaccine (TW) title/abstract	Placebos (MeSH) Placebo (TW) Non-vaccinated (TW) "Placebo group" (TW)	COVID-19 Vaccines / adverse effects (MeSH) COVID-19 Vaccines / immunology (MeSH) Treatment outcome (MeSH) COVID-19 / diagnosis (MeSH) Covid-19 testing (MeSH) Injection site reaction (MeSH) Safety (TW) i title/abstract Efficacy (TW) i title/abstract Tolerability (TW) i title/abstract Immunogenicity (TW) i title /abstract "Adverse events" (TW) i title /abstract "Adverse reactions" (TW) i title /abstract
Søkestreng slk I PubMed	(("Clinical Trial" [Publication Type]) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR ("Single-Blind Method"[Mesh]) OR ("Double-Blind Method"[Mesh]) OR ("Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR (randomized[Title/Abstract]) OR (study[Title/Abstract]) OR (clinical trial[Title/Abstract]) AND (((("Adult"[Mesh]) OR ("Young Adult"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Humans"[Mesh]))) AND (((("COVID-19 Vaccines"[Mesh]) OR ("Vaccines, Synthetic"[Mesh]) OR ("Vaccines, Subunit"[Mesh]) OR (mRNA[Title/Abstract] AND vaccine[Title/Abstract]) OR (covid-19[Title/Abstract] AND vaccine[Title/Abstract]))) AND (((("Placebos"[Mesh]) OR (Placebo[Text Word]) OR (non-vaccinated[Text Word]) OR ("placebo group"[Text Word]))) AND (((((((("COVID-19 Vaccines/adverse effects"[Mesh]) OR ("COVID-19 Vaccines/immunology"[Mesh]) OR ("Treatment Outcome"[Mesh]) OR ("COVID-19/diagnosis"[Mesh]) OR ("COVID-19 Testing"[Mesh]) OR ("Injection Site Reaction"[Mesh]) OR (safety[Title/Abstract]) OR (efficacy[Title/Abstract]) OR (tolerability[Title/Abstract]) OR (immunogenicity[Title/Abstract]) OR ("adverse events"[Title/Abstract]) OR ("adverse reactions"[Title/Abstract]))				

Søkeord søk I Ovid Medline	<p>Clinical trial (MeSH)</p> <p>Randomized controlled trial (MeSH)</p> <p>Single-blind method (MeSH)</p> <p>Double-blind method (MeSH)</p> <p>Randomized (.tw.) title/abstract</p> <p>Study (.tw.) title/abstract</p> <p>Clinical trial (.tw.) title/abstract</p>	<p>Adult (MeSH)</p> <p>Young adult (MeSH)</p> <p>Adolescent (MeSH)</p> <p>Humans (MeSH)</p>	<p>COVID-19 Vaccines (MeSH)</p> <p>Vaccines, Synthetic (MeSH)</p> <p>Vaccines, Subunit (MeSH)</p> <p>mRNA AND Vaccine (.tw.) title/abstract</p> <p>Covid-19 AND Vaccine (.tw.) title/abstract</p>	<p>Placebos (MeSH)</p> <p>Placebo (.mp.)</p> <p>Non-vaccinated (.mp.)</p> <p>“Placebo group” (.mp.)</p>	<p>COVID-19 Vaccines / adverse effects (MeSH)</p> <p>COVID-19 Vaccines / immunology (MeSH)</p> <p>Treatment outcome (MeSH)</p> <p>COVID-19 / diagnosis (MeSH)</p> <p>Covid-19 testing (MeSH)</p> <p>Injection site reaction (MeSH)</p> <p>Safety (.tw.) i title /abstract</p> <p>Efficacy (.tw.) i title /abstract</p> <p>Tolerability (.tw.) i title /abstract</p> <p>Immunogenicity (.tw.) i title /abstract</p> <p>“Adverse events” (.tw.) i title /abstract</p> <p>“Adverse reactions” (.tw.) i title /abstract</p>
Søkestreng søk I Ovid Medline	<p>((exp Clinical Trial/ OR exp Randomized Controlled Trial/ OR exp Double-Blind Method/ OR exp Single-Blind Method/ OR randomized.tw. OR study.tw. OR "Clinical trial".tw.) AND (exp Adult/ OR exp Young Adult/ OR exp Adolescent/ OR exp Humans/) AND (exp COVID-19 Vaccines/ OR exp Vaccines, Synthetic/ OR exp Vaccines, Subunit/ OR (mRNA and vaccine).tw. OR (covid-19 and vaccine).tw.) AND (exp Placebos/ OR placebo.mp. OR non-vaccinated.mp. OR "placebo group".mp.) AND (exp COVID-19 Vaccines/im [Immunology] OR exp COVID-19 Vaccines/ae [Adverse Effects] OR exp Treatment Outcome/ OR exp COVID-19/di [Diagnosis] OR exp COVID-19 Testing/ OR exp Injection Site Reaction/ OR safety.tw. OR efficacy.tw. OR tolerability.tw. OR immunogenicity.tw. OR "adverse events".tw. OR "adverse reactions".tw.))</p>				

Tabell 2: PICO diagram og oversikt over søkeord søk II utført 19.04.21

PICO	Problem/Populasjon		Intervensjon	Sammenligning	Outcome
Søkeord søk II Pubmed	Clinical trial (PT) Randomized controlled trial (PT) Single-blind method (MeSH) Double-blind method (MeSH) Clinical trials as topic (MeSH) Randomized (TW) title/abstract Study (TW) title/abstract "Trial" (TW) title/abstract	Adult (MeSH) Young adult (MeSH) Adolescent (MeSH) Humans (MeSH) Adults (TW) title/abstract Humans (TW) title/abstract	COVID-19 Vaccines (MeSH) Viral vaccines (MeSH) Genetic vectors (MeSH) Viral AND Vaccine (TW) title/abstract Covid-19 AND Vaccine (TW) title/abstract Adenovirus AND vector (TW) title/abstract	Placebos (MeSH) Placebo (TW) Control* (TW) title/abstract	COVID-19 Vaccines / adverse effects (MeSH) COVID-19 Vaccines / immunology (MeSH) Treatment outcome (MeSH) Injection site reaction (MeSH) Immunogenicity, Vaccine (MeSH) Safety (TW) i title/abstract Efficacy (TW) i title/abstract Tolerability (TW) i title/abstract Immunogenicity (TW) i title /abstract "Adverse events" (TW) i title /abstract "Adverse reactions" (TW) i title /abstract
Søkestreng søk II PubMed	(("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "study"[Title/Abstract] OR "Clinical Trial"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract]) AND ("Adult"[MeSH Terms] OR "Young Adult"[MeSH Terms] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Humans"[MeSH Terms] OR "Adults"[Title/Abstract] OR "Humans"[Title/Abstract]) AND ("COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "Viral Vaccines"[MeSH Terms] OR "Genetic Vectors"[MeSH Terms] OR ("viral"[Title/Abstract] AND "vaccine"[Title/Abstract]) OR ("Covid-19"[Title/Abstract] AND "vaccine"[Title/Abstract]) OR ("adenovirus"[Title/Abstract] AND "vector"[Title/Abstract])) AND ("Placebos"[MeSH Terms] OR ("placeboes"[All Fields] OR "Placebos"[MeSH Terms] OR "Placebos"[All Fields] OR "placebo"[All Fields]) OR "control*"[Title/Abstract]) AND ("covid 19 vaccines/adverse effects"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines/immunology"[MeSH Terms] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Injection Site Reaction"[MeSH Terms] OR "safety"[Title/Abstract] OR "efficacy"[Title/Abstract] OR "Tolerability"[Title/Abstract] OR "Immunogenicity"[Title/Abstract] OR "adverse events"[Title/Abstract] OR "adverse reactions"[Title/Abstract] OR "immunogenicity, vaccine"[MeSH Terms]))				

Søkeord søk II Ovid Medline	Clinical trial (MeSH) Randomized controlled trial (MeSH) Single-blind method (MeSH) Double-blind method (MeSH) Clinical trials as topic (MeSH) Randomized (.tw.) title/abstract Study (.tw.) title/abstract Trial (.tw.) title/abstract	Adult (MeSH) Young adult (MeSH) Adolescent (MeSH) Humans (MeSH) Adults (.tw.) title/abstract Humans (.tw.) title/abstract	COVID-19 Vaccines (MeSH) Viral vaccines (MeSH) Genetic vectors (MeSH) Viral AND Vaccine (.tw.) title/abstract Covid-19 AND Vaccine (.tw.) title/abstract Adenovirus AND vector (.tw.) title/abstract	Placebos (MeSH) Placebo (.mp.) Control* (.tw.) title/abstract	COVID-19 Vaccines / adverse effects (MeSH) COVID-19 Vaccines / immunology (MeSH) Treatment outcome (MeSH) Injection site reaction (MeSH) Immunogenicity, Vaccine (MeSH) Safety (.tw.) i title/abstract Efficacy (.tw.) i title/abstract Tolerability (.tw.) i title/abstract Immunogenicity (.tw.) i title /abstract “Adverse events” (.tw.) i title /abstract “Adverse reactions” (.tw.) i title /abstract
Søkestreng søk II Ovid medline	((exp Clinical Trial/ OR exp Randomized Controlled Trial/ OR exp Single-Blind Method/ OR exp Double-Blind Method/ OR exp Clinical Trials as Topic/ OR randomized.tw. OR study.tw. OR trial.tw.) AND (exp Adult/ OR exp Young Adult/ OR exp Adolescent/ OR exp Humans/ OR adults.tw. OR humans.tw.) AND (exp COVID-19 Vaccines/ OR exp Viral Vaccines/ OR exp Genetic Vectors/ OR (viral and vaccine).tw. OR (COVID-19 and vaccine).tw. OR (Adenovirus and vector).tw.) AND (exp Placebos/ OR placebo.mp. OR control*.tw.) AND (exp COVID-19 Vaccines/ae [Adverse Effects] OR exp COVID-19 Vaccines/im [Immunology] OR exp Treatment Outcome/ OR exp Injection Site Reaction/ OR exp Immunogenicity, Vaccine/ OR safety.tw. OR efficacy.tw. OR tolerability.tw. OR immunogenicity.tw. OR "adverse events".tw. OR "adverse reactions".tw.))				

3.3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene ble utarbeidet før de systematiske søkene I og II ble gjennomført, og er her presentert i hhv. Tabell 3 og Tabell 4 nedenfor.

Tabell 3: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for seleksjon av artikler fra søk I.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
1) Randomisert klinisk studie utført på voksne	1) Vaksinstudie gjort på annen sykdom
2) Godkjent mRNA vaksine som intervensjon	2) Annen intervensjonsbehandling mot COVID-19
3) Placebo som sammenligning	3) Annen vaksintype enn mRNA
4) Lik oppfølging av begge grupper	4) Publisert før året 2019
5) Sikkerhet og effekt som målt utfall	5) Publisert etter godkjenning av mRNA-vaksine

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for seleksjon av artikler fra søk II.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
6) Randomisert klinisk studie utført på voksne	6) Vaksinstudie gjort på annen sykdom
7) Godkjent adenovirus vaksine som intervensjon	7) Annen intervensjonsbehandling mot COVID-19
8) Placebo / vaksinekontroll som sammenligning	8) Annen vaksintype enn viral vektorvaksine
9) Lik oppfølging av begge grupper	9) Publisert før året 2019
10) Sikkerhet og effekt som målt utfall	10) Publisert etter godkjenning av viral vektorvaksine

3.3.2.1 Inklusjonskriterier

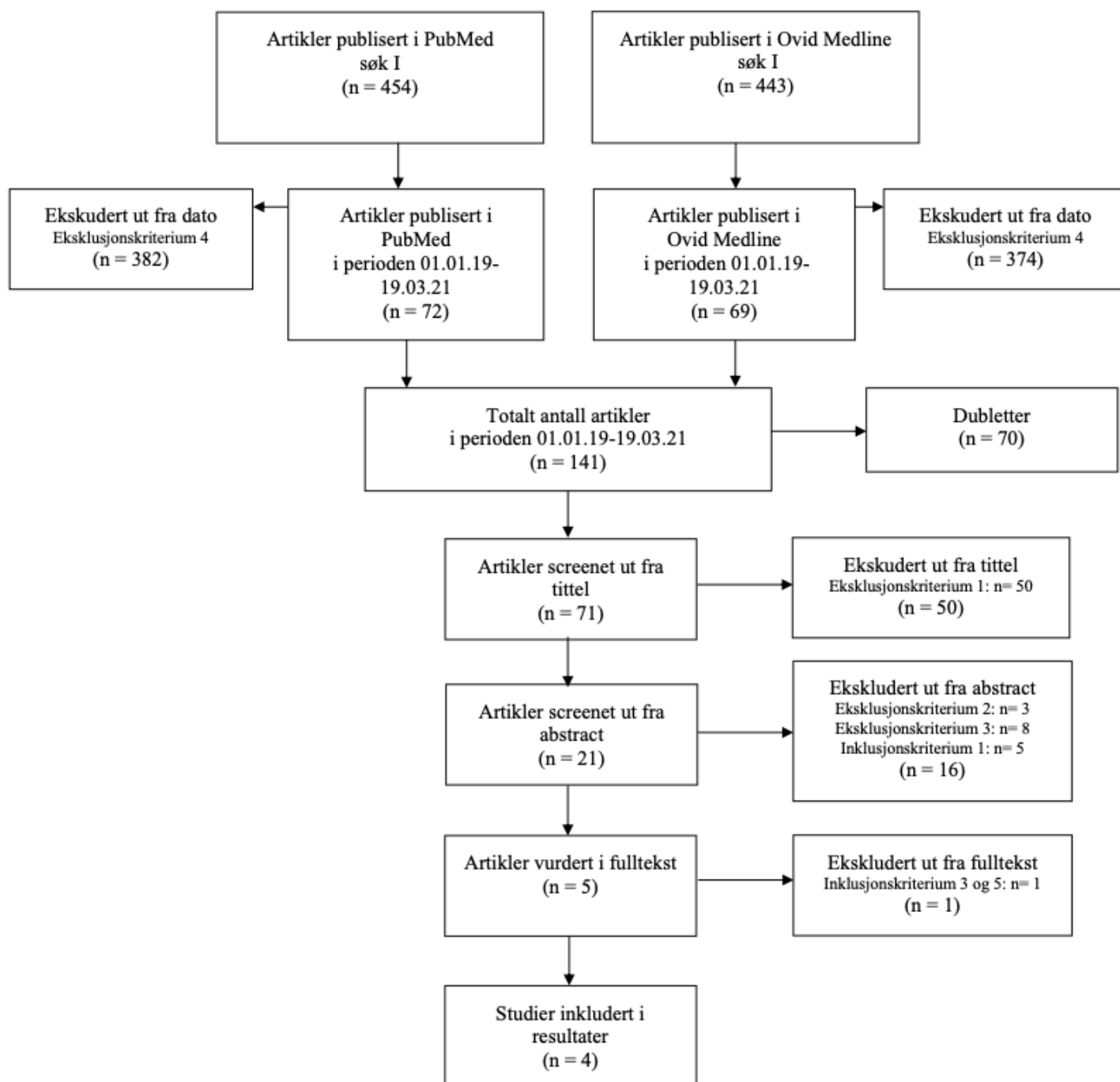
Rasjonale for å kun inkludere randomiserte kontrollerte studier kan begrunnes ut fra forskningsspørsmålet som ønsker å undersøke effekten og sikkerheten av vaksiner. RCT er det best egnede studiedesignet for å vurdere effekten av en intervensjon, dette fremgår også av EMAs og WHO's anbefalinger for utvikling av vaksine kandidater. Ut fra pilotsøk gjennomført før søk II ble det klart at studier som ikke var placebokontrollerte, men bestod av kontroll deltakere som mottok en annen uavhengig vaksine som kontroll, også måtte inkluderes da denne kontrollintervensjonen hadde som formål å bevare blindingen av deltakere. Hva gjelder utfallsmål i de ulike studiene, er studier som omhandler vaksinens sikkerhet og effekt inkludert. I tillegg vil studier som primært ser på vaksinens sikkerhet, typisk de tidlige fasene av vaksineutviklingen, være inkludert. I de studier hvor sikkerhetsdata

er presentert sammen med resultater for vaksinens immunresponsens, vil kun sikkerhetsdata inkluderes i oppgaven. Unntaksvis vil immunresponsdata også inkluderes som en prediksjon for effekt av vaksinen dersom det ikke foreligger bedre mål på vaksineeffekt i andre studier. Studier som kun inneholder immunologiske utfallsmål, og ikke sikkerhet eller effekt, er derimot ikke inkludert. På bakgrunn av WHO's presisering av at rutinemessige laboratoriske prøver ikke er et nødvendig mål for vaksiners sikkerhet i vaksinstudier, er ikke slike data inkludert i resultatdelen av oppgaven.

