

Nuvaxovid/Novavax: piąta szczepionka przeciw wirusowi COVID-19 w Unii Europejskiej

Nuvaxovid/Novavax: piąta szczepionka przeciw wirusowi COVID-19 w Unii Europejskiej

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}

¹emerytowany profesor Université du Québec á Montréal (Kanada)

²Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

■ **Słowa kluczowe:** COVID-19, szczepionki, Novavax, Nuvaxovid, przeciwciała IgG.

■ **Keywords:** COVID-19, vaccines, Novavax, Nuvaxovid, IgG antibodies.

■ **Abstract:** Mass vaccination from an epidemiological perspective is still the only effective weapon against the pandemic virus Covid-19. Product of Novavax company NVX-CoV2373 (Nuvaxovid) is an adjuvanted, recombinant spike protein nanoparticle vaccine that was shown to have satisfactory clinical efficacy for the prevention of coronavirus SARS-Cov-2 disease in clinical trials in the United Kingdom, Mexico and South Africa. The results provide strong evidence of high short-term vaccine efficacy of NVX-CoV2373 for the prevention of Covid-19 (> 90%) and for the prevention of moderate-to-severe disease (100%).

■ Wprowadzenie

Od stycznia 2020 r. w światowych laboratoriach na etapie przedklinicznym przeprowadzono badania ponad 200 kandydatów na szczepionki anty-Covid-19, z których ok. 70 doszło do etapu badań klinicznych. W Unii Europejskiej dopuszczone zostały szczepionki mRNA kodujące białko kolca S (*spike*) wirusa: **BNT162b2** (Pfizer/BioNTech), **mRNA1273** (Moderna). Dopuszczona jest również szczepionka **ChAdOx1** (Oxford-AstraZeneca) oraz jednodawkowa szczepionka **Ad26 Janssen** (Johnson & Johnson), w których wektorem jest adenowirus (tab. 1).

■ Szczepionka Novavax

Z końcem 2021 r. Europejska Agencja Medyczna EMA dopuściła warunkowo szczepionkę Nuvaxovid CoV2373 (Novavax/EMA/717890/2021), podawaną domięśniowo w 0,5 ml objętości. Szczepionka składa się ze stabilizowanych rekombinowanych trimerów pełnej długości białek kolca wirusa SARS-CoV-2 (5 µg, sekwencja Wuhan-Hu-1), produkowanych w postaci nanocząsteczek z saponinami (50 µg adjuwantu Matrix-M) [1]. EMA zaleciła przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu szczepionki Novavax o nazwie Nuvaxovid (NVX) w celu zapobiegania infekcji koronawirusem

Tabela 1. Szczepionki przeciw wirusowi COVID-19 stosowane aktualnie w Unii Europejskiej

Szczepionka	Budowa/skład	Dozowanie
ChAdOx-nCov19 AstraZeneca	wektorowa, niereplikujący adenowirus szympansa, ekspresja białka kolca wirusowego SARS-CoV-2	5 x 10 ¹⁰ cząstek wirusowych w 0,5 ml, domięśniowo
BNT Pfizer-BioNTech	mRNA, informacja białka kolca wirusowego SARS-CoV-2	30 µl w 0,3 ml, domięśniowo
mRNA1273 Moderna	mRNA, informacja białka kolca wirusowego SARS-CoV-2	100 µg w 0,5 ml, domięśniowo
Ad26 Janssen/Johnson & Johnson	wektorowa, niereplikujący adenowirus kodujący białko kolca wirusowego SARS-CoV-2	5 x 10 ¹⁰ cząstek wirusowych w 0,5 ml, domięśniowo
NVX CoV2373 Nuvaxovid/Novavax	nanocząstki białka kolca wirusowego SARS-CoV-2 z adjuwantem saponinowym matrix-M1	5 µg + 50 µg adjuwantu matrix M1 w 0,5 ml, domięśniowo

u osób w wieku od 18 lat. Szczepionka jest stabilna w temperaturze lodówki (2–8 °C).

Dwa główne badania kliniczne [1] przeprowadzone w Meksyku i USA oraz w Wielkiej Brytanii pokazały, że szczepionka Nuvaxovid jest skuteczna w zwalczaniu wirusa Covid-19. Odczyny niepożądane były w większości łagodne do umiarkowanych i przemijające, występowały częściej wśród biorców NVX niż w grupie biorców placebo i były częstsze po drugiej dawce niż po pierwszej. W pierwszym badaniu preparat osiągnął skuteczność na poziomie 90,4%, w drugim 89,7%. Badaniami objęto blisko 30 tys. osób (średnia wieku 47 lat), spośród wariantów wirusa ponad 80% stanowił wariant alfa. W badaniach brytyjskich skuteczność szczepionki NVX oceniono jako 86,3%–93,6%. Ogólnie skuteczność wobec któregośkolwiek z wariantów wirusa została oceniona na 92%. Zdaniem autorów uzyskano wysoką krótkoterminową skuteczność szczepionki NVX w zapobieganiu zakażeniu wirusem SARS-CoV-2 (> 90%) oraz w zapobieganiu umiarkowanemu i ciężkiemu przebiegowi COVID-19 (100%) [1].