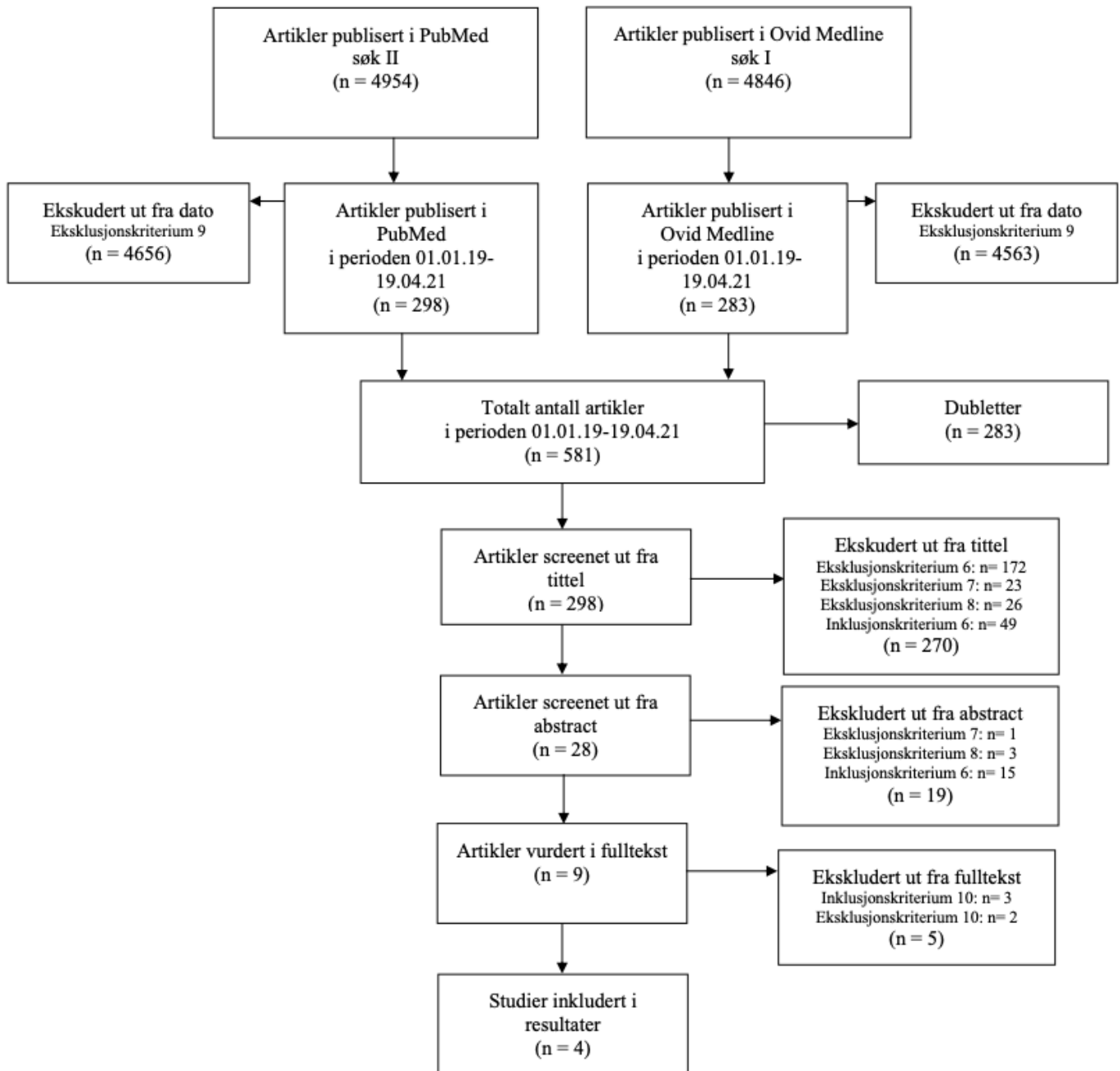
3.3.2.2 Eksklusjonskriterier

Alle studier publisert før pandemiens utbrudd i 2019 er ekskludert fra resultater. Studier publisert etter tidspunktet for godkjenning av den aktuelle vaksinen er også ekskludert. Bakgrunnen for å ekskludere studier publisert etter godkjenning er at vaksinstudiene på tidspunktet for godkjenning skal kunne vise til tilstrekkelig sikkerhet og effekt. Siden denne oppgaven omhandler et tema som er i stadig utvikling, og skrives parallelt med denne utviklingen, vil man ved å sette en grense for inklusjon ved tidspunkt for godkjenning, få et mer likt sammenligningsgrunnlag for de ulike vaksinetypene ved at disse evalueres ut fra samme ståsted.

Artiklene fra søk I og II ble eksportert til EndNote X9 hvor de ble vurdert ut fra inklusjons- og eksklusjonskriterier fremstilt i hhv. Tabell 3 og 4. For søk I ble totalt 141 artikler vurdert, hvorav 71 ble screenet på tittel, 21 artiklers abstract ble lest, og 5 artikler ble lest i fulltekst. For søk II ble totalt 581 artikler vurdert, hvorav 298 ble screenet på tittel, 28 artiklers abstract ble lest, og 9 artikler ble lest i fulltekst. Figur 2 og Figur 3 under viser en oversikt over inkluderte og ekskluderte artikler fremstilt som et flytdiagram for hhv. søk I og II. Inklusjons og eksklusjonskriteriene som flytdiagrammene refererer er fremstilt i Tabell 3 og Tabell 4.



Figur 2: Flytdiagram som viser seleksjon av inkludert litteratur fra søk I ut fra inklusjons- og eksklusjonskriterier fremstilt i Tabell 3.



Figur 3: Flytdiagram som viser seleksjon av inkludert litteratur fra søk II ut fra inklusjons- og eksklusjonskriterier fremstilt i Tabell 4.

4 Resultater

Totalt åtte studier ble inkludert fra litteratursøk I og II, hhv. fire studier fra hvert søk. En skjematisk oversikt over inkluderte studier er fremstilt i Tabell 5 med nærmere beskrivelse av studiepopulasjonen og ytterligere oppklaringer presentert under tabellen. Studiene representerer alle de fire vaksiner som på et bestemt tidspunkt fikk godkjenning for bruk i EU og Norge. Studie 1-3 er gjort på vaksinen BNT162b1/BNT162b2, kommersielt navn Comirnaty, ofte kalt «Pfizer vaksinen». Studie 4 er gjort på mRNA-1273, kommersielt navn COVID-19 Vaccine Moderna, ofte kalt «Moderna vaksinen». Studie 5-7 er gjort på ChAdOx1 nCoV-19, kommersielt navn Vaxzevria, tidligere COVID-19 Vaccine AstraZeneca, ofte kalt «AstraZeneca vaksinen». Studie 8 er gjort på Ad26.COV2.S, kommersielt kalt COVID-19 Vaccine Janssen, ofte kalt «Janssen vaksinen» eller «Johnson & Johnson vaksinen». Videre her i resultater vil de fire vaksiner bli omtalt som BNT162b1/b2, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2.S.

4.1 Vaksinekaraktistika

4.1.1 BNT162b1 og BNT162b2

BNT162b1, brukt i studie 1 og 2, er en ikke-replikerende mRNA vaksine bestående av mRNA som koder for det RBD av SARS-CoV-2 Spike-protein, nukleosidmodifisert med 1-methyl-pseudouridine og det RBD er koblet til et T4 fibrin-trimeriseringsdomene for å bidra til riktig folding av domenet som skal binde til humane reseptorer. mRNA sekvensen er omkapslet av en LNP. BNT162b2 er også en ikke-replikerende mRNA vaksine, brukt i studie 2 og 3. I motsetning til b1 koder b2 for SARS-CoV-2 Spike-protein i full lengde, ikke bare det RBD. BNT162b2 er modifisert med to prolin-mutasjoner (2P) og nucleosidmodifisert med 1-methyl-pseudouridine. mRNA sekvensen for full-lengde Spike-proteinet er omkapslet av en LNP (53-55).

4.1.2 mRNA-1273

mRNA-1273, brukt i studie 4, er en ikke-replikerende mRNA vaksine med en mRNA sekvens som koder for SARS-CoV-2 Spike-protein i sin fulle lengde inkludert den transmembrane delen og med intakt område for S1-S2 kløyving. Sekvensen er nukleosidmodifisert med to prolin substitusjoner for aminosyrer i sekvensen. Sekvensen er omkapslet av en LNP (56).

4.1.3 ChAdOx1 nCoV-19

ChAdOx1 nCoV-19 fra studie 5-7 er en replikasjonsdefekt adenovirus vektorvaksine med adenovirus hentet fra sjimpanse, med rekombinant DNA sekvens kodende for Spike-proteinet til SARS-CoV-2 i full lengde. Denne sekvensen er hentet fra GenBank: MN908947, med en tissue plasminogen aktivator (tPA) ledersekvens for å øke immunogenisiteten til vaksinen. ChAdOx1 vektoren er tidligere brukt i prekliniske vaksinstudier mot MERS. Kontrollgruppene i studiene COV001, COV002 og første dose COV003 mottok 0,5 ml MenACWY, som er en godkjent konjugert meningokokkvaksine (57-59).

4.1.4 Ad26.COV2.S

Ad26.COV2.S er en rekombinant replikasjonsdefekt adenovirus serotype 26 vektor med en DNA sekvens kodende for Spike-protein i full lengde. Denne sekvensen er hentet fra det første isolerte viruset fra Wuhan. Denne vektoren (Ad26) er tidligere brukt i Ebola vaksinen godkjent av European Medicines Agency (60).

Tabell 5: Inkluderte studier fra søk I og II hhv. studie 1 – 4 og 5 – 8.

Studie	Fase	Land	Design	Deltagere	Vaksine	Kontroll	Randomisering	Utfall
1 Mark J. Mulligan et al. (53)	Fase I	USA	RCT, Dobbel-blindet	n= 45 18-55 år Friske*	BNT162b1 Todoseregime, 21 dager mellom, i.m. injeksjon	Placebo	3 ulike vaksinegrupper à 12 personer som mottok to vaksinedoser 10/20/30 µg, totalt 9 mottok placebo (NaCl).	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¢] AE og SAE
2 Edward E. Walsh et al. (54)	Fase I	USA	RCT, Dobbel-blindet	n= 195 18-55, år og 65-86 år Friske*	BNT162b1 / BNT162b2 Todoseregime, 21 dager mellom, i.m. injeksjon	Placebo	13 ulike vaksinegrupper à 12 personer, inndelt etter alder (18-55 år eller 65-85 år) og vaksintype (b1 eller b2) og dosene 10/20/30 µg. Én gruppe 18-55 år ble randomisert til 100 µg av b1-vaksinen. Totalt 36 mottok placebo (NaCl).	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¢] AE og SAE
3 Fernando P. Polack et al. (55)	Fase II/III	USA Argentina Brasil, Sør-Afrika Tyskland Tyrkia	RCT, Dobbel-blindet	n= 43 548 ≥16 år Friske/ kronikere [‡]	BNT162b2 Todoseregime, 21 dager mellom, i.m. injeksjon	Placebo	2 grupper, en vaksinegruppe (n= 21 720) mottok to doser 30 µg og en placebogruppe (n= 21 728) mottok to doser placebo (NaCl).	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¢] AE og SAE <i>Effekt</i>
4 Lindsey R. Baden et al. (56)	Fase III	USA	RCT, Dobbel-blindet	n= 30 420 ≥18 år Friske/ kronikere [†]	mRNA-1273 Todoseregime, 28 dager mellom, i.m. injeksjon	Placebo	2 grupper, vaksinegruppe (n = 14 134) mottok to doser 100 µg og en placebogruppe (n= 14 073) mottok to doser placebo (NaCl).	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¢] AE og SAE <i>Effekt</i>
5 Pedro M. Folegatti et al. (57)	Fase I/II	UK COV001	RCT, Deltager-blindet	n= 1077 18-55 år Friske ^é	ChAdOx1 nCoV-19 Éndoseregime/ todoseregime,	MenACWY	1:1 randomisering mellom vaksine 5x10 ¹⁰ virale partikler (n=543) eller MenACWY kontroll (n=534). Videre 1:1 randomisering til gr.1 (n=88), gr.2 (n=412), gr.4 (n=567). Deltagere ble selektert ut til gr.3 (n=10) som mottok to doser 5x10 ¹⁰ virale partikler, disse 10 deltagerne ble ikke blindet.	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¢] AE og SAE

					28 dager mellom, i.m. injeksjon			
6 Maheshi N.Ramasamy et al. (58)	Fase II/III	UK COV002	RCT, Deltager-blindet	n= 560 ≥18 år Friske/ komorbide [¶]	ChAdOx1 nCoV-19 Éndoseregime /todoseregime, 28 dager mellom, i.m. injeksjon	MenACWY	1:1 Lav dose (LD) $2,2 \times 10^{10}$: kontroll (n=300). 1:1 Standard dose (SD) $3,5-6,52 \times 10^{10}$: konotroll (n=260) Subgrupper 18-55 år, 56-69 år eller ≥70 år med mottok én eller to doser av LD eller SD: 18-55 år: alle mottok to doser LD eller SD. 56-69 år: randomisert 3:1/3:1 hhv. én/to doser LD eller SD. ≥70 år: 5:1/5:1 for hhv. én/to doser LD eller SD.	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¶] SAE
7 Merryn Voysey et al. (59)	Fase I/II COV001 Fase II/III COV002 Fase III COV003 Fase I/II COV005	UK UK Brasil Sør-Afrika	RCT, Deltager-blindet COV001 COV002 COV003 Dobbel-blindet COV005	n= 23 848 ≥18 år Friske/ komorbide [£]	ChAdOx1 nCoV-19 Todoseregime, tidsintervall varierte mellom studiene fra 4 til >12 uker i.m. injeksjon	MenACWY COV001 COV002 COV003 (1. dose) Placebo COV003 (2. dose) COV005	Samlet analyse av sikkerhets og effektdata fra fire pågående studier; COV001: SD/SD (n=1077) COV002: LD/SD og SD/SD (n=7548) COV003: SD/SD (n=4088) COV005: SD/SD (n=2013)	<i>Sikkerhet:</i> AESI og SAE <i>Effekt</i>
8 Jerald Sadoff et al. (60)	Fase I/II	USA Belgia COV1001	RCT, Dobbel-blindet	n= 810 18-55 år ≥65 år Friske [□]	Ad26.COV2.S Éndoseregime /todoseregime, 56 dager mellom, i.m. injeksjon	Placebo	1:1:1 Lav dose (LD) 5×10^{10} virale partikler : høy dose (HD) 1×10^{11} virale partikler : placebo (P). 5 subgrupper: 1:1:1:1:1 med første-dose/andre-dose hhv. LD/LD, LD/P, HD/HD, HD/P, P/P. Deltagere i alderen 18-55 år omtales som cohort 1 (n= 405), enten Cohort 1a (n= 375) eller 1b ^S (n=25). Deltagere ≥65 år omtales som cohort 3 (n= 405). Kun data 1. dose Cohort 3.	<i>Sikkerhet:</i> Forespurte rx. [¶] AE og SAE <i>Immunrespons</i>

* Friske menn og ikke-gravide kvinner, eksklusjonskriteriene: HIV, HCV eller HBV infeksjon, immunsupprimerte, autoimmun sykdom, risiko for alvorlig COVID-19 sykdom, mottatt intervensjonsbehandling eller annen vaksine mot COVID-19, seropositiv IgM/IgG eller positiv PCR test for SARS-CoV-2 24 timer før intervensjon.

‡ Inkludert HIV, HCV og HBV infeksjon og fedme (BMI \geq 30). Immunsupprimerte og personer med immunsvikt ble ekskludert samt personer med tidligere historie med COVID-19.

† Friske menn og ikke-gravide kvinner uten tidligere kjent SARS-CoV-2 infeksjon eller tidligere mottatt intervensjonsbehandling mot viruset.

Immunsupprimerte og personer med immunsvikt ekskludert, også personer med alvorlige tilbakevendende infeksjoner, mens deltagere med stabil HIV infeksjon ble inkludert. Deltagere med kroniske sykdommer inkludert.

^e Friske menn og ikke-gravide kvinner uten tidligere bekreftet COVID-19. Deltagere med kroniske sykdommer, HIV og deltagere med sykkelig over- eller undervekt ble ekskludert.

^f Deltagere med milde og kontrollerte komorbiditetstilstander inkludert. Deltagere med alvorlige kroniske sykdommer eller deltagere med kontinuerlig behov for antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert.

^g Andelen komorbide deltagere i vaksinegruppene som hadde en kardial, respiratorisk eller diabetisk tilstand var for COV001 0%, for COV002 26,7%, for COV003 30,4% og for COV005 6,3%

^h Friske menn og ikke-gravide kvinner uten pågående sykdom eller kjent kronisk organsykdom. Deltagere med HIV, HCV eller HBV infeksjoner og immunsupprimerte deltagere ble ekskludert. Et bestemt antall deltagere med positiv serologi for SARS-CoV-2 ble inkludert, utover disse deltagere, ble øvrige seropositive deltagere ekskludert ved start.

ⁱ Cohort 1b består av 25 deltagere tatt ut for å gjøre dybdeanalyser av immunogenisiteten. I denne studien er det hovedsakelig cohort 1a som fremstilles.

^j Forespurte rx.: forespurte lokale og systemiske reaksjoner inntil 7 dager etter hver vaksinedose rapportert inn av alle deltagere som mottok minst én dose.

4.2 Sikkerhet

Sikkerhetsdata fra alle åtte studier er presentert som deskriptive statistiske analyser presentert i prosentandeler med tilhørende 95% binomiale CI. For studie 1-4 og studie 8 fremgår ikke disse intervallene i tallverdier i artikkel eller appendix, bare som oppmerkede intervaller på figurer. Studie 1 og 8 presenterer detaljert sikkerhetsdata kun i figurform.

4.2.1 Lokale og systemiske reaksjoner

Forespurte lokale og systemiske reaksjoner ble rapportert inn de 7 første dagene etter hver vaksinedose i alle studiene unntatt studie 7, hvor reaktogenisitetsdata ikke er presentert. Av forespurte lokale reaksjoner rapportert inn, var smerte ved injeksjonsstedet (SVI) den hyppigst rapporterte reaksjonen på tvers av studiene. Av forespurte systemiske reaksjoner i studiene, var fatigue og hodepine de to systemiske reaksjonene som flest deltagere rapporterte innen 7 dager etter vaksinerings. Tabell 6 under viser andelen deltagere som rapporterte forespurte lokale og systemiske reaksjoner oppgitt i prosentandeler av totalt forespurte deltagere. «Grad 3» reaksjoner angitt i Tabell 6 er definert som reaksjoner som forhindret daglig aktivitet. «Grad 4» reaksjoner er definert som reaksjoner som gjorde det nødvendig med akutt behandling eller sykehusinnleggelse. Utsagn som milde/moderate er synonymt med grad 1/grad 2 reaksjoner.

Tabell 6: Andelen forespurte lokale og systemiske reaksjoner oppgitt i prosentandeler og tilhørende 95% CI der dette foreligger blant deltagere (n) i reaktogenisitetspopulasjonene.

Studie	SVI (%)	Fatigue (%)	Hodepine (%)
1 n= 45	<ul style="list-style-type: none">Rapportering 1./2. dose: 30µg: 100/100% 100µg: 100%/* Placebo: 30%Én 100 µg deltager grad 3 SVI.Ingen grad 4 reaksjoner.	<ul style="list-style-type: none">Rapportering 1./2. dose: 30µg: 50/30% 100µg: 80%/* Placebo: 25/15%Ingen grad 4 reaksjoner.	<ul style="list-style-type: none">Rapportering 1./2. dose: 30µg: 50/100% 100µg: 75%/* Placebo: 20/0%Ingen grad 4 reaksjoner.
2 n= 195	<ul style="list-style-type: none">Forekom sjeldnere blant deltagerne som mottok BNT162b2 (b2) sammenlignet med BNT162b1(b1). Doseavhengig.Rapportering 1./2. dose: 18-55 år 30 µg b2: 92/83% 18-55 år placebo: 0/22%	<ul style="list-style-type: none">Forekom sjeldnere blant deltagerne som mottok BNT162b2 (b2) sammenlignet med BNT162b1(b1). Doseavhengig.Rapportering 1./2. dose: 18-55 år 30 µg b2: 42/75% 18-55 år placebo: 33/56%	<ul style="list-style-type: none">Forekom sjeldnere blant deltagerne som mottok BNT162b2 (b2) sammenlignet med BNT162b1(b1). Doseavhengig.Rapportering 1./2. dose: 18-55 år 30 µg b2: 50/67% 18-55 år placebo: 33/11%

	<p>65-85 år 30 µg b2: 75/67% 65-85 år placebo: 0/11%</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen grad 4 reaksjoner. 	<p>65-85 år 30 µg b2: 25/42% 65-85 år placebo: 22/11%</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen grad 4 reaksjoner. 	<p>65-85 år 30 µg b2: 0/25% 65-85 år placebo: 0/11%</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen grad 4 reaksjoner.
<p>3</p> <p>n= 8 183</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 16-55 år 30 µg b2: 83/78% 16-55 år placebo: 14/12% 65-85 år 30 µg b2: 71/66% 65-85 år placebo: 9/8% <1% av tilfellene grad 3 Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 16-55 år 30 µg b2: 47/59% 16-55 år placebo: 33/23% 65-85 år 30 µg b2: 34/51% 65-85 år placebo: 23/17% 3,8% av tilfellene grad 3 Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 16-55 år 30 µg b2: 42/52% 16-55 år placebo: 34/24% 65-85 år 30 µg b2: 25/39% 65-85 år placebo: 18/14% 2,0% av tilfellene grad 3 Ingen grad 4 reaksjoner.
<p>4</p> <p>n= 30 323</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 18-65 år 100 µg: 87/90% 18-65 år placebo: 19/19% ≥65 år 100 µg: 74/83% ≥65 år placebo: 13%/12% Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 18-65 år 100 µg: 38/68% 18-65 år placebo: 29/25% ≥65 år 100 µg: 33/58% ≥65 år placebo: 23/20% Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose: 18-65 år 100 µg: 35/65% 18-65 år placebo: 29/25% ≥65 år 100 µg: 25/46% ≥65 år placebo: 19/18% Ingen grad 4 reaksjoner.
<p>5</p> <p>n= 964</p> <p>n= 10</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1. dose SD med 95% CI: 18-55 år SD: 67% (63-72) 18-55 år kontroll: 38% (33-42) Rapportering 1./2. dose: Gruppe 3: 50/20% Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1. dose SD med 95% CI: 18-55 år SD: 70% (66-74) 18-55 år kontroll: 48% (43-52) Rapportering 1./2. dose: Gruppe 3: 50/40% Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1. dose SD med 95% CI: 18-55 år SD: 68% (64-72) 18-55 år kontroll: 41% (36-45) Rapportering 1./2. dose: Gruppe 3: 70/40% Ingen grad 4 reaksjoner.
<p>6</p> <p>n= 128 SD/ktr.</p> <p>n= 98 LD/ktr.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose SD med 95% CI: 18-55 år: 61% (46-75) / 49% (34-64) 56-69 år: 43% (25-63) / 34% (18-54) ≥70 år: 20% (10-34) / 10% (3-22) Rapportering 1./2. dose LD med 95% CI: 18-55 år: 46% (32-61) / 16% (7-29) 56-69 år: 27% (12-46) / 17% (6-35) ≥70 år: 9% (2- 21) / 7% (1-18) Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose SD med 95% CI: 18-55 år: 76% (61-87) / 55% (40-69) 56-69 år: 50% (31-69) / 41% (24-61) ≥70 år: 41% (27-56) / 33% (20-48) Rapportering 1./2. dose LD med 95% CI: 18-55 år: 54% (34-68) / 36% (23-51) 56-69 år: 37% (20-56) / 27% (12-46) ≥70 år: 30% (18-46) / 20% (10-35) Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> Rapportering 1./2. dose SD med 95% CI: 18-55 år: 65% (50-78) / 31% (18-45) 56-69 år: 50% (31-69) / 34% (18-54) ≥70 år: 41% (27-56) / 20% (33-48) Rapportering 1./2. dose LD med 95% CI: 18-55 år: 42% (28-57) / 26% (15-40) 56-69 år: 30% (15-49) / 13% (4-31) ≥70 år: 13% (5-26) / 9% (2-21) Ingen grad 4 reaksjoner.
7	na [#]	na [#]	na [#]

<p>8</p> <p>n= 402 coh.1a</p> <p>n= 403 coh.3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rapportert i cohort 1a: LD: 64% HD: 74% P: 9% (~lignende andel for 2. dose) • Rapportert i cohort 3: LD: 39% HD: 40% P: 7% • Minst én rapportert <i>lokal reaksjon</i> i cohort 1a / cohort 3: LD: 65% / 41% HD: 78% / 42% P: 10% / 14% • <i>Lokale reaksjoner</i> \geq grad 3: Cohort 1a: 2% Cohort 3: 0,6% • Grad 4 reaksjoner ikke angitt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapportert 1./2. dose i cohort 1a: LD: 46/49% HD: 70/49% P: 18/21% • Rapportert i cohort 3: LD: 32% HD: 39% P: 14% • Ingen grad 4 reaksjoner. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rapportert 1./2. dose i cohort 1a: LD: 44/34% HD: 68/46% P: 12/16% • Rapportert i cohort 3: LD: 27% HD: 35% P: 12% • Ingen grad 4 reaksjoner.
--	--	---	---

*Ingen deltagere mottok to doser 100 µg.

na: not available.

4.2.2 Adverse Events

BNT162b1/BNT162b2

I studie 1 ble vaksinerelaterte AE meldt inntil 45 dager etter 1. dose av 25% av deltagerne i gruppen som mottok 10 µg og av 50% av deltagerne som mottok 30 µg og 100 µg BNT162b1, mot 11,1% som mottok placebo. Det ble rapportert totalt to tilfeller av AE vurdert som «severe», her i oppgaven omtalt som alvorlig. Dette var en deltager med grad 3 feber (39,0 – 40,0°C) i 30 µg gruppen, samt ett tilfelle med søvnforstyrrelse første dag etter vaksinerings med 100 µg. I studie 2 ble AE meldt inntil 1 mnd. etter andre dose. AEs relatert til BNT162b2 ble av deltagere i alderen 18-55 år i 10 µg, 20 µg og 30 µg meldt av hhv. 17%, 33% og 25% mot 11% i placebogruppen. Kun ett av disse tilfellene i 30 µg gruppen ble betraktet som alvorlig. Deltagere i alderen 65-85 år som mottok 10 µg, 20 µg og 30 µg BNT162b1 meldte AE relatert til vaksinerings i hhv. 25%, 33% og 17% av tilfellene, mot 11% i placebogruppen, hvorav ett tilfelle i 20 µg og i 30 µg gruppen ble betraktet som alvorlig. Av deltagere i alderen 65-85 år som mottok BNT162b2, ble kun ett tilfelle i 20 µg gruppen av AE relatert til vaksinerings. Av alvorlige AE, ikke relatert til vaksinerings, ble det meldt ved to tilfeller hhv. ett i 30 µg gruppen og ett i placebogruppen. I fase III studien for BNT162b2, studie 3, ble AE meldt inn av 27% av vaksinedeltagerne mot 12% av placebodeltagerne inntil

I mnd. etter andre dose. AE vurdert som relatert til vaksinerings eller placebo var hhv. 21% mot 5%. Andelen alvorlige AE forekom i 1,1% av tilfellene i vaksinegruppen mot 0,6% i placebogrupper. Av AE som førte til at deltagerne måtte trekkes fra studien, var det 37 deltagerne fra vaksinegruppen og 30 deltagerne fra placebogrupper, noe som utgjorde 0,2% og 0,1% av deltagerne i de to grupperne. Studie 3 kan på grunnlag av studiepopulasjonens størrelse med 83% sannsynlighet detektere en tenkt AE med en insidens på 0,01%.

mRNA-1273

I studie 4 ble AE meldt inn av 24% av vaksinedeltagerne mot 22% av placebodeltagerne inntil 28 dager etter andre dose. I aldersgruppen 18-65 år: 23% av vaksinegruppen, 22% av placebo. I aldersgruppen ≥ 65 år: 25% i vaksinegruppen, 22% av placebo. AE vurdert som relatert til vaksinerings, uavhengig av aldersgruppe, var 8,2% blant vaksinedeltagerne og 4,5% blant placebodeltagerne. Vurdert hver for seg var andelen tilnærmet like for deltagerne i alderen 18-65 år og deltagerne ≥ 65 år. Andelen alvorlige AE ble totalt i vaksinegruppen meldt inn i av 1,5% av vaksinedeltagerne mot 1,3% av placebodeltagerne. I aldersgruppen 18-65 år: 1,4% av vaksinegruppen, 1,2% av placebo. I aldersgruppen ≥ 65 år: 2,1% av vaksinegruppen, 1,9% av placebo. Andelen alvorlige AE vurdert som relatert til vaksinerings ble rapportert av 0,5% av vaksinedeltagerne. I aldersgruppen 18-65 år: 0,4% og i aldersgruppen ≥ 65 år: 0,6%. vaksinedeltagerne Andelen alvorlige AE vurdert som relatert til placebo ble rapportert av 0,2% av placebodeltagerne. I studie 4 er AE som ble meldt av $\geq 1\%$ av deltagerne, uavhengig av gruppe, presentert. Av AE som forekom hyppigst ble tilstander knyttet til deltagerens generelle tilstand og stedet for administrering rapportert av 6,6% av deltagerne i vaksinegruppen og 4,1% av deltagerne i placebogrupper. Tilstander i nervesystemet ble rapportert av 4,5% vaksine- mot 4,1% placebodeltagerne, med hhv. fatigue og hodepine som de hyppigst rapporterte AE. Av AE som førte til at deltagerne måtte trekkes fra studien etter første dose var 50 deltagerne fra vaksinegruppen og 80 deltagerne fra placebogrupper, noe som utgjorde hhv. 0,3% og 0,5% av deltagerne i de to grupperne.

ChAdOx1 nCov-19

I studie 5 ble AE meldt inntil 28 dager etter første dose vaksine eller kontroll, og alle ble vurdert som milde til moderate og forbigående i løpet av hele oppfølgingsperioden. 21 av totalt 57 tilfeller (37%) av AE vurdert som ikke relatert til intervensjon, forekom i vaksinegruppen, mens 36 av 57 (63%) forekom i kontrollgruppen. Av relaterte AE forekom 39 av 51 tilfeller (76%) i vaksinegruppen, mens 12 av 51 (24%) forekom i kontrollgruppen. Hodepine var den AE som ble rapportert hyppigst i vaksinegruppen og kontrollgruppen med

hhv. 4 og 9 tilfeller, hvorav 3 tilfeller i vaksinegruppen og 0 tilfeller i kontrollgruppen ble vurdert som relatert. I studie 6 foreligger ikke data for AE. I studie 7 er AESI meldt inn av 0,8% av vaksinedeltagere og 1,1% av kontrolldeltagere gjennom hele oppfølgingsperioden av studiene. Hhv. 0,5% og 0,7% av AESI er karakterisert som nevrologiske funn, og hyppigst rapportert av disse var parastesier som forekom blant hhv. 37 (0,3%) og 48 (0,4%) av vaksine og kontrolldeltagere. Trombotiske, trombemboliske og nevrovaskulære AE forekom blant 4 (<0,1%) og 8 (0,1%) av hhv. vaksine og kontrolldeltagere, hvorav de fire tilfellene blant vaksinedeltagere var i form av en coronararterieokklusjon, et iskemisk hjerneslag, ett tilfelle av lungeemboli og ett tilfelle av trombose. Vaksineassosiert forsterket respiratorisk sykdom (VAERD) ble meldt som AESI blant 0,1% av vaksinedeltagerne og 0,2% av kontrolldeltagerne.

Ad26-COV2.S

I studie 8 ble AE fra deltagere i cohort 1 rapportert av 21% av LD deltagere, 35% av HD deltagere og av 17% av placebodeltagere inntil 29 dager etter første dose. I cohort 3 ble AE rapportert av 17% av LD deltagere, 24% av HD deltagere og 16% av placebodeltagere. Av AE gradert som alvorlig, forekom 12 tilfeller i cohort 1a og 6 tilfeller i cohort 3. Av disse alvorlige AE ble 8 tilfeller i cohort 1a vurdert som relatert, disse var hhv. økning i antall hvite blodceller, sykdomsfølelse, hypotensiv krise, insomni, feber, svimmelhet og to tilfeller med alvorlig ryggsmerte. Det var 5 tilfeller av relaterte alvorlige AE i cohort 3, hhv. oppkast, svimmelhet, hypertensjon, systolisk hypertensjon og bradykardi. Ingen data foreligger om AE etter andre dose i cohort 1a, kun forespurte lokale og systemiske reaksjoner. Ingen deltagere måtte trekkes fra studien pga. en AE.

4.2.3 Serious Adverse Events

BNT162b1/BNT162b2

Ingen SAE ble rapportert i studie 1 eller 2 hhv. 45 dager etter vaksinerings i studie 1 eller ut studieforløpet for studie 2. Ingen dødsfall ble rapportert under oppfølgingen av disse studiedeltagerne. I studie 3 ble SAE meldt av 0,6% av vaksinedeltagerne og 0,5% av placebodeltagerne med en oppfølgingstid på 14 uker etter andre dose. Av disse ble ingen av SAE i placebogruppen vurdert som relatert til placeboinjeksjonen, mens 4 av de totalt 126 SAE meldt fra vaksinedeltagere ble vurdert som relatert til injeksjon med 30 µg BNT162b2. Ett av disse fire tilfellene var en skulderskade som oppstod i relasjon til administreringen av vaksinen. De tre øvrige tilfellene av relaterte SAE bestod i axillær lymfadenopati, paroxysmal

ventrikulær arrytni og parestesi i en fot. Det ble rapportert totalt 6 dødsfall av deltagere i studien, hvorav to dødsfall forekom i vaksinegruppen, aterosklerose og hjertestans, mot fire dødsfall i placebogruppen, hjerneblødning, hjerteinfarkt og to ukjente dødsårsaker. Ingen av disse dødsfallene ble vurdert som relatert til vaksinen eller placebo.

mRNA-1273

Andelen deltagere i vaksinegruppen i studie 4 som rapporterte SAE var lik andelen i placebogruppen, 0,6%, data presentert frem til publikasjon av studien. For deltagere i alderen 18-65 år var andelen 0,5% i vaksinegruppen mot 0,4% i placebogruppen og for deltagere ≥ 65 år hhv. 1,0% mot 1,1%. Av SAE som forekom hyppigst i vaksinegruppen var det 5 tilfeller hver av hhv. atrieflimmer, myokardielt infarkt og pneumoni. I placebogruppen forekom de samme tilstandene blant hhv. 5, 3 og 7 av deltagerne. SAE meldt inn av deltagere som mottok mRNA-1273 eller placebo ble vurdert som relatert til intervensjonen i 6 tilfeller ($<0,1\%$) blant vaksinedeltagere mot 4 tilfeller ($<0,1\%$) i placebogruppen. Relaterte SAE i alderen 18-65 år var 4 tilfeller ($<0,1\%$) mot 3 tilfeller i placebogruppen ($<0,1\%$). Relaterte SAE i alderen ≥ 65 år var 2 tilfeller ($<0,1\%$) mot 1 tilfelle i placebogruppen ($<0,1\%$). Det ble rapportert totalt 5 dødsfall underveis i studie 4, hvorav 2 forekom i vaksinegruppen, kardiopulmonal arrest og selvmord, og 3 i placebogruppen, intraabdominal perforasjon, kardiopulmonal arrest og en kreftpasient med systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS). Ingen av disse dødsfallene ble vurdert som relatert til vaksine eller placebointervensjon.

ChAdOx1 nCov-19

Ingen SAE rapportert av deltagere i vaksinegruppen i studie 5, men ett tilfelle av hemolytisk anemi i placebogruppen ble vurdert som SAE etter oppfølging gjennom hele studieforløpet. I studie 6 ble SAE rapportert inn fra studiestart og t.o.m. slutten av oktober 2020. Det ble totalt rapportert 13 SAE, av disse forekom 8 tilfeller i LD eller kontrollgruppe, hhv. appendicitt, allergisk reaksjon på vepsestikk, pneumoni, ustabil angina, sigmoid volvulus, ekstremistetsiskemi, akutt divertikulitt og vertebral fraktur, og 5 tilfeller forekom i SD eller kontrollgruppe, hhv. ovariecyste, brokk, prostatakreft, polymyalgia rheumatica og bilateralt ødem i underekstremiteter. Ingen av de 13 SAE ble vurdert som sannsynlig relatert til vaksinerings av enten LD, SD eller kontrollvaksine. De fleste SAE forekom i aldersgruppen ≥ 70 år. SAE i studie 7 ble rapportert av totalt 79 (0,7%) deltagere i vaksinegruppene og 89 (0,8%) deltagere i kontrollgruppene gjennom studieforløpet og frem til publikasjon. Av alle SAE ble infeksjoner og infestasjoner hyppigst rapportert hos hhv. 0,1% og 0,2% av vaksine- og kontrolldeltagere. Nest hyppigst var skader, forgiftninger eller komplikasjoner til

prosedyren som forekom blant 0,1% av begge deltakergrupper, det samme gjaldt gastrointestinale tilstander. Av alle SAE ble totalt 3 tilfeller vurdert som relatert til vaksine eller kontrollintervensjon. Disse var hhv. ett tilfelle av hemolytisk anemi i kontrollgruppen omtalt for studie 5, ett tilfelle av transvers myelitt i vaksinegruppen i ChAdOx1 nCoV-19 og et tilfelle av feber >40°C hvor gruppetilhørigheten for den gjeldende deltager ved tidspunkt for publisering av studie 7 fortsatt er blindet i den pågående COV005 studien. Fire dødsfall ble rapportert blant deltagerne presentert i studie 7, hvorav tre forekom i kontrollgruppen, trafikkulykke, traume og drap, og ett tilfelle med fungal pneumoni i vaksinegruppen, vurdert som ikke relatert til vaksinerings.