W kolejnych badaniach z jednoczesnym podawaniem szczepionki przeciw grypie stwierdzono, że nie było zmian w odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę przeciwko grypie,

choć zauważono zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał na szczepionkę NVX. Skuteczność szczepionki NVX w tych badaniach wynosiła 87,5%–89,8% [2].

Warto dodać, że nie jest w pełni miarodajne podawanie wyłącznie liczbowego wyniku skuteczności szczepionki, bez uwzględnienia metodologii i opracowania odpowiednich kontroli, identyfikacji wariantów wirusa SARS-CoV-2, uwzględnienia grup wiekowych szczepionych osób, ewentualnych niedoborów immunologicznych, a nawet danego kraju. Dotychczas stosowane szczepionki charakteryzują się zmienną skutecznością. Przykładowo notowano skuteczność szczepionki BNT/BNT od 36% (wariant delta/Katar) do 92% (wariant alfa, populacja ogólna/Izrael) [3]. Zróżnicowane dane skuteczności szczepionki BNT/BNT Pfizer i/lub mRNA Moderna uzyskano dla biorców przeszczepów nerek – 46% (Katar), pacjentów hospitalizowanych – 59% (USA), weteranów stosujących leki immunosupresyjne – 69% (USA), wobec danych porównawczych dla ogólnej populacji 91%–94% (USA, Izrael) [3].

■ Novavax jako dawka przypominająca

Uczestnikom badań (2800 osób) w dwóch grupach wiekowych (młodszy: 41–61 lat, starsi:

73–82 lata), po 10–12 tygodniach od ukończenia szczepienia dwiema kolejnymi dawkami BNT (mRNA) lub dwiema kolejnymi dawkami ChAdOx (wektor adenowirusowy) podawano szczepionkę Novavax (nanocząstki, antygen białkowy) jako jedną z siedmiu szczepionek, będącą (trzecią) dawką przypominającą/wzmacniającą (*booster*). Dla wszystkich badanych grup i kontroli uzyskano potwierdzenie braku zainfekowania i choroby COVID-19. Dla wszystkich testowanych szczepionek przypominających uzyskano podwyższenie miana przeciwciał IgG neutralizujących wirusa SARS-CoV-2, podobne dla obydwu grup wiekowych (dla Novavax: 4,5-krotne). Znaczącą odpowiedź (6,8–13,0-krotne podwyższenie miana IgG) uzyskano zwłaszcza dla trzech przypominających szczepionek: mRNA (Moderna) po homologicznych BNT/BNT (Pfizer) lub ChAdOx/ChAdOx (AstraZeneca) oraz ChAdOx lub Ad26 (Johnson & Johnson) po BNT/BNT [4]. Odpowiedzi komórek T zostały znacząco wzmocnione przez trzecią dawkę przypominającą ChAd/AstraZeneca, lecz nie w grupach otrzymujących mRNA1273/Moderna lub BNT/Pfizer. Miejscowe i/lub układowe skutki uboczne pojawiały się w okresie tygodnia w obydwu grupach wiekowych. Dla wszystkich testowanych kombinacji szczepionek notowano dopuszczalne profile skutków ubocznych [4].

W poszukiwaniu zwiększenia skuteczności szczepień porównywano dynamikę wytwarzania przeciwciał szczepieniem dawkami homologicznymi lub za pomocą szczepień heterologicznych przeciw wirusowi SARS-CoV-2. Ogólnie szczepienia heterologiczne skutkowały zwiększoną immunoreaktywnością w porównaniu do szczepień dawkami homologicznymi. Po pierwszej dawce ChAdOx szczepienie w drugiej dawce heterogenną szczepionką mRNA powodowało relatywnie wyższe miano przeciwciał, lecz nie w przypadku NVX. Szczepienie heterogenne BNT/NVX nie dawało lepszego efektu w stosunku do homologicznego szczepienia BNT/BNT. Niemniej jednak szczepionka NVX po pierwotnym szczepieniu ChAdOx