Ad26-COV2.S

Totalt fem tilfeller av SAE i studie 8 ble meldt inn ila. hele studieforløpet og frem til publikasjon. De 5 SAE bestod av hvert sitt tilfelle med hypotensjon, bilateral nyrestein, legionella pneumoni, forverring av multippel sklerose sykdom og et tilfelle med feber. Av disse ble kun tilfellet med feber vurdert til å ha relasjon til vaksinerings, noe som utgjør <0,01% av deltagerne i vaksinegruppen sett under ett. Denne deltageren ble innlagt på sykehus, og ble afebril påfølgende dag. Ingen dødsfall rapportert i studie 8.

4.3 Effekt

4.3.1 Beskyttende effekt mot COVID-19

Studie 3, 4 og 7 presenterer vaksineeffekten av hhv. BNT162b2, mRNA-1273 og ChAdOx1 nCoV-19 mot bekreftet SARS-CoV-2 infeksjon i kombinasjon med COVID-19 symptomer på i en seronegativ studiepopulasjon bestående av vaksinerte individer og kontroller. Dette hovedeffektområdet for de tre vaksinene er presentert som prosent beskyttelse med tilhørende 95% CI i tabell 7 under. Studiene presenterer også egendefinerte effektmål for beskyttelse mot alvorlig COVID-19, beskyttelse etter én dose, beskyttelse mot asymptomatisk SARS-CoV-2 infeksjon og den beskyttende effekten i ulike undergrupper av studiepopulasjonene. Sekundære effektmål er presentert i Tabell 8.

De ulike studiene brukte ulike definisjoner av COVID-19 og alvorlig COVID-19. Studie 3 benyttet etter FDAs definisjon av bekreftet COVID-19 som minst ett av symptomene: feber, ny/økt hoste, ny/økt tungpust, frysninger, muskelsmerter, tap av smak/luktesans, sår hals, diaré eller oppkast i kombinasjon med positiv nukleinsyre-amplifikasjonstest (NAAT) for SARS-

CoV-2, eller positiv test 4 dager før eller etter symptomdebut. Studie 3 definerte alvorlig COVID-19 som bekreftet COVID-19 i tillegg til én av følgende: kliniske funn ved hvile som indikerer alvorlig systemisk sykdom, respirasjonssvikt, sjokk, akutt renal, hepatisk eller nevrologisk dysfunksjon, innleggelse ved intensivavdeling eller død. Studie 4 definerte COVID-19 som minst to av symptomene: feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, frysninger, myalgi, hodepine, sår hals, nylig oppstått smaks/lukt-forstyrrelse, eller minst ett av symptomene: hoste, dyspné, radiologisk påvist pneumoni, i tillegg til minst én positiv NAAT for SARS-CoV-2. Alvorlig COVID-19 ble i studie 4 definert som minst en av symptomene: RR ≥ 30 , HR ≥ 125 , SpO₂ $\leq 93\%$, respirasjonssvikt, ARDS, sirkulatorisk sjokk (BP_s < 90 / BP_d < 60 /behov for vasopressor), akutt nyre- eller leversvikt, nevrologisk dysfunksjon, innleggelse på intensivavdeling eller død. Studie 7 definerte COVID-19 som SARS-CoV-2 påvist med NAAT og med minst ett av symptomene: feber $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$, hoste, kortpustethet eller tap av smaks-/luktesans.

Tabell 7: Hovedeffektmål. Vaksinenes beskyttelse mot laboratorisk bekreftet SARS-CoV-2 infeksjon med påfølgende COVID-19 sykdom blant deltagere presentert i prosentvis effekt med tilhørende 95% CI. IRR: insidens rate ratio, RR: relativ risiko, HR: Hazard ratio.

Vaksine	Dose	Primært effektmål og metode	Populasjon	Effekt (%)	95% CI
BNT162b2	30 µg	Beskyttelse mot bekreftet COVID-19 blant NAAT negative inntil 7 dager etter 2. dose. VE målt ut fra $(1 - \text{IRR}) \times 100$, hvor IRR tilsvare kalkulert ratio av COVID-19 per 1000 personår.	<i>Hovedeffektpopulasjonen:</i> deltagerne negativ for SARS-CoV-2 infeksjon ved baseline som mottok begge doser. n= 36 523.	95,0	(90,3 – 97,6)
mRNA-1273	100 µg	Beskyttelse mot bekreftet COVID-19 blant NAAT negative inntil 14 dager etter 2. dose. VE målt ut fra $(1 - \text{HR}) \times 100$, justert for antall personer ved risiko per 1000 personår	<i>Per-protokoll populasjonen:</i> deltagerne negativ for SARS-CoV-2 infeksjon ved baseline som mottok begge doser. n= 28 207	94,1	(89,3 – 96,8)
ChAdOx1 nCoV-19	LD/SD eller SD/SD	Beskyttelse mot bekreftet COVID-19 blant NAAT negative inntil 14 dager etter 2. dose. VE målt som $(1 - \text{RR}) \times 100$ hvor RR ved bruk av Poisson regression var justert for alder og insidensrate per 1000 personår.	<i>Total effektpopulasjon:</i> deltagere deltagerne negativ for SARS-CoV-2 infeksjon ved baseline fra COV002 og COV003 som mottok begge doser. n= 11 636	70,4	(54,8 – 80,6)*

*95,8% CI

Tabell 8: Sekundære effektmål fra stuide 3, 4 og 7 presentert med tilhørende 95% CI.

Vaksine	Dose	Sekundært effektmål	Populasjon	Effekt (%)	95% CI
BNT162b2	30 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 7 dager etter 2. dose.	Hovedeffektpopulasjonen i tillegg til deltagere med bekreftelse på tidligere COVID-19 ≥16 år n=40 137	94,6	(89,9 – 97,3)
	30 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra tidspunktet for 1. dose og utover 2. dose	mITT populasjonen [‡] ≥16 år n=43 355	82,0	(75,7 – 86,9)
	30 µg	Beskyttelse mot COVID-19 i tidsrommet mellom 1. og 2. dose	mITT populasjonen [‡] ≥16 år n=43 355	52,4	(29,5 – 68,4)
	30 µg	Beskyttelse mot alvorlig COVID-19 i tidsrommet etter 1. dose	mITT populasjonen [‡] ≥16 år n=43 355	88,9	(20,1 – 99,7)
	30 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 7 dager etter 2. dose.	Hovedeffektpopulasjonen 16-55 år n=19 852	95,6	(66,7 – 99,9)
	30 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 7 dager etter 2. dose.	Hovedeffektpopulasjonen ≥65 år n=7 728	94,7	(66,7 – 99,9)
mRNA-1273	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen, inkludert deltagere som var seropositive ved start ≥18 år n=28 146	93,6	(88,6 – 96,5)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 1. dose og utover 2. dose	Per-protokoll populasjonen ≥18 år n=28 146	95,2	(91,2 – 97,4)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 7 dager etter tidspunktet for 2. dose.	Seronegative deltagere ved start som mottok minst én dose ≥18 år n=29 148	93,0	(88,9 – 95,6)
	100 µg	Beskyttelse mot alvorlig COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen ≥18 år n=28 146	100	(na [#] – 100,0)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen ≥18-<65 år n=21 072	95,6	(90,6 – 97,9)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen ≥65 år n=7 135	86,4	(61,4 – 95,2)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen ≥18-<65 år med risiko [†] n=4 273	94,4	(76,9 – 98,7)
	100 µg	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Per-protokoll populasjonen ≥18-<65 år uten risiko [†] n=16 799	95,9	(90,0 – 98,3)

ChAdOx1 nCoV-19	SD/(SD)	Beskyttelse mot COVID-19 fra 21 dager etter 1. SD og utover andre SD	SD deltagere fra COV002 (UK) og COV003 (Brasil) NAAT negativ inntil 21 dager etter 1. SD ≥18 år n=12 604	64,1	(50,5 – 73,9)
	SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Deltagere fra COV002 (UK) og COV003 (Brasil) ≥18 år n=8 895	62,1	(41,0 – 75,7)
	LD/SD eller SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Deltagere fra COV002 (UK) ≥18 år n=7 548	73,5	(55,5 – 84,2)
	LD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Deltagere fra COV002 (UK) 18-55 år n=2 741	90,0	(67,4 – 97,0)
	SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Deltagere fra COV002 (UK) ≥18 år n=4 807	60,3	(28,0 – 78,2)
	SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose.	Deltagere fra COV003 (Brasil) ≥18 år n=4 088	64,2	(30,7 – 81,5)
	SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose	Deltagere fra COV002 (UK) og COV003 (Brasil) som mottok 2. dose med <6 ukers tidsintervall ≥18 år n=3 400	53,4	(-2,5 – 78,8)
	SD/SD	Beskyttelse mot COVID-19 fra 14 dager etter 2. dose	Deltagere fra COV002 (UK) og COV003 (Brasil) som mottok 2. dose med ≥6 ukers tidsintervall ≥18 år n=5 495	65,4	(41,1 – 79,6)
	LD/SD eller SD/SD	Beskyttelse mot asymptomatisk SARS-Cov-19 infeksjon fra 7 dager etter 1. dose	Deltagere fra COV002 (UK) som leverte 129 529 ukentlige swabs [§] ≥18 år n=6 638	27,3	(-17,2 – 54,9)

[‡] mITT populasjonen: de randomiserte som mottok minst én dose. Det ble lagt til 100 deltagere i alderen 12-15 år (disse bidro kun med personår) for modified intention to treat populasjonen (mITT).

[#] na: not available.

[†] Deltagere <65 år med kronisk lunge, hjerte eller leversykdom, samt diabetes, BMI ≥40 eller HIV ble definert som en gruppe med økt risiko for alvorlig COVID-19.

[§] Ukentlig selvtest f.o.m. 1 uke etter første dose. Alle COVID-19 tilfellene ble undersøkt av blindet personell mht. deltager-tilhørighet, symptomer, og testresultat.

4.3.2 Immunrespons

Ad26.COV2.S

Studie 8 er ikke en effektstudie, og det foreligger ut fra søk II derfor ikke data for vaksineeffekten av Ad26.COV2.S, men data for immunrespons i form av Spike-protein bindende IgG-konsentrasjoner, SARS-CoV-2 nøytraliserende antistoff-titer og T-cellerespons

som et prediktivt mål på effekt. IgG ble målt ved bruk av ELISA (EU/ml) ved baseline og på dag 15, 29 for cohort 1a og cohort 3, samt dag 57 og 71 for 1a. IC₅₀ ble målt ved baseline og på dag 29, 57 og 71 for et randomisert utvalg fra gruppene i cohort 1a, og dag 15 og 29 for et randomisert utvalg deltager i cohort 3. Bruk av vill-type virus sekvens hentet fra Victoria/1/2020 SARS-CoV-2 ble brukt til immunresponsanalysene. Resultatene er presentert med logaritmisk GMC og GMT med tilsvarende 95% CI. COVID-19 pasienters rekonvalensplasma, human convalescent serum (HCS), ble brukt til sammenligning. Serokonversjon ble definert som CI₅₀ over 58 enheter over nedre grense for kvantitetsdata. Spike-protein spesifikk T-cellerespons målt ved baseline og dag 15 med intracellulær cytokinfarging og presentert som prosentandelen av CD4⁺ Th1 som uttrykker: IFN γ / IL-2 / begge, av CD4⁺ Th2 som uttrykker: IL-4 / IL-13 / begge og av CD8⁺ som uttrykker: IFN γ / IL-2 / begge, hos et randomisert utvalg deltagere fra cohort 1a og 3. Immunresponsdataene er presentert i Tabell 9 under.

Tabell 9: Immunresponsdata fra studie 8, Cohort 1a og 3 med HCS til sammenligning.

Immunrespons	Cohort 1a 18-55 år	Cohort 3 >65 år	HCS*
Spike-protein bindende IgG GMC i EU/ml	<p><u>Dag 29</u> LD/P: 478 (95% CI 379 – 603) LD/LD: 586 (95% CI 445 – 771) HD/P: 625 (95% CI 505 – 773) HD/HD: 788 (95% CI 628 – 988).</p> <p>99% av deltagerne i cohort 1a hadde oppnådd serokonversjon ved dag 29.</p> <p><u>Dag 71</u> LD/P: 600 (95% CI 443 – 814) LD/LD: 1677 (95% CI 1334 – 2109) HD/P: 951 (95% CI 696 – 1300) HD/HD: 2292 (95% CI 1846 – 2845)</p>	<p><u>Dag 29</u> LD: 312 (95% CI 246 – 396) HD: 350 (95% CI 281 – 429)</p> <p>96% av deltagerne i cohort 3 hadde oppnådd serokonversjon ved dag 29.</p>	899
Nøytraliserende atnitstoffiter IC ₅₀ målt som GMT	<p><u>Dag 29</u> LD/P: 224 (95% CI 158 – 318) LD/LD: 224 (95% CI 168 – 298) HD/P: 215 (95% CI 169 – 273) HD/HD: 354 (95% CI 220 – 571)</p> <p>96% av LD/P, 88% av LD/LD, 96% av HD/P og 92% av HD/HD hadde oppnådd serokonversjon ved dag 29 etter første dose.</p> <p><u>Dag 71</u> LD/P: 321 (95% CI 227 – 438) LD/LD: 827 (95% CI 508 – 1183) HD/P: 388 (95% CI 290 – 509)</p>	<p><u>Dag 15</u> LD: 212 (95% CI 137 – 284) HD: 172 (95% CI 119 – 269).</p> <p><u>Dag 29</u> LD: 277 (95% CI 193 – 307) HD: 212 (95% CI 163 – 266)</p> <p>96% av LD og 88% av HD deltagerne i cohort 3 hadde oppnådd serokonversjon ved dag 29 etter første dose.</p>	522

	HD/HD: 1266 (95% CI 746 – 2169) 100% serokonversjon hos alle deltagere ved dag 71 etter første dose.		
CD4+ Th1 cellerespons, prosentandel deltagere med detekterbar cytokinrespons	<u>Dag 15</u> LD: 76 (95% CI 65 – 76) HD: 83 (95% CI 73 – 91)	<u>Dag 15</u> LD: 60 (95% CI 46 – 74) HD: 83 (95% CI 73 – 91)	na [#]
CD4+ Th2 cellerespons, andelen deltagere med detekterbar cytokinrespons	<u>Dag 15</u> Kun én deltager i LD gruppen hadde en detekterbar respons. Th1:Th2 var >1	<u>Dag 15</u> Kun én deltager i HD gruppen hadde en detekterbar respons. Th1:Th2 var >1	na
CD8+ T cellerespons, prosentandel deltagere med detekterbar cytokinrespons	<u>Dag 15</u> LD: 51 (95% CI 39 – 63) HD: 64 (95% CI 52 – 75)	<u>Dag 15</u> LD: 36 (95% CI 23 – 51) HD: 24 (95% CI 13 – 37).	na

*HCS: human convalescent serum, rekonvalensplasma av 31 pasienter fra Canada i alderen 23-79 år, de fleste med moderat til alvorlig COVID-19 ble brukt i wild-type virus neutralization assay og ELISA, og 32 pasienter fra Belgia i alderen 25-61 år med asymptomatisk eller ukjent symptomprofil ble brukt til ELISA.

[#]na: not available.

5 Diskusjon

5.1 Vaksinekaraktistika

Alle de fire først godkjente vaksiner mot SARS-CoV-2 er vaksiner fra den nye generasjonen vaksineplattformer, hhv. nukleotidvaksiner og virale vektorvaksiner. Dette gjenspeiler en av hovedfordelene med disse vaksineplattformene, evnen til å kunne produsere nye vaksiner raskere. Alle vaksinekandidatene søker å danne en immunrespons mot samme antigen, Spike-proteinet, som er avgjørende for SARS-CoV-2s patogenese og har blitt hovedangrepspunktet for immunreaksjon flertallet av vaksinekandidater, uavhengig av plattform (61). Alle fire vaksiner ble administrert som intramuskulær injeksjon i deltoidmuskelen, noe som er en enkel administrasjonsmåte, men forutsetter at vaksinen administreres av kyndig medisinsk personell, noe som potensielt kan bli en begrensende faktor for vaksiner under en pandemi (22). Vaksinestudiene har benyttet ulike kontrollgrupper som sammenligning, men både NaCl og MedACWY kan brukes da det ikke finnes en opplagt vaksine til sammenligning ved tidspunktet for vaksinestudies start. Kontrollgruppene representerer den uvaksinerte befolkningen, og har som funksjon å bevare blindingen av deltagere, samt gjøre det mulig å si noe om vaksineeffekten. BNT162b2 og mRNA-1273 er begge nukleotidvaksiner av typen ikke-replikerende mRNA. De er nukleosidmodifiserte og benytter LNP for transport av den

nakne mRNA-sekvensen, ment for å fremme antigenproduksjonen. mRNA vaksiner ble i fase III studiene administrert i to doser, noe man vil forvente av mRNA vaksiner som er ikke selv-amplifiserende. Dosene ikke kan ikke være så sterke at de danner for stor grad av AE, men samtidig må nok antigen produseres for å oppnå immunitet. Siden mRNA har en ustabil struktur vil det brytes relativt raskt ned i kroppen, noe som gjør at administrering av flere doser ikke vil akkumulere mRNA i noen stor grad, og et todoseregime ansees derfor som trygt og nødvendig (22). De to virale vektorvaksinene ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2.S benytter begge replikasjonsdefekte vektorer, og eliminerer på denne måten potensialet for at vektoren kan føre til sykdom ved vaksinerings. Vaksinene bruker Adenovirus som vektorer, hvorav begge er tidligere benyttet i andre vaksinekandidater. Sjimpanse ChAdOx1 i prekliniske MERS vaksinstudier og humant Adenovirus 26 i godkjent Ebolavaksine (29, 32). Dette kan ha sine fordeler og ulemper. På den positive siden vil tidligere utprøvde vektorer ofte ha eksisterende informasjon om sikkerhet som kan tale for valget av vektoren i en ny vaksine. På den negative siden kan man få problemer med preeksisterende vektorantistoffer som potensielt kan redusere immunresponsen. ChAdOx1 nCoV-19 benytter en vektor av en annen art som forsøk på å unngå denne problematikken, og Ad26.COV2.S bruker AD26 som er et mindre vanlig humant adenoviruspatogen. Likevel så man i studie 5 (ikke presentert i denne oppgaven) at 18% av totalt 98 randomiserte deltagerne plukket ut for assay-analyser, hadde detekterbar antistofftiter mot ChAdOx1 vektoren. Titeren var imidlertid så lav grad at det ikke hadde korrelasjon til antistoffresponsen mot Spike-proteinet i ELISA assay. 1% av disse hadde derimot høy nøytraliserende antistofftiter mot ChAdOx1 (57). I studie 6 hadde vektorantistoffer mot ChAdOx1 en liten negativ korrelasjon med IgG konsentrasjoner ($p=0,037$). Den negative korrelasjonen til T-cellerresponsen, målt med IFN γ ELISpot var ikke signifikant ($p=0,22$) (58). Det kan videre diskuteres om vektorimmunitet hadde en innvirkning på vaksineeffekten av ChAdOx1 nCoV-19, dette er omtalt i avsnittet om effekt under. For studie 8 var det ingen korrelasjon mellom Ad26 vektorantistoff nivåer ved baseline/etter første dose og nivåene av nøytraliserende antistoffer mot SARS-CoV-2 målt ved dag 29 og 71 i kohort 1a (60).

5.2 Sikkerhet

5.2.1 Lokale og Systemiske reaksjoner

Alle vaksinerne samlet data om forespurte lokale og systemiske reaksjoner etter WHO's anbefalinger inntil 7 dager etter hver vaksinedose og alle beskrev sikkerhetsdata deskriptivt

som prosentandeler. Ikke alle studiene presenterte verdiene som tall med tilhørende konfidensintervall slik de presenterte i metoddelen av artiklene. Dette er en svakhet med artiklene for studie 1, 2, 3, 4 og 8. Fase I/II studiene 1 og 8 har oppgitt forespurte reaksjoner kun i tabellform i artiklene, noe som gjør det vanskelig å vurdere eksakte prosentandeler. De lokale reaksjonene forespurt i studiene var smerte, rødhet og hevelse ved injeksjonsstedet, i tillegg til varmeøkning, indurasjon i vev med flere. De systemiske reaksjonene som gjennomgående ble forespurt var feber, fatigue, hodepine, myalgi, frysninger, leddsmerter, oppkast, diaré med flere. Av disse var smerte ved injeksjonsstedet, fatigue og hodepine de hyppigst rapporterte lokale og systemiske reaksjonene, noe som var bakgrunnen for at disse reaksjonene ble beskrevet i nærmere i oppgavens resultatdel.

Alle vaksinegruppene hadde en økt lokal og systemisk reaktogenisitet sammenlignet med placebo og kontrollgruppene. I studier hvor ulike vaksinedoser ble gitt, var det en positiv korrelasjon mellom økt dosekonsentrasjon og økt rapportering av forespurte lokale og systemiske reaksjoner. En slik dose-respons sammenheng er en positiv indikator på vaksinens immunogene effekt. Det må likevel være en grense for hva som skal tolereres av slike vaksineinduserte reaksjoner. Eksempelvis ble 100 µg dosen av BNT162b ekskludert fra andre dosering i studie 1 og 2 på bakgrunn av den høye lokale og systemiske reaktogenisiteten samt observasjonen av manglende økning i immunogenisitet etter én dose sammenlignet med 30 µg gruppen. BNT162b1 gav generelt en høyere grad av lokale og systemiske reaksjoner sammenlignet med BNT162b2, særlig blant de eldre vaksinedeltagerne. Dette var bakgrunnen for at man gikk videre med BNT162b2 i fase III. Hvorfor BNT162b1 gav en observert reaktogenisitetsprofil sammenlignet med b2 vaksinen var på tidspunktet for vaksinestudiene ikke kartlagt (54).

Det var også en gjennomgående trend i alle vaksinestudiene at forespurte forventede reaksjoner ble rapportert hyppigere blant de yngre deltagerne sammenlignet med de eldre. Dette kan trolig skyldes den aldersbetingede degraderingen av immunsystemet som gir en redusert innate immunrespons på vaksinen. Dette funnet var likevel konsistent også innad i kontrollgruppene også blant deltagere som mottok NaCl. Sistnevnte kan indikere at det er andre konfunderende faktorer innad i de ulike aldersgruppene som bidrar til denne skjevfordelingen i rapportering. For BNT162b2 var det en tendens til reduksjon i rapportering av lokale reaksjoner etter andre dose sammenlignet med første, mens de systemiske reaksjonene derimot økte etter andre dose. For mRNA-1273 var det en økt rapportering både av lokale og systemiske forespurte reaksjoner etter andre dose. For ChAdOx1 nCoV-19 var

det en reduksjon av både lokale og systemiske reaksjoner etter andre dose, både blant deltagere som fikk SD/SD og de som fikk LD/LD. For deltagerne i alderen 18-55 år hvor data fra andre dose Ad26.COV2.S forelå, var den en tendens til tilnærmet uendret rapportering av lokale reaksjoner, og en tendens til reduksjon av systemiske reaksjoner etter andre dose. Totalt sett kan man si at mRNA vaksinerne hadde tendens til økt reaktogenisitet etter andre dose, mens de virale vektorvaksinerne tenderte til å gi en lavere reaktogenisitet ved andre dosering. Det kan tenkes at mRNA vaksinerne fortsatt danner en betydelig innat immunreaksjon ved andre dosering, ved at ikke-repliserende mRNA-molekyler relativt raskt brytes ned i vertscellene, og at en solid adaptiv immunrespons kanskje ikke har rukket å bli dannet. Dette gir sammen med immunogenisitetsdata (ikke presentert i denne oppgaven) grunn til å tro at to doser av mRNA vaksiner vil være nødvendig for å oppnå en tilstrekkelig adaptiv immunrespons med immunologisk hukommelse mot Spike-proteinet. De virale vektorvaksinerne viser derimot en reduksjon i reaktogenisitet ved andre dose, noe som på den ene siden kan skyldes at en større andel adaptive immunceller er aktivert ved dette tidspunktet. En annen mulig teori er at dannelse av vektorantistoffer kan slå ned reaksjonen raskere, før innate immunceller får sjansen til å danne reaktogenisitetsreaksjoner i like stor grad.

Majoriteten av lokale og systemiske forespurte reaksjoner rapportert fra de fire vaksinerne ble gradert til å være milde eller moderate i karakter, det vil si at reaksjonene ikke hadde innvirkning på vaksinedeltagernes daglige aktiviteter. For vaksinerne BNT162b2, mRNA-1273 og ChAdOx1 nCoV-19 ble ingen grad 4 reaksjoner rapportert inn av noen av deltagerne, det vil si ingen av reaksjonene førte til behovet for akutt behandling av tilstanden eller sykehusinnleggelse. For Ad26.COV2.S var ikke dette spesifisert, men rapporteringen av alvorlige reaksjoner (grad 3) var 2% blant de yngre og 0,6% blant de eldre deltagerne, altså kan ikke grad 4 reaksjoner overgå disse prosentandelene.

Ut fra disse resultatene kan man si at vaksinekandidatene fremsto som trygge hva gjelder forventede lokale og systemiske reaksjoner på vaksinerings. Likevel må man ta i betraktning at reaktogenisitetspopulasjonene presentert for studiene er av ulik størrelse og karakter. For fase I/II studier slik som studie 1, 2, 5, 6 og 8 er populasjonsstørrelsen på 45 til 800, og inkluderer hovedsakelig friske deltagere. For mRNA vaksinerne BNT162b2 og mRNA-1273 foreligger data om forespurte reaksjoner også fra deltagere i fase III studiene, noe som gjør disse deskriptive sikkerhetsdataene valide også for individer med komorbiditeter tillegg til at reaktogenisitetspopulasjonene er større, noe som sannsynlig at rapporteringen ligner den

faktiske rapporteringen i målpopulasjonen i større grad. Det er ifølge WHO's anbefalinger likevel ikke et krav om å presentere slike data i fase III studier dersom det foreligger tilstrekkelig data fra tidligere fase I/II studier. For ChAdOx1 nCoV-19s tilfelle er det både i studie 5 og 6 presentert lokale og systemiske forespurte reaksjoner på vaksinerings hvorav studie 6 også inkluderer komorbide deltagere. Ut fra publisert litteratur i søk II, forelå det kun data for andre SD ChAdOx1 nCoV-19 fra 10 ikke-blindede deltagere i studie 5 og 128 blindede deltagere i studie 6. Det kan derfor diskuteres om reaktogenisitetsdata burde ha vært publisert i den samlede vaksineanalysen i studie 7. Til sammenligning gav studien på Ad26.COV2.S fra søk II, studie 8, sikkerhetsdata fra 402 av 405 deltagere i cohort 1 og 403 av 405 i cohort 3. Her mangler derimot data fra andre dose i cohort 3, bestående av de eldre deltagerne, og man har derfor ingen informasjon om reaktogenisitetsreaksjoner blant eldre etter andre dose. Selv om de forespurte lokale og systemiske reaksjonene er forventede ved vaksinerings og oftest forbigående, er det viktig å kartlegge disse reaksjonene særlig med tanke på at vaksiner skal administreres i friske individer. En sterk bivirkningsprofil kan føre til økt rapportering av AE, og tenkelig virke negativt inn på målpopulasjonens velvilje til vaksinerings. Sistnevnte er særlig viktig ved en pandemisituasjon, der ikke bare den direkte effekten av vaksine, men også den indirekte vaksineeffekten med flokkimmunitet er avgjørende for å bremse spredningen av virus, noe som krever en at et stort antall individer vaksineres.

5.2.2 Adverse Events og Serious Adverse Events

Det foreligger AE og SAE rapporteringer for alle fire vaksinene. Tidsintervallene for disse rapporteringene overgår de forespurte reaksjonene, og samlet sett var innsamlingen av rapporterte AE på ca. 1 mnd. etter hver dosering, mens intervallet for rapporteringen av SAE i de fleste tilfeller ble begrenset av tidspunktet for rekruttering av deltagere og publikasjon av den aktuelle studien. Denne gradvis økende oppfølgingen av vaksinenes sikkerhet gjenspeiler det man ønsker å undersøke. De forespurte reaksjonene er reaksjoner man forventer, AE kartlegges for å se om det er en trend i forekomne hendelser som kan knyttes til vaksinerings, og SAE krever lengre oppfølgingstid da disse gjerne opptrer sjeldnere, men om ikke viktigere å detektere da de er av svært alvorlig karakter.

For BNT162 vaksinene er AE rapportert inn fra deltagere i alle tre faser av studiene hhv. 45 dager etter første dose i fase I, 28 dager etter andre dose i fase II og 1 mnd. etter andre dose i fase III. Dette er i underkant av hva EMA ønsker av oppfølgingstid av AE, 6 uker. AE ble

rapportert hyppigere i vaksinegruppene sammenlignet med placebo. I studie 2 var det en tendens til hyppigere rapportering av AE blant de yngre deltagerne sammenlignet med de eldre, men AEs ble ikke evaluert ut fra ulike aldersgrupper i fase III, noe som er en svakhet med studiens sikkerhetsrapportering. Alvorlige AE ble rapportert i 1,1% av vaksinetilfellene, men det er ikke presisert om disse ble definert som relatert til vaksinasjon eller ikke. En tredje svakhet med innsamlingen av AE for denne vaksinen er at det ikke fremgår i studien hvilke typer AE som er rapportert av deltagerne. SAE ble rapportert inn fra deltagere inntil 45 dager, 12 uker og 14 uker etter vaksinerings av deltagere i hhv. studie 1-3. Opplysningen om at studien med 83% sikkerhet kan detektere en AE som forekommer med en insidens på 0,01% er ikke nærmere presisert, og studien er ikke stor nok, eller følger ikke deltagerne lenge nok til å detektere AE som forekommer sjeldnere enn 1/100 deltager slik som WHO gjerne ønsker. Studie 3 har imidlertid en oppfølgingsplan på 6 måneder for å detektere AE og SAE, men dette fremgår naturligvis ikke i de publiserte artiklene hentet fra søk I.

For mRNA-1273 vaksinen foreligger AE fra den ene inkluderte fase III studien som inkluderer >30 000 deltagere, og AE er rapportert inntil 28 dager etter første og andre dose. Andelen vaksinedeltagere som rapporterte en alvorlig AE var 1,5% mot 1,2% av placebo. De eldre deltagerne rapporterte en høyere andel av de alvorlige AE sammenlignet med de yngre, også av relaterte alvorlige AE, som samlet forekom i 0,5% av tilfellene med vaksinerings av mRNA-1273. Studie 3 presenterer at hodepine og fatigue var de hyppigste AE, noe som kan gjenspeile reaktogenisitetprofilen til vaksinen og indikerer at reaksjonene på vaksinen er innenfor hva man regner som vanlige reaksjoner på vaksinerings, noe som er lovende for denne kandidaten. SAE ble de kontinuerlig samlet inn over tidspunktet fra rekruttering i juni-oktober 2020 og frem til publikasjon i januar 2021. Deltagerne i studien hadde en median oppfølgingstid på 63 dager, men en variasjon fra 0 til 97 dager, hvor 62% av deltagerne hadde en oppfølgingstid >56 dager, med andre ord vil en stor andel av deltagerne ha blitt fulgt i over 6 uker slik EMA gir uttrykk for er tilstrekkelig i sine COVID-19 presiseringer for vaksineutvikling. Relaterte SAE forekom i <0,1% av deltagerne i vaksinegruppen. Studien har en plan om å følge opp SAE opp til 759 dager, noe som er viktig for å fange opp flere mulig relaterte SAE senere i forløpet.

For ChAdOx1 nCoV-19 ble AE og SAE rapportert inn i studie 5, som er en fase I/II studie med over 1000 friske deltagere i alderen 18-55 år. Ingen alvorlige AE eller SAE ble rapportert i vaksinegruppen, men AE for denne vaksinen er imidlertid kun meldt fra et utvalg randomiserte deltagere, gruppe 1, bestående av 88 deltagere som mottok én SD. AE ble

rapportert inntil 28 dager etter SD. Median alder for vaksinegruppen i studie 5 var 34 år, og det foreligger dermed et dårlig utvalg rapporterte AE hva gjelder populasjonsstørrelse, oppfølgingstid og aldersspenn for denne vaksinen. Dette kan man stille spørsmålstegn ved da EMA presiserer at kravene for vaksinesikkerhet er de samme også under de pressede forholdene vi står ovenfor med en pandemi (51). AESI rapportert i fase II/III studie 7 ble vurdert ut fra person-måneder med oppfølging fremfor et bestemt tidsintervall. Dette gjorde det mulig å inkludere en større andel av deltagerne, selv om tidspunktene for vaksineadministrering varierte mellom deltagerne på grunn av ulike tidspunkt for rekruttering. Dette er gunstig for presentasjonen av sikkerhetsdata i studie 7, som er en samlet analyse av flere ulike studier, med ulik oppfølgingstid. Median oppfølging blant totalt >12 000 inkluderte deltagere fra alle studiene, COV001, COV002, COV003 og COV005 var etter første dose 3,4 mnd. (IQR 1,3 – 4,8) og 2,0 mnd. etter andre dose (IQR 1,3 – 2,3) (59). Oppfølgingstiden etter første dose er innenfor EMAs anbefalinger, mens den for andre dose er litt i underkant. AESI resultatene fra studie 7 peker i retning av at det var en lavere insidens av AESI blant vaksinedeltagere sammenlignet med kontrollgruppen. Ingen av totalt 13 SAE rapportert ilt. studietiden, som strakk seg fra april (COV001)/juni (COV005) til publikasjon i desember 2020, ble vurdert som relatert til vaksinerings. Et viktig poeng er imidlertid at hovedandelen inkluderte deltagere i sikkerhetsanalysene fra studie 7 ble utgjort av yngre deltagere. Alle deltagere fra COV001 er i alderen 18-55 år, det er også 76%, 93% og 95% av vaksinedeltagerne hhv. fra studie COV002, COV003 og COV005 inkludert i sikkerhetsanalysene. Denne aldersfordelingen var tilnærmet lik for kontrollgruppene. Av studiene med størst grad av aldersfordeling, COV002 presentert i studie 6, foreligger ingen isolerte AE-data. Hovedtyngden av sikkerhetsdata i studie 7 er representert av deltagere i fase III studien COV003 i Brasil, som utgjør 5000 av de ~12 000 deltagerne. Denne populasjonen inkluderer deltagere hvorav i overkant av 30% har en komorbid tilstand, noe som ansees som positivt i evalueringen av AESI, selv om 93% av deltagerne er i alderen 18-55 år. Blant AESI forekom trombotiske, trombemboliske og nevrovaskulære AE blant <0,1% og 0,1% av hhv. vaksine og kontrolldeltagere. Det ble ikke beskrevet nærmere om de fire tilfellene; coronararterieokklusjon, iskemisk hjerneslag, ett tilfelle av lungeemboli og ett tilfelle av trombose ble vurdert som relatert til vaksinerings. I etterkant av vaksinsens godkjenning har det imidlertid blitt meldt inn flere tilfeller av uvanlige trombosetilfeller hos pasienter som har vist seg å ha samtidig paradoksal trombocytopeni. I Norge førte denne informasjonen til at vaksinerings med ChAdOx1 nCoV-19 ble stoppet før noen deltagere mottok en andre dose. Nina H. Schultz et al. har utført undersøkelser på fem pasienter i alderen 32-54 år innlagte ved

Oslo Universitetssykehus med trombotiske hendelser oppstått ca. 1 uke etter å ha mottatt første dose ChAdOx1 nCoV-19. I denne studien oppdaget de i tillegg til trombocytopeni en økt konsentrasjon av antistoffer mot platefaktor 4 (PF4) komplekset som ved heparin induert trombocytopeni (HIT) og omtalte dette som en vaksineindusert immun-trombotisk trombocytopeni (VITT). De påpeker at sammenhengen mellom de trombotiske tilfellene og vaksineringsen ikke er fullstendig utredet, men at det kan være en tendens til at VITT forekommer med en økt insidens enn først antatt i tidligere vaksinstudiene (62). Per mai 2021 har man ikke gjenåpnet for vaksineringsen med denne vaksinen. Denne oppgaven inkluderte ikke hematologiske prøver samlet fra deltagerne etter vaksineringsen, men det fremgår ingen slik tendens i resultatdelen av de inkluderte artiklene for studie 5, 6 eller 7 (57-59). Dette påpeker viktigheten av at vaksineutviklingen består av fire faser, da oppfølging og rapportering av AE også etter godkjenning av vaksine kandidatene kan gi vel så viktig informasjon, særlig i denne sammenhengen hvor vaksineutviklingen har gått så raskt.