powodowała lepszą indukcję odporności humoralnej i komórkowej od homologicznego szczepienia ChAdOx/ChAdOx [5]. Ogólnie miana IgG przeciw białku kolca SARS-CoV-2 indukowane przez heterologiczne szczepienie BNT/NVX były powyżej miana uzyskanego ze szczepienia homologicznego ChAdOx/ChAdOx. Wykazano skuteczność heterologicznego szczepienia BNT/NVX (rzędu 65–70%), zapobiegającego objawowej infekcji wirusowej SARS-CoV-2 i ponad 90% wobec hospitalizacji i zgonów. Dodatkowo odpowiedź komórek T we wszystkich grupach była najwyższa w grupie ChAdOx/NVX, co zdaniem autorów badań może okazać się istotne w uzyskaniu relatywnie trwałej ochrony przed nowymi wariantami SARS-CoV-2. Dane te są zgodne z poprzednimi dowodami na lepszą skuteczność harmonogramów heterogenych/mieszanych szczepień i przemawiają za ich stosowaniem.

Indukcja zarówno odporności komórkowej, jak i humoralnej dla skuteczności szczepionek w zwalczaniu infekcji wirusowej COVID-19 jest niezmiernie istotna, co wynika z wielośrodkowych rzetelnych badań. Wykazano niewielką różnicę efektu szczepień w ochronie przed infekcją lub w ochronie przed ciężką chorobą i śmiercią po zaszczepieniu ChAdOx/ChAdOx bądź BNT/BNT, pomimo generowania przez BNT wielokrotnie wyższych mian przeciwciał neutralizujących niż ChAdOx. Niemniej jednak pozytywne efekty podawania surowic ozdrowieńców seronegatywnym chorym na COVID-19, ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc, trzema współistniejącymi schorzeniami i osłabioną odpornością, potwierdzają istotne znaczenie przeciwciał anty-COVID-19 w zwalczaniu choroby. Śmiertelność (w 28-dniowym okresie) u tych chorych, którzy otrzymali przeciwciała ozdrowieńców, wynosiła 2,5% wobec śmiertelności 26% bez podania przeciwciał [6].

Ogólnie decyzja wyboru szczepionki przypominającej powinna być oparta na danych immunologicznych, znanych profilach skutków ubocznych i dostępności danej szczepionki w kraju.

Związek między poziomami przeciwciał w 28. dniu po podaniu trzeciej dawki a długotrwałą ochroną zależną od pamięci immunologicznej jest nadal nieznyany. Istotna jest właściwa decyzja, jaka ilość szczepionki będzie wystarczająca. Zdaniem autorów aktualnie stosowane dawki mRNA mogą być wyższe dla osiągnięcia celu: wzmocnienia odporności po przypominającej trzeciej dawce [4].

Podsumowanie

Szczepionka NVX Nuvaxovid /Novavax zawierająca nanocząstki białka kolca wirusowego okazała się skuteczna w zwalczaniu wirusa SARS-CoV-2 na poziomie 89%–90%. Zastosowana w trzeciej dawce szczepionka Novavax wzmocniła odporność przeciw wirusowi wywołującemu COVID-19 w obydwu badanych grupach wiekowych (41–61 lat i 73–82 lat). Autorzy przeprowadzonych badań oceniają rekombinowaną szczepionkę białkową z adjuwantem NVX-CoV2373 jako nową szczepionkę, którą można dodać do rodziny szczepionek bezpiecznych, chroniących przed wariantami SARS-CoV-2, o akceptowalnym profilu skutków ubocznych. Funkcjonująca w Maryland (USA) firma Novavax przewiduje produkcję swojej szczepionki NVX-CoV2373 (Nuvaxovid) w ilości 150 mln dawek miesięcznie [7]. © P

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzysztyniak
ball@medyk.com.pl

Nadesłano: 27-12-2021

Artykuł opublikowano w „Gabiniecie Prywatnym” nr 6/2021.

Piśmiennictwo:

1. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. 2019nCoV-301 Study Group. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 2021 Dec 15. doi: 10.1056/NEJMoa2116185.
2. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, et al. 2019nCoV-302 Study Group. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov 17:S2213-2600(21)00409-4. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.
3. Science Brief: COVID-19 vaccines and vaccination. Updated Sept. 15, 2021. CDC Centers for Disease Control and Prevention (USA).
4. Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al. COV-BOOST Study Group. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3. Epub 2021 Dec 2. Erratum in: *Lancet*. 2021 Dec 18;398(10318):2246.
5. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, et al. Com-COV2 Study Group. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Dec 6:S0140-6736(21)02718-5. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02718-5.
6. Bar KJ, Shaw PA, Choi GH, et al. A randomized controlled study of convalescent plasma for individuals hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021 Dec 15;131(24):e155114. doi: 10.1172/JCI155114.
7. Tinari S, Riva C. Covid-19: Whatever happened to the Novavax vaccine? *BMJ*. 2021 Dec 8;375:n2965. doi: 10.1136/bmj.n2965.