AE rapportert fra deltagerne som mottok Ad26.COV2.S er kun rapportert etter første dose av i overkant 800 friske deltagerne i studie 8. Til å være en fase I/II studie er populasjonen av en størrelse man kan forvente. Det foreligger imidlertid ikke data om AE som forekom etter andre dosering med denne vaksinen. Tiden for innsamling var heller ikke tilfredsstillende etter EMAs ønske. 29 dager er likevel innenfor hva WHO betrakter som tidsrommet hvor AE relatert til vaksineringsen forekommer, som er 4-6 uker (44). SAE ble samlet inn fra rekruttering i juli 2020 til publikasjon i januar 2021, altså tilnærmet 6 mnd., men populasjonen er ikke stor nok og inkluderer ikke komorbide slik som fase III studier, som det er ønskelig å ha SAE data fra. Positivt er det derimot at aldersfordelingen av deltagerne i sikkerhets analysene var tilnærmet 50/50 fordelt mellom deltagerne i alderen 18-55 år og ≥ 65 år. Median alder i på 35,4 år og 69,8 år i hhv. cohort 1 og cohort 3, og det var også her en tendens til økt rapportering av AE blant de yngre deltagerne. Cohort 1 ble imidlertid rekruttert ca. 1 mnd. tidligere enn deltagerne i cohort 3, og har derfor en lengre oppfølgingsperiode for rapportering. Etter å ha observert lignende tilfeller av alvorlig trombotiske tilfeller, som ved ChAdOx1 nCoV-19, blant vaksinerte i USA, gikk folkehelseinstituttet 10. mai ut med en anbefaling om ikke å bruke Ad26.COV2.S vaksinen som beskyttelse mot COVID-19 her i Norge (63).

5.3 Effekt

5.3.1 Primært effektmål

Tidspunktet for utførelsen av de tre effektstudiene presentert i studie 3, 4 og 7 var fra sommeren 2020 og frem til årsskiftet 2020/2021. Dette var et gunstig tidspunkt med tanke på den høye forekomsten av COVID-19 i Europa og Amerika under denne perioden av pandemien (64). Alle publikasjonene fra fase III effektstudiene inkludert i denne oppgaven ble publisert under ett år fra studienes start, noe som belyser fortgangen i vaksineutviklingen. Studie 3, 4 og 7 tar alle for seg forekomsten av COVID-19 med NAAT bekreftet SARS-CoV-2 infeksjon blant seronegative studiedeltagere som utgangspunkt for hovedeffektmålet av sin vaksinekandidat. Dette er i tråd med EMAs presiseringer for anbefalt primært effektmål for COVID-19 vaksiner. Ved å undersøke effekten blant deltagere som ikke tidligere har påvist COVID-19, unngår man et falskt forhøyet effektmål ved at en sykdomservvert immunitet blir presentert som vaksineindusert immunitet. Alle studiene definerte COVID-19 som en kombinasjon av typiske symptomer og en positiv NAAT. Dette ansees som fornuftig da symptomene for COVID-19 ikke er patognomoniske.

Fra EMAs presiseringer var det ønskelig at effektstudiene kunne vise til en vaksineeffektivitet på 50% med et 95% CI der nedre grenseverdi av konfidensintervallet har en verdi over 20%, og helst over 30%. Alle vaksinene kommer over dette minstemålet for effekt. Best ut kommer BNT162b2 vaksinen med et effektestimat på 95,0% og det smaleste konfidensintervallet med høyest nedre grense på 90,3%. Andre best ut fra effekt kommer mRNA-1273 med en vaksineeffekt på 94,1%, og kun to enheter bredere CI sammenlignet med BNT162b2. ChAdOx1 nCoV-19 viste en litt lavere vaksineeffekt med 70,4%, men med en nedre del av CI >50 viser også studie 7 et tilfredsstillende krav for effekt ut fra EMA COVID-19 presiseringer. Ut fra søk II var ingen fase III studier publisert for vaksinekandidaten Ad26.COV2.S, selv om søket ble gjort etter godkjenning av vaksinen. I tidsrommet etter søk II er det derimot publisert effektdata fra en fase III studie utført på Ad26.COV2.S. Effekstudien har en placebokontrollert studiepopulasjon på 43 783 deltagere i alderen 18-100 år, median alder 52 år, og er utført i Latin Amerika, Sør-Afrika og USA. Denne studien viser at én dose 5×10^{10} Ad26.COV2.S hadde en vaksineeffekt på 66,9% (95% CI 59,0 – 73,4) mot moderat til alvorlig COVID-19 blant i utgangspunktet seronegative deltagere, 14 dager etter vaksinerings. Vaksineeffekten mot alvorlig til kritisk COVID-19 ble beregnet til 76% (95% CI 54,5 – 89,1) (65).

De primære effektmålene i studie 3,4 og 7 er beregnet ut fra insidensraten per 1000 personår med bruk av litt ulike statistiske metoder, hhv. IRR, HR og RR. Disse er alle statiske mål egnet til å sammenligne person-tid data (48). Når en randomisert gruppe følges prospektivt i en effektstudie som er åpen for kontinuerlig deltagelse, er det et poeng å at man ikke kan beregne vaksineeffekten ut fra en insidensrate av antall deltagerne. Populasjonen vil bestå av deltagere som har hatt ulik lengde av oppfølgingstid etter vaksinerings. I slike tilfeller er det av interesse å vurdere insidensrater av sykdom ut fra person-tid, slik som personår. Person-tid inkluderer tiden for observasjon frem til sykdom for de som blir smittet og syke, mens for de som ikke blir syke, er person-tiden regnet fra start og til tidspunkt for effektmålet. For deltagere som ikke får kjent infeksjon, men som av ulike grunner dropper ut av studien, regnes person-tiden som tiden deltageren var under studiedeltagelse (48). Persontid ble også brukt i beregningen av de sekundære effektmålene. Bruk av persontid gjør dataene også mer sammenlignbare på tross av ulike populasjonsstørrelser. En direkte sammenligning er likevel vanskelig å utføre da de ulike studiene har brukt litt ulike statistiske metoder for beregning av effektmål. Men for vaksineutviklernes formål har ikke dette betydning, så lenge de alle har brukt egnede statistiske metoder og tilfredsstillende EMAs krav av effekt. For videre vaksiner i fremtiden kan det derimot bli aktuelt å bruke en standardisert statistisk metode for vaksineeffekt, da man kan se for seg at nye vaksinekandidater må vise til et forbedret effektmål for å få godkjenning. Dette er ikke situasjonen i dag, da vaksineetterspørselen er så stor.

5.3.2 Sekundære effektmål

Andre effektmål EMA nevner som relevante for utviklingen av en vaksine mot COVID-19 er effekten mot laboratorie-bekreftet COVID-19 blant studiepopulasjon uavhengig av serokonversjon ved baseline, beskyttelse mot alvorlig COVID-19, og beskyttelse mot SARS-CoV-2 infeksjon med eller uten kliniske symptomer. Det er relevant å presentere effekten av vaksinen også blant deltagere med bevis på tidligere COVID-19 sykdom da disse kan si mer om vaksinens effekt i en massevaksineringsammenheng som ved en pandemi. Man skal kunne tilby vaksinen til individer som er viten eller uviten om tidligere COVID-19 sykdom, da man i praksis ikke tester alle i en populasjon forut for vaksinerings. I tilfeller som for COVID-19, hvor man ikke er sikker på hvor god beskyttende effekt gjennomgått sykdom gir er det særlig viktig at en vaksine med bevist beskyttende effekt kan tilbys flest mulig av befolkningen. Dette er en fordel med Studie 3 som også inkluderer deltagere ned i 16 års alder. Vaksinen er likevel kun godkjent for bruk blant voksne ≥ 18 år i Norge (52).

Studie 3 for BNT162b2 tar for seg vaksineeffekten fra 7 dager etter andre dose blant deltagere både med og uten tidligere bevis for COVID-19 sykdom. CI for dette effektmålet er bredere sammenlignet med det primære effektmålet, men godt innenfor EMAs minimumsmål for effekt med en effekt på 94,6% (95% CI 89,9 – 97,3). Studie 3 tar også for seg effekten blant deltagere som mottok minst en dose av vaksinen, og viste også her en tilfredsstillende effekt. Studie 3 er den eneste studien som presiserer et effektmål i tidspunktet mellom de to vaksinedosene oppgitt med CI. Denne vaksineeffekten var på 52,4% (95% CI 29,5 – 68,4), og viser at vaksinen etter EMAs presiseringer for COVID-19 vaksinekandidater er effektiv også etter kun én dose. Vaksineeffekten var tilfredsstillende for både den yngre og den eldre aldersgruppen analysert hver for seg. BNT162b2 vaksinsens effekt mot alvorlig COVID-19 var det dårligste av vaksinsens effektmål som var vurdert som relevante av EMA. Dette viste en 88,9% beskyttelse, men 95% CI hadde en nedre grense på 20,1, men dette er likevel >20. I motsetning til de to andre effektstudiene hvor analyser er gjort 14 dager etter andre dose, er effektmålene på BNT162b2-vaksinen utført allerede 7 dager etter andre dose. Det vil si at det allerede en uke etter fullvaksinering var en differanse i insidensen av COVID-19 stor nok til å definere et tilfredsstillende mål for vaksineeffekt med et smalt CI, dette indikerer at effekten av vaksinen inntreffer rakt.

mRNA-1273 vaksinen hadde som den andre mRNA vaksinen også tilfredsstillende effektmål hva gjelder den beskyttende effekten i en populasjon som også inkluderer seropositive deltagere. Verdiene for dette effektmålet var tilnærmet likt for de to mRNA-vaksinene med en effekt i studie 4 på 93,6% (95% CI 88,6 – 96,5). Effektmålet blant deltagere som mottok minst én dose av vaksinen var også for mRNA-1273 godt innenfor EMAs effektmål. Når det gjelder vaksinsens beskyttende effekt mot alvorlig COVID-19 forekom alle alvorlige tilfeller i placebogruppen, og gav derfor en 100% beskyttende effekt noe som gir et defekt CI. Det må flere alvorlige COVID-19 tilfeller til for at vaksinsens beskyttende effekt mot alvorlig COVID-19 kan sies med noe anslag av konfidens. Vaksineeffekten var tilfredsstillende både blant de yngre og de eldre deltagere, men CI for deltagere ≥ 65 år var bredere sammenlignet med de yngre, noe som kan blant annet skyldes at andelen yngre deltagere var overrepresentert i effektpopulasjonen med nesten 14 000 deltagere. mRNA-1273 tar også for seg subgruppen av deltagere under 65 år med risiko for alvorlig COVID-19, og viser god vaksineeffekt blant disse deltagere. Siden risiko-deltagerne er underrepresentert i antall, er CI også her bredere enn for deltagerne uten risiko, men vaksineeffekten er likevel 94,4%. En bevist effekt blant

risikogruppen er viktig informasjon om vaksinen, da denne gruppen vil prioriteres i vaksinekøen.

Studie 7 har ikke inkludert seropositive deltagere i sine sekundære effektmål. De har derimot undersøkt effekten av ChAdOx1 nCoV-19 blant deltagere etter tidspunktet for første SD. Dette effektmålet viste en lavere effekt sammenlignet med det primære effektmålet, men fortsatt tilfredsstillende med 64% effekt (95% CI 50,5 – 73,9). Dette effektmålet var likevel bedre enn effektmålet målt 14 dager etter andre SD blant deltagere som mottok begge dosene. Når man i studie 7 undersøkte effekten av vaksineringsregimener med LD/SD eller SD/SD doseregimener blant deltagere i UK studien COV002, viste effektmålet seg å være bedre enn hovedeffektmålet. Noe av forklaringen kan ligge i at effektmålet for LD/SD i samme studie hadde en vaksineeffekt på 90,0 (95% CI 67,4 – 97,0), som var det beste effektmålet uavhengig av dose og populasjon i studie 7. Det er her man kan spørre seg om vektorimmunitet hadde en innvirkning på vaksineeffekten av ChAdOx1 nCoV-19 blant SD deltagerne. Det kan teoretisk tenkes at ChAdOx1 vektoren danner en immunreaksjon mot «seg selv» ved første dose, og at dette forringer vaksinens evne til å inducere en immunrespons mot antigenet som vektoren bærer ved neste dose. Det kan derfor tenkes at en lavere dose, (LD), som første dose ikke vil trigge en immunreaksjon mot den virale vektoren i like stor grad og dermed kunne danne en bedre immunrespons ved andre dosering med SD. Dette er ikke bevist, og noe som krever videre studier og forskning (59). En annen ting som må tas i betraktning er at jo flere subgruppeanalyser som utføres i en studiepopulasjon, jo større er sannsynlighet for at noen av funnene er tilfeldige. Dette er en av grunnene til at WHO anbefaler vaksineutviklere å primært presentere et klart formulert effektmål i form av beskyttelse av sykdom blant en størst mulig andel av deltagerne (44). COVID-19 er en sykdom med stor diversitet i sykdomstilfeller, noe som gjør det aktuelt å teste for effekten mot asymptomatiske tilfeller av infeksjonen slik som EMA også presiserer. Studie 7 er den eneste av de tre effektstudiene som tar for seg dette sekundære effektmålet. Dette effektmålet var imidlertid dårlig med en effekt på 27,3% og et CI som inneholder 0. Dette kan derfor ikke brukes til å si noe om beskyttelsen mot asymptomatiske tilfeller av SARS-CoV-19 infeksjon, da det ikke fremgår av CI om det er en positiv eller negativ korrelasjon. Beskyttelse mot asymptomatiske tilfeller er et interessant effektmål, men er vanskelig å utføre da det krever hyppig testing av et stort antall deltagere. Det må også stilles strenge krav til rapporteringsbias, selve prøvetakningen og analysene av alle disse testene.

Studie 7 gjør også effektanalyser som undersøker tidspunktet for andre dose. Dette viste en bedre effekt blant deltagere som mottok vaksinen med et intervall ≥ 6 uker da effekten < 6 uker hadde et CI som inneholdt 0. I en pandemisammenheng er det gunstig å kunne administrere vaksiner med et lengre intervall mellom hver dose, slik at flere individer kan prioriteres for første dose før de samme individene skal motta neste. Når man ser på effektmålene blant deltagere som mottok SD/SD i UK og Brasil isolert hver for seg, er vaksineeffekten tilnærmet lik på tvers av landegrensene med en effekt på 60,3% (95% CI 28,0 -78,2) i UK og 64,2% (95% CI 30,7 – 81,5) i Brasil. Denne studien ble publisert i desember 2020, og på dette tidspunktet ble det oppdaget nye varianter av viruset, subtyper av SARS-CoV-2. Først subtypen kalt B.1.1.7, detektert først i UK, og derfor kalt «den britiske virusmutasjonen». I Januar ble to nye mutasjoner av SARS-CoV-2 kjent, en fra Sør-Afrika, B.1.351, kalt «den sør-afrikanske virusmutasjonen» og en fra Brasil, P.1, kalt «den brasilianske virusmutasjonen» (66). Ingen av vaksinestudiene fra søk I eller II inkluderer data om beskyttelse mot disse virusvariantene, da studiene ble publisert før disse mutasjonene ble kjent. Likevel er flere av studiene utført i de aktuelle landene hvor virusmutasjonene oppstod. Dette gjør det ikke umulig at noen av COVID-tilfellene i studiene har inkludert infeksjoner med disse variantene. Disse spekulasjonene vil ikke påvirke en godkjenningsprosess. WHO presiserer i sin rapport at det ikke kan forventes av en vaksinekandidat at den skal vise effektdata for alle subtyper av et patogen (44). Et slikt krav ville vanskeliggjort håndteringen av COVID-19 pandemien ytterligere, da SARS-CoV-2 er et mRNA-virus som med et ustabil genom som lett muterer.

5.3.3 Immunrespons som mål på effekt

Valget av immunrespons assay- og interferon-analyser i studie 8 ansees som valide for å detektere en immunrespons gunstig ved en virusinfeksjon med SARS-CoV-2. Analysene inkluderer både humorale og cellulære komponenter av den primære adaptive immunresponsen. Resultater fra studie 8 viser at Ad26.COV2.S vaksinen induserte en immunrespons blant både yngre og eldre deltagere. Den Spike-proteinbindende IgG konsentrasjonen var doseavhengig både i cohort 1a og cohort 3. IgG konsentrasjonene økte etter andre dose og frem til dag 71 i cohort 1a. Konsentrasjonene var høyere blant de yngre deltagerne sammenlignet med de eldre etter første dose, men $>90\%$ av deltagerne i begge aldersgrupper oppnådde serokonversjon allerede ved dag 29. Kun deltagere som mottok to doser oppnådde konsentrasjoner over eller lik rekonvalensplasma til COVID-19 deltagerne. Det er imidlertid problematisk å sammenligne en vaksineindusert immunrespons med

rekonvalensplasma. For det første foreligger ingen CI for HCS-verdiene i studien. For det andre utgjør disse plasmaprøvene kun et øyeblikksbilde av en immunrespons blant et begrenset utvalg av COVID-19 pasienter med ulike grader av sykdom. Det foreligger heller ingen ICP for COVID-19, og det er ikke gjort nok studier på om gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon i seg selv gir tilstrekkelig beskyttelse da reinfeksjon med samme virus er beskrevet (67). Nøytraliserende antistoffer etter Ad26.COV2.S vaksinerings viste seg også som doseavhengige, men her var verdiene tilnærmet like mellom aldersgruppene etter 29 dager. Også her var det kun deltagerne som mottok to doser som ved dag 71 oppnådde tilsvarende verdier som for HCS. For T-celleresponsen forelå ikke data fra rekonvalensplasma til sammenligning. Her viste Ad26.COV2.S å inducere en sterkere Th1 cellerespons sammenlignet med Th2, dette var konsistent på tvers av aldersgruppene. Dette resultatet er forenelig med at vaksinen danner en endogen immunrespons mot antigen produsert fra en genetisk sekvens i vektoren, og på denne måten ligner en virusinfeksjon i større grad. Det er lovende med en Th1-respons da disse cellene utgjør en viktig del av det cellulære forsvaret ved virusinfeksjoner. CD8+ responsen var også doseavhengig, med en høyere andel blant de yngre deltagerne.

Selv om disse immunrespons dataene fra studie 8 kan peke i retning av en immunrespons som kan gi beskyttelse mot viruset, sier det langt mindre om vaksineeffekten sammenlignet med effektmålene presentert for de tre øvrige vaksinekandidatene. Men som presentert over har effektstudier publisert etter søk II vist at også denne vaksinekandidaten viste en tilfredsstillende effekt (65). Manglende effektdata fra den siste godkjente vaksinen i denne oppgaven kan tildeles skyldes metodevalget for oppgaven, diskutert under, men er også et bilde på den pressede situasjonen vi står i under en COVID-19 pandemien, hvor EMA utfører «rolling reviews» av vaksinstudier fortløpende, og får resultater presentert av vaksineutviklere så fort data foreligger (51).

5.4 Styrker og svakheter

Denne oppgaven gir en kort innføring i karakteristika for SARS-CoV-2 i tillegg til en gjennomgang av prinsippene for immunresponser mot virus og hvordan dette utnyttes ved vaksinerings. Den inkluderer også fasene av vaksineutvikling og hva som vurderes ved godkjenning beskrevet ut fra WHO og EMAs anbefalinger og retningslinjer. Også den nye generasjonen vaksineplattformer er beskrevet for bedre å kunne evaluere de nye vaksinekandidatene. På denne måten presenterer oppgaven nødvendig bakgrunnskunnskap for

kritisk evaluering av vaksinekandidatene med hensyn til sikkerhet og effekt, som var formålet med oppgaven.

Metodevalget for oppgaven har både styrker og svakheter. I utgangspunktet er et systematisk litteratursøk en egnet metode for å samle inn litteratur ut fra en konkret problemstilling. I dette tilfellet ble forskningsspørsmålet avgrenset til å gjelde publikasjoner *før* godkjenning av de ulike vaksinene slik at inklusjonen av studier skulle skje på like premisser, og på denne måten unngå at vaksinen som ble godkjent først skulle representere en større del av oppgaven sammenlignet med den siste godkjente vaksinen. Likevel ble ikke antall studier inkludert likt fordelt mellom kandidatene. Det ble i søk II forsøkt tatt hensyn til at Ad26.COV2.S ble godkjent kort tid før søket, med bruk av flere tekstord i søket for å få med relevante studier også uten MeSH-term merking. Dette resulterte i flere treff i søk II sammenlignet med søk I, uten at flere relevante artikler ble inkludert, noe som er en svakhet med søket. For tilfellet med fase III studien for Ad26.COV2.S ble denne først gjort tilgjengelig i tiden *etter* tidspunktet for godkjenning, noe som gjør at søk II ikke ville kunne inkludere denne uavhengig av presisjonen i søket. En alternativ metode for utførelse av oppgaven kunne ha vært å søke opp fase I-III studiene for hver av vaksinekandidatene. Da ville man potensielt kunne fått et mer likt utvalg studier for alle kandidater, men også her måtte man ha begrenset inklusjon ut fra studiedesign og utfallsmål. Eksempelvis ble flere mRNA-1273 studier ekskludert fra søk I på bakgrunn av at de var prekliniske eller ikke-kontrollerte studier, studier. En slik metode ville dessuten ha forutsatt kontinuerlige oppdaterte søk gjennom hele skriveprosessen, noe som i praksis ville blitt vanskelig å utføre. Man ville med en slik metode også måtte ta stilling til nye problemstillinger som dukket opp underveis i vaksinstudiene og publikasjoner som omhandlet disse, eksempelvis nye virusmutasjoner og effekten mot disse. Dette var imidlertid ikke formålet med denne oppgaven, og et systematisk litteratursøk kan forsvares ut fra presiseringene som er gjort i formålet.

6 Konklusjon

Innen ett år fra WHO erklærte COVID-19 som en pandemi, har vaksineutviklere ved bruk av den nye generasjonen vaksineplattformer klart å utvikle to mRNA-vaksiner, BNT162b2 og mRNA-1273, og to virale vektorvaksiner, ChAdOx1 nCoV-19 og Ad26.COV2.S, som alle på et tidspunkt har fått betinget godkjenning av EMA til bruk i Europa og Norge. Ut fra studier inkludert i denne oppgaven var smerte ved injeksjonsstedet, fatigue og hodepine de hyppigst

rapporterte lokale og systemiske reaksjonene 7 dager etter vaksinerings blant alle vaksinekandidatene. Disse reaksjonene var doseavhengige og ble hyppigere rapportert av yngre vaksinedeltagere. Man så en tendens til at mRNA vaksinerne hadde en økt rapportering etter andre dose, i motsetning til de virale vektorvaksinerne som hadde en redusert rapportering. AE som oppstod inntil 1 mnd. etter vaksinerings forekom blant < 2% av vaksinedeltagerne i mRNA vaksinstudiene, og AESI forekom hyppigere i kontrollgruppen sammenlignet med ChAdOx1 nCoV-19. SAE vurdert som relatert til vaksinerings forekom blant < 0,1% av alle vaksinedeltagere inkludert i sikkerhetsanalysene frem til publisering av studiene. Dødsfall forekom hyppigere blant kontroldeltagerne enn vaksinedeltagerne og ingen dødsfall ble vurdert som relatert til vaksinerings. BNT162b2, mRNA-1273, og ChAdOx1 nCoV-19 viste en vaksineeffekt blant seronegative deltagere på hhv. 95,0%, 94,1% og 70,4%. mot laboratorisk påvist SARS-CoV-2 infeksjon med symptomer. Dette var tilfredsstillende for EMAs mål på >50%. Det var kun ChAdOx1 nCoV-19 som utførte effektanalyser mot asymptomatisk infeksjon, men denne effekten var 27,3% og hadde et CI som inneholdt 0. Vaksine-effekten var tilfredsstillende også for subgrupper som eldre og deltagere med økt risiko for alvorlig COVID-19. Insidensen av alvorlige COVID-19 tilfeller var for lav til å kunne si noe om effekten mot dette. Det forelå ikke data for vaksineeffekten av Ad26.COV2.S, men vaksinen gav en Spike-protein spesifikk nøytraliserende antistofferrespons mot SARS-CoV-2, og en cellerespons med CD8+ T-celler og et Th1>Th2 forhold, og publikasjoner etter godkjenning har vist et tilstrekkelig effektmål. Ut fra disse resultatene var det ingen kontraindikasjoner mot godkjenning av de fire vaksinerne. I etterkant av godkjenning har imidlertid de to virale vektorvaksinerne blitt trukket tilbake for bruk i Norge. Dette belyser behovet for studier også etter godkjenning for å detektere SAE. Til syvende og sist er godkjenningen av nye vaksiner et spørsmål om risiko og gevinst. Ved tidspunktet for godkjenning av de fire vaksinerne ble vaksinebehovet vurdert til å overgå risikoen på bakgrunn av den informasjonen som forelå fra vaksinstudier på dette tidspunktet. Det kreves fortsatt flere studier på disse vaksinerne hva gjelder sikkerhet og effekt, blant annet mot asymptomatisk infeksjon, alvorlig COVID-19 og beskyttelsen mot nye virusmutasjoner, samt effektivitetsstudier. Den optimale vaksinen mot COVID-19 er trolig ikke produsert enda, men med den nye generasjonen vaksineplattformer er utsiktene lovende, mer lovende enn før pandemiens start.

Referanser

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020: WHO; 2020 [updated 11.03.20; cited 2021 05.05.21]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
3. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
5. Organization. WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV)

SITUATION REPORT - 1. 2020.
6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4).
7. Organisation WH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Situation Report – 51. 2020 11. March.
8. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23.
11. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878.
12. Santacroce L, Charitos IA, Carretta DM, De Nitto E, Lovero R. The human coronaviruses (HCoVs) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(1):93-106.

13. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
14. Wu Z, Harrich D, Li Z, Hu D, Li D. The unique features of SARS-CoV-2 transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2171.
15. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance.* 2020;3(9).
16. Seyedpour S, Khodaei B, Loghman AH, Seyedpour N, Kisomi MF, Balibegloo M, et al. Targeted therapy strategies against SARS-CoV-2 cell entry mechanisms: A systematic review of in vitro and in vivo studies. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2364-92.
17. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(3):E304-e12.
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42.
19. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-95.
20. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(13):12493-503.
21. Peter P. *The Immune System.* Fourth edition ed. New York, USA and Abingdon UK: Garland Science, Taylor & Francis Group, LCC; 2015.
22. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018;9:1963.
23. Karpiński TM, Ożarowski M, Seremak-Mrozikiewicz A, Wolski H, Włodkowiec D. The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines. *Theranostics.* 2021;11(4):1690-702.
24. Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Thani AAA, Zaraket H, et al. Platforms Exploited for SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2020;9(1).
25. Folkehelseinstituttet. Immunitet og hvordan vaksiner virker. *Vaksinasjonsveilederen* Oslo: Folkehelseinstituttet; 2008 [updated 05.03.21; cited 2021 02.05.21]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/immunitet-og-hvordan-vaksiner-virker/>.

26. Taxt AM, Grødeland G, Lind A, Müller F. Status of COVID-19 vaccine development. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140(13).
27. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater*. 2020;19(8):810-2.
28. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2014;2(3):624-41.
29. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, Ho KL, Tan WS. Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. *Front Microbiol*. 2019;10:1781.
30. Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS One*. 2012;7(7):e40385.
31. EMA. Ervebo EPAR: European Medicines Agency; 2019 [updated 25.02.21; cited 2021 Cited 08.05.21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo>.
32. EMA. Zabdeno EPAR: European Medicines Agency; 2020 [updated 23.07.20; cited 2021 Cited 08.05.21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno#authorisation-details-section>.
33. EMA. Mvabea EPAR: European Medicines Agency; 2020 [updated 24.11.20; cited 2021 Cited 08.05.21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea#authorisation-details-section>.
34. Williams JA. Vector Design for Improved DNA Vaccine Efficacy, Safety and Production. *Vaccines (Basel)*. 2013;1(3):225-49.
35. Tombácz I, Weissman D, Pardi N. Vaccination with Messenger RNA: A Promising Alternative to DNA Vaccination. *Methods Mol Biol*. 2021;2197:13-31.
36. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-79.
37. Alameh MG, Weissman D, Pardi N. Messenger RNA-Based Vaccines Against Infectious Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2020.
38. Blakney AK, Ip S, Geall AJ. An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2).

39. Cagigi A, Loré K. Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1).
40. Britt L. Uracil: SNL; 2009 [updated 18.06.19; cited 2021 09.05.21]. Available from: <https://sml.snl.no/uracil>.
41. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med*. 2016;62(1):4-11.
42. Farrington CP, Miller E. Vaccine trials. *Mol Biotechnol*. 2001;17(1):43-58.
43. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnelli R, Laupèze B, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine*. 2016;34(52):6655-64.
44. WHO Technical Report. Annex 9: WHO Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations. WHO; 2017:503–573.
45. Godkjenningprosessen for koronavaksiner [Web page]. Statens legemiddelverk; 2020 [updated 21.04.21; cited 2021 02. mai]. Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/godkjenningprosessen-for-vaksiner-mot-covid-19#legemiddelverkets-rolle->.
46. European Medicines Agency C. Guideline on clinical evaluation of vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 London: EMA; 2018 [updated 26.04.18; cited 2021 02.05.21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-vaccines-revision-1_en.pdf.
47. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019;4:39.
48. Nauta J. *Statistics in Clinical and Observational Vaccine Studies*: Springer International Publishing; 2020.
49. Muruato AE, Fontes-Garfias CR, Ren P, Garcia-Blanco MA, Menachery VD, Xie X, et al. A high-throughput neutralizing antibody assay for COVID-19 diagnosis and vaccine evaluation. *Nat Commun*. 2020;11(1):4059.
50. Yu X, Gilbert PB, Hioe CE, Zolla-Pazner S, Self SG. Statistical approaches to analyzing HIV-1 neutralizing antibody assay data. *Stat Biopharm Res*. 2012;4(1):1-13.
51. European Medicines Agency C. EMA considerations on COVID-19 vaccine approval. EMA/592928/2020 Amsterdam: EMA; 2020 [updated 16.11.20; cited 2021 02.05.21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf.
52. Oversikt over koronavaksiner som er godkjent eller under godkjenning Oslo: Statens legemiddelverk; 2020 [updated 05.05.21; cited 2021 05.05.21]. Available from:

<https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/status-pa-koronavaksiner-under-godkjenning>.

53. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-93.
54. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439-50.
55. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
56. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
57. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-78.
58. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, 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*. 2021;396(10267):1979-93.
59. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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(10269):99-111.
60. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COVS.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
61. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*. 2020;14(10):12522-37.
62. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021.

63. FHI. FHI anbefaler ikke bruk av Janssen-vaksinen i Norge Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021 [updated 10.05.21; cited 2021 26.05.21]. Available from: <https://www.fhi.no/nyheter/2021/fhi-anbefaler-ikke-bruk-av-janssen-vaksinen-i-norge/>.
64. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update: World Health Organization; 2021 [cited 2121 20.05.21]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---27-january-2021>.
65. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021.
66. CDC. Variants of the Virus USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [updated 20.05.21; cited 2021 26.05.21]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Ftransmission%2Fvariant.html.
67. FHI. SARS-CoV-2 Reinfeksjon - hurtig oppsummert Oslo: Folkehelseinstituttet; 2021 [updated 11.03.21; cited 2021 26.05.21]. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2021/sars-cov-2-reinfeksjon---hurtig-oppsummert/>.

GRADE av litteratur

Referanse: "Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults" Mark J. Mulligan et al.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet 3
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Kartlegge sikkerheten, tolerabiliteten og immunogenisiteten ved økende dosenivå av mRNA vaksinen BNT162b1.	76 friske menn og ikke-gravide kvinner i alderen 18-55 år rekruttert via egen påmelding. Eksklusjonskriterier: HIV, HCV, HBV, immunosupprimerte, autoimmun sykdom, risiko for alvorlig COVID-19 sykdom, mottatt intervensjonsbehandling eller annen vaksine mot COVID-19, seropositiv IgM/IgG eller positiv PCR test for SARS-CoV2 24t før intervensjon.	Resultatene er presentert som deskriptive beskrivelser av statistiske funn. Smerte ved injeksjonsstedet var den hyppigst rapporterte lokale reaksjonen hos deltagere i alle tre vaksine-gruppene. Ett tilfelle av rapportert alvorlig smerte ved injeksjonssted etter 1. dose 100µg, øvrige lokale reaksjoner var milde til moderate. Av systemiske reaksjoner var fatigue og hodepine de vanligste.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskludert? Rekrutering og inkludering gjort rede for. Ingen klare seleksjonsbias. Klart definerte eksklusjonskriterier. • Var gruppene like ved starten? Ja. • Randomiseringsprosedyre? Interaktiv web-basert randomisering. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. • Primære endepunktet – validert? Primærutfall er validert og kan si noe om sikkerheten og tolerabiliteten av vaksinen. Immunogenisiteten er representert ut fra CMT og IgG i CMC, dette kan ikke direkte overføres til å si noe om effektivitet. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? Resultatene er oversiktlig presentert i sin helhet. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja, representative for sikkerhet og tolerabilitet for friske i alderen 18-55 år. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, tidligere mRNA-vaksine sikkerhetsstudier av andre vaksiner. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Konklusjon	45 deltagere ble randomisert til 3 grupper hvorav 12 mottok to doser med 10µg/30µg/100µg BNT162b1 og 3 i hver gruppe mottok placebo med 21 dagers mellomrom. De 12 som fikk 100µg i dose én mottok ikke en dose to.	Laboratoriefunn viste et transient fall i lymfocytter, hvorav alle var normalisert innen 6-8 dager etter vaksinasjon. To tilfeller av grad 2 nøytropeni ble rapportert 6-8 dager etter andre dose, ingen klinisk manifestasjon av dette ble observert i oppfølgingen.	
	Primært målte utfall: Rapporterte forespurte lokale reaksjoner (rødhet, hevelse og smerte ved innstikksted) og systemiske reaksjoner (feber, fatigue, hodepine, frysninger, oppkast, diaré, muskel- og leddsmerte) og bruk av antipyretisk/smertelindrende medikamenter i tidsrommet fra injeksjon og 7 dager etter hver dose.	RBD IgG målt i vaksinegruppene 21 dager etter første dose økte med dosering. GMT målt nådde 1,9-4,9 ganger nivået for pasientpanelet med COVID-19.	
Land			
USA			
År datainnsamling			
04.05.20 – 19.06.20	Informasjon ble hentet gjennom elektronisk selv-rapportering. Øvrige bivirkninger (AE) ble rapportert inntil 45 dager etter første dose. Det ble tatt hematologiske prøver før vaksinerings, på dag 1 og 7 etter første dose, samt innen 7 dager etter dose to. Sekundært målte utfall: SARS-CoV-2 nøytraliserende GMT og SARS-CoV-2 RBD IgG GMC 7 og 21 dager etter første dose, og 7 og 14 dager etter andre dose, sammenlignet med et pasientpanel med 38 PCR-bekreftet COVID-19 pasienter i alderen 18-83 år.		Styrker: Ingen seleksjonsbias, resultat svarer til formål, god oppfølging. Svakheter: Ikke gjort godt rede for CODID-19 serum-konvalensgruppen. Vet ikke om resultatene om vaksinens immunogenisitet kan overføres direkte til vaksineeffektivitet. Studien er utført på en populasjon som er yngre enn den pasientgruppen som er i størst risiko for å utvikle alvorlig sykdom i forløpet av COVID-19, i tillegg til at studiepopulasjonen består av friske individer. CI for deskriptiv statestikk ikke oppgitt, kun fremstilt i figurer.

Referanse: "Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates" Edward E. Walsh et al.		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet	3
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne sikkerheten og immunogenisiteten av ulike dosenivåer av to ulike mRNA-vaksinekandidater, BNT162b1 og BNT162b2.	332 friske menn og ikke-gravide kvinner i alderen 18-55 og 65-85 år ble screenet, 195 stk. ble randomisert til å få placebo eller vaksine ut fra eksklusjonskriteriene: HIV, HCV, HBV, immunsupprimerte, autoimmun sykdom, risiko for alvorlig COVID-19 sykdom, mottatt intervensjonsbehandling eller annen vaksine mot COVID-19, seropositiv IgM/IgG eller positiv PCR test for SARS-CoV2 24t før intervensjon. Vaksine-gruppene ble videre definert ut fra vaksinekandidat (BNT162b1 eller BNT162b2), vaksinedose (10/20/30µg x2 med 21 dagers mellomrom, eller 100µg x1, eller placebo x2) og aldersgrupper (18-55 år eller 65-85 år). Totalt 13 ulike vaksinegrupper à 12 personer, totalt 36 mottok placebo.	Resultatene er presentert som tall, prosenter og tilhørende Clopper-Pearson 95% CI. Smerte ved innstikksted var vanligste lokale reaksjon. b1 gav like lokale reaksjoner hos de yngre og eldre. b2 gav ingen rødhet eller hevelse hos de eldre. Reduksjon av rapporterte lokale reaksjoner etter dose 2 for b2. Systemiske reaksjoner og behovet for antipyretika var mindre hos personer som mottok b2 sammenlignet med b1. Ingen av de eldre i b2 gruppene rapporterte alvorlige systemiske reaksjoner. Funn av transient lymfocytopeni uten kliniske manifestasjoner. Ingen av vaksinedosene gitt i studien førte til grad 4 reaksjoner. De eldre oppnådde lavere IgG-verdier enn de yngre i begge vaksinegrupper. De høyeste nøytraliserings GMT verdiene ble målt dag 28 eller 35, doseavhengig. GMT for begge vaksintyper à 30 µg; 1,7-4,6 (yngre) og 1,1-2,2 (eldre) ganger nivået for COVID-19-panelet.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? Ikke gjort rede for rekruttering av deltagere. Klart definerte eksklusjonskriterier. • Var gruppene like ved starten? Økt andel eldre damer sammenlignet med eldre menn. Det var også 75% kvinner i gruppen yngre som mottok 30µg b2. Medianalder i de yngre gruppene varierte fra 25,5 – 49, og 67-69 hos de eldre gruppene. Alle gruppene hadde en overvekt av hvite ikke-hispaniske deltagere. • Randomiseringsprosedyre? Interaktiv web-basert randomisering. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Primære endepunkt er valide. Sekundære endepunkt er valide for immunogenisitet, ikke effektivitet. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? Resultatene er oversiktlig presentert i sin helhet. Gjort rede for ekskludert data. • Kan resultatene overføres til praksis? Lokale og systemiske reaksjoner kan overføres til friske, ikke-gravide, hvite ikke-hispaniske voksne i alderen 18-55 og 65-85. Immunogenisitet-resultatene kan ikke si noe om vaksinens effekt mot beskyttelse av COVID-19. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, annen fase 1 studie utført i Tyskland på BNT162b1. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja.
Konklusjon	Primært målte utfall: forespurte lokale reaksjoner (smerte ved innstikksted, rødhet og hevelse) og systemiske reaksjoner (feber, fatigue, frysninger, hodepine, oppkast, diaré, muskel- og leddsmerte) ble rapportert innen 7 dager etter hver dose. Bivirkninger ble også rapportert inn og vurdert inntil 1 mnd. etter andre dose. Hematologiske prøver ble tatt før vaksiner, på dag 1 og 7 etter første dose, samt innen 2-7 dager etter dose to. Sekundært målte utfall: Immunogenisitet ble målt ut fra 50%- og 90% nøytraliserende titer, samt SARS-CoV-2 RBD IgG målt 7 og 21 dager etter første dose, og 7 og 14 dager etter andre dose, sammenlignet med et pasientpanel med 38 PCR-bekreftet COVID-19 pasienter i alderen 18-83 år.		
Land			
USA			
År datainnsamling			
04.05.20 – 22.06.20			

Referanse: "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine" Fernando P. Polack et al.		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Effekten av BNT162b2 mot COVID-19 hos personer uten tidligere påvist SARS-CoV-2 inntil 7 dager etter 2. dose (a) samt hos personer med eller uten infeksjonsbevis frem til 7 dager etter 2. dose (b). Sekundært måles sikkerheten av vaksinen og effekten mot alvorlig COVID-19.	44 820 påmeldte 16 år og eldre, friske eller med stabil kronisk sykdom. 43 548 ble randomisert 1:1, 43 448 fikk en injeksjon med BNT162b2 30µg eller placebo. 43 252 ble fulgt opp med tanke på AE opptil 14 uker etter tidspunkt for 2. dose. 37 706 hadde en median oppfølgingsperiode på 2 mnd. etter dose to og utgjør «Main safety population». 8 183 personer utgjør reaktogenisitet-gruppen. Totalt 18 556 mottok 2 doser av BNT162b2, og 18 846 2 doser placebo. Av disse hadde 36 523 ingen kjent SARS-CoV-2, og ble målt ut fra effektivitetsmål a, mens 40 137 ble målt ut fra effektivitetsmål b. Data fra 196 deltagere med HIV ble vurdert for seg. Det ble lagt til 100 deltagere i alderen 12-15 år for modifisert intention to treat, disse casene ble ikke evaluert. Sikkerhets-data ble deskriptivt evaluert. Efficacy ble målt ut fra 100x(1-IRR), hvor IRR tilsvarende kalkulert ratio av bekreftet COVID-19 per 1000 personår. Efficacy over 30% ble målt ut fra Bayesian beta-binomial modell med 98,6% sannsynlighet som mål.	Lokale reaksjoner: mild til moderat smerte ved innstikksted var den hyppigst rapporterte lokale reaksjonen, under 1% rapporterte alvorlig smerte. Eldre rapporterte mindre lokale reaksjoner. Ingen grad 4 lokale reaksjoner. Ikke økt rapportering etter andre dose. Systemiske reaksjoner: hyppigere rapportert hos deltagere under 55 år, og økt rapportering etter 2. dose. Fatigue og hodepine hyppigst rapportert, hos de yngre hhv. 59% og 52%, og hos eldre 51% og 39%. Alvorlige systemiske reaksjoner etter hver dose forekom med en prevalens på under 2%, med unntak av alvorlig fatigue (3,8%) og alvorlig hodepine (2,0%). Feber ble rapportert hos 16% av de yngre og 11% av de eldre etter andre dose. Bruk av antipyretisk/analgetisk medisin var hyppigere hos yngre. AE: totalt 4 alvorlige bivirkninger relatert til vaksiner. Studien kan med 83% sannsynlighet detektere minst en AE med en insidens på 0,01%. 4 dødsfall i placebo- mot 2 i vaksinegruppen, ikke relatert. 95% og 94,6% effektiv hhv. primærutfall a og b. 52% effektiv 12 dager etter 1. dose. 99,99% sannsynlig effektivitet >30%. 1:9 alvorlige COVID-19-tilfeller i favør vaksine-gruppen.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskludert? Inkluderer personer med stabile kroniske tilstander som HIV, HBV, HCV og BMI>30. Kjent gjennomgått COVID-19, immunbehandling /immunodeficit ekskludert. • Var gruppene like ved starten? Ja. • Randomiseringsprosedyre? Interaktiv web-basert randomisering • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja, en egen ublindet komité så på sikkerhets-data, stopp-regel ikke brukt. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. Det var ingen forskjell mellom gruppene når det kom til daglig bruk av den elektroniske innrapporteringen. • Primære endepunktet – validert? Ja, effekten er målt ut fra om vaksinen beskytter mot sykdom, er konsistent på tvers av ulik alder, kjønn, etnisitet, BMI og underliggende sykdom. Lokale og systemiske reaksjoner og også valide. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. Litt rotete oversikt over hvilke deltagere som er inkludert i ulike utfallsmål. • Hva er resultatene? Presisjon? Ulike utfall fremstilt i egne tabeller. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja, men sekundærutfall om beskyttelse mot alvorlig COVID-19 ble kun diskutert • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja, men ut fra resultatene er det ikke etisk å fortsette oppfølgingen uten å tilby vaksiner. • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, tidligere sikkerhetsstudier gjort på samme vaksintype. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja. <p>Styrker: Multinasjonal stor populasjon fra 16-91 år, inkluderer kronisk sykdom og overvektige. Lik oppfølging, lite frafall. Valide utfallsmål.</p> <p>Svakheter: Kun 2 mnd. oppfølging. Tar ikke for seg effekt mot asymtomatisk SARS-CoV-2. AE ikke videre presisert.</p>
Konklusjon			
To-dose regime BNT162b2 gav 95,0% beskyttelse mot COVID-19. Like sikker som andre virale vaksiner.			
Land			
USA, Argentina, Brasil, Sør-Afrika, Tyskland, Tyrkia			
År datainnsamling			
27.07.20 – 14.11.20			

Referanse: "Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine" Lindsay R. Baden et al.		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet	4
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke sikkerheten til og effekten av mRNA-1273 som beskyttelse mot COVID-19 14 dager etter andre dose hos subgrupper >65 år, <65 år med økt risiko og <65 år uten økt risiko for alvorlig COVID-19. Sekundært effekten av én dose, og beskyttelse mot alvorlig COVID-19.	30 420 påmeldte ikke-gravide kvinner og menn ≥18 år, friske eller med stabile medisinske tilstander uten tidligere Sars-CoV-2 infeksjon, men risiko for å bli smittet og/eller risiko for alvorlig sykdom hvis smittet. Alle ble randomisert 1:1 til 100 µg mRNA-1273 eller placebo i to doser med 28 dagers mellomrom. Hhv. 15 185:15 166 fikk minst én dose og ble inkludert i «safety analysis», 14 550:14 598 i mITT populasjonen (negativ for Sars-CoV-2 frem til dagen før første dose), og 14 134:14 073 i per-protocol populasjonen (de fra mITT som mottok to doser). Vaksinsens effekt ble målt ut fra per-protocol populasjonen med utgangspunkt i H ₀ : vaksineeffekt er ≤30%. Effekten ble målt som en prosentvis reduksjon i HR med Cox 95% CI. Den første effektivitetsanalysen ble gjort med en cut-off 11.11.20 med totalt 95 covid-caser, mens det ble gjort en andre analyse med cut-off 21.11.20 (median 2 mnd. follow-up) med totalt 196 caser. Det er denne analysen som utgjør den primære effekt-analysen. Sikkerheten ble målt ut fra sikkerhets-populasjonen, og består i deskriptive data.	Lokale reaksjoner bestod for det meste av grad 1 og 2, og varte i gjennomsnitt 2,6 og 3,2 dager etter hhv. 1. og 2. dose. Smerte ved innstikksted var vanligste rapporterte reaksjon. Systemiske reaksjoner ble rapportert hyppigere etter 2. dose. Grad 3 AE ble rapportert hos 1,3% av placebo- og 1,5% av vaksinegr. SAE var likt for begge grupper, 0,6%. De vanligst rapporterte behandlingsrelaterte systemiske AE i placebo og vaksinegruppen var fatigue (1,2% :1,5%) og hodepine (0,9% : 1,4%). Den primære effektivitets-analysen viste en 94,1% effekt med 95% CI(91,2-97,4). Effekten var konsistent i de ulike predefinerte subgruppene. 30 av 30 tilfeller med alvorlig COVID-19 sykdom forekom i placebogruppen.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja. • Hvem er inkludert/ekskludert? Deltagere <65 år med kronisk lunge, hjerte eller leversykdom, samt diabetes, BMI ≥40 eller HIV ble inkludert i gruppen med risiko for alvorlig COVID-19. Immunbehandling /immunodeficit ble ekskludert. • Var gruppene like ved starten? Ja. Det ble gjort tiltak for å øke rekrutteringen av deltagere med etnisk minoritet og økt risiko. • Randomiseringsprosedyre? Sentralisert interaktiv randomisering • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja. • Primære endepunktet – validert? Vaksinsens sikkerhets og effektresultater er valide og kan overføres til en ikke-gravid befolkning ≥18 år både med og uten underliggende risiko for alvorlig sykdom. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Vaksinsens effekt etter første dose ble satt som et sekundært utfallsmål, men i resultater er studien omtalt som ikke egnet for å måle dette utfallet. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. • Annen litteratur som styrker resultatene? Studien viser til fase 1 studier på sikkerhet og immunogenisitet (ikke- placebokontrollert) med lignende resultater. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja. <p>Styrker: Inkluderer personer med underliggende risiko, effektivitetsmål persistent i flere subgrupper. Presenterer sikkerhetsdata med CI.</p> <p>Svakhet: Inkluderer ikke effekt mot asymtomatisk SARS-CoV-2 infeksjon.</p>
Konklusjon			
mRNA-1273 var 94,1% effektiv, også mot alvorlig COVID-19. Kun forbigående lokale/ systemiske reaksjoner			
Land			
USA			
År datainnsamling			
27.07.20 – 23.10.20			

Referanse: "Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial" Pedro M. Folegatti et al.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet 3
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Evaluere ChAdOx1 nCoV-19 effekt mot symptomatisk virologisk påvist COVID-19 og detektere SAE sammenlignet med MenACWY. Sekundært: sikkerhet, immunogenisitet, serokonversjon og effekt mot hospitaliserende COVID-19.	1077 frivillige ikke-gravide kvinner og menn i alderen 18-55 år ble rekruttert lokalt til 5 ulike studielokalisasjoner i UK. Eksklusjonskriteria: Tidligere lab-bekreftet SARS-CoV-2 eller symptomer fra 01.02.20, HIV+, HBV, HCV eller personer med eksponering som gir dem betydelig økt risiko for COVID-19 før intervensjon. Studien ble åpnet opp for helsearbeidere dersom de kunne avlegge negativ serologi før vaksine, dette ble ikke gjort på resten av deltagerne. 543 deltagere mottok én dose 5×10^{10} virale partikler ChAdOx1 nCoV-19, mens 10 av disse mottok to doser 28 dager etter. 534 deltakere mottok én dose 0,5 ml MenACWY som kontroll. Delt inn i 4 utfalls-grupper. gr.1: sikkerhet, gr.2: cellulær og humoral immunogenisitet, gr.3: to doser, gr.4: humoral immunogenisitet. Presiserer at de i artikkelen presenterer de foreløpige resultatene på: lokale og systemiske reaksjoner 7 dager etter vaksinerings og AE 28 dager etter vaksinerings gjennom digital rapportering (deskriptivt beskrevet), samt immunogenisitet t.o.m. 28 dager etter. IgG mot S-protein ble målt med ELISA og MIA. Nøytraliserende antistoffer målt med: PRNT _{IC50} , MNA IC _{50/80/90} , VN IC ₁₀₀ , og sammenlignet med et COVID-19 serumpanel fra pasienter ≥ 18 år, minst 20 dager etter symptomer.	Alle randomiserte ble vaksinert eller fikk kontrollvaksinen. Gr.1 (n=88), gr. 2 (n=412), gr.3 (n=10) gr. 4 (567). Smerte ved innstikksted var hyppigste rapporterte lokale reaksjon. Reaksjoner på vaksinen var hyppigst på dag 1 etter injeksjon. Fatigue og hodepine var vanligste systemiske reaksjon. 56 av ChAdOx1 og 57 av MenACWY deltagere tok paracetamol, disse hadde mildere reaksjoner, likt resultat på fatigue. AE var for det meste milde/moderate, og forbigående. Ingen SAE rapportert. Immunogenisitet var lik mellom de som mottok paracetamol og de som ikke gjorde det. IgG kons. peaket på dag 28, (n=127) median 157 EU (95% CI (96-317), og økte til 639 EU (95% CI (360-793) for boostergruppen på dag 56. 35 av 35 deltagere hadde en median PRNT ₅₀ på 218, (95% CI (122-395)). 9 av 9 i gr.3 hadde MNA ₈₀ med median titer 136 (95% CI (115-241)), som indikerer økt nøytraliserende med boosterdose.	<ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ikke alle formål er presentert som resultater i den aktuelle publikasjonen. Formål som er presisert er gjort rede for, og de som ikke er presentert er påpekt av forfatterne selv. • Hvem er inkludert/ekskludert? Se metode. Inklusjonskriterier endret rett før studiestart, tok da med helsepersonell. Ble ikke tatt serologi av alle deltagerne. • Var gruppene like ved starten? Ja, vaksine og kontrollgruppene var like, men ikke presisert om gr.1-4 var lik, og om vaksine/kontrolldeltagere var like innad i disse gruppene. • Randomiseringsprosedyre? Data-administrert randomisering. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Kun deltagere blindet, samt personell som gjorde kliniske vurderinger og de som utførte lab-analysene. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ikke alle grupper ble målt for samme utfall, sikkerhetsgruppen som ble målt for AE bestod kun av 88 personer, og kun 10 fikk boosterdose. Innad i disse 4 gruppene ble vaksine og kontrolldeltagere behandlet likt. • Primære endepunktet – validert? Kun for en begrenset populasjon i alderen 18-55 år. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja. • Kan resultatene overføres til praksis? Nei, ikke direkte appliserbart. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ikke alle utfallsmål for den pågående studien er presentert i denne publikasjonen. Presiserte utfallsmål er presentert. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja, ikke-humane studier og tidligere sikkerhetsstudier gjort på ChAdOx1 vektorvaksiner. • Har resultatene plausible forklaringer? Ja <p>Styrker: Brukt flere assay-metoder, sikkerhetsgruppen ble besøkt. Svakheter: kort oppfølging, liten studiepopulasjon, single-blinded, ikke generaliserbare imm. Resultater. Kun unge/friske deltagere. AE pop. (n=88).</p>
Konklusjon			
ChAdOx1 nCoV-19 er trygg, tolererbar og immunogen og dens reaktogenisitet ble redusert av paracetamol.			
Land			
UK			
År datainnsamling			
23.04.20 – 21.05.20